

Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH-8034 Zürich

Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich
Reinhard E. Ganz | Zürich
Martinus Hauf | Tschugg
Hennric Jokeit | Zürich
Christian M. Korff | Genève
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Oliver Maier | St. Gallen
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Kaspar Schindler | Bern
Serge Vulliémoz | Genève

Beirat

Alexandre Datta | Basel
Thomas Grunwald | Zürich
Christian W. Hess | Bern
Anna Marie Hew-Winzeler | Zürich
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Malin Maeder | Lavigny
Klaus Meyer | Tschugg
Christoph Michel | Genève
Christoph Pachlatko | Zürich
Monika Raimondi | Lugano
Andrea O. Rossetti | Lausanne
Stephan Rüegg | Basel
Markus Schmutz | Basel
Margitta Seeck | Genève
Urs Sennhauser | Hettlingen
Franco Vassella | Bremgarten

Inhalt

Editorial	201 – 203
Warum hören Anfälle auf? <i>Rüdiger Köhling</i>	204 – 211
Seizures and Systems <i>Kaspar Schindler</i>	212 – 223
Warum hören epileptische Anfälle auf? – Nicht-medikamentöse Mechanismen <i>Stephan Rüegg</i>	224 – 231
Epidemiologie symptomatischer epileptischer Anfälle <i>Dominique Flügel</i>	232 – 242
Symptomatische Epilepsie – womit behandeln? <i>Stephan Rüegg</i>	243 – 260
Behandlung symptomatischer epileptischer Anfälle: Notwendigkeit oder Unsinn <i>Felix Rosenow</i>	261 – 266
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	267 – 272
Kongresskalender	273 – 275



Allgemeines

Epileptologie veröffentlicht sowohl angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Epileptologie. Es werden in der Regel nur bislang unveröffentlichte Arbeiten angenommen. Die Manuskripte oder wesentliche Teile daraus dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften angeboten werden oder anderweitig bereits zur Publikation angenommen worden sein. Alle Manuskripte werden zweifach begutachtet. Von den Beiträgen werden keine Sonderdrucke erstellt, sie werden jedoch als pdf-Datei zusätzlich auf der Liga-Homepage (www.epi.ch) veröffentlicht und können von dort heruntergeladen werden.

Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (inkl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an: Frau M. Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Tel. 043 488 67 79, Fax 043 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.

Hinweise zur Manuskripterstellung

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie den folgenden Kriterien entsprechen. Nicht entsprechend abgefasste Manuskripte werden vor der Begutachtung zurückgesandt.

- 1. Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich.
- 2. Schreibweise (deutsch):** Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
- 3. Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:
 - DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite).
 - Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern.
 - Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung.
- 4. Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. inkl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch, Résumé in Französisch und Summary in Englisch sowie je drei bis fünf Schlüsselwörter, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:
 - Das Titelblatt enthält den vollen Titel der Arbeit (deutsch und englisch), Namen und Titel der Autoren, die Kliniken bzw. Institutionen, an denen alle Autoren arbeiten, sowie die vollständige Adresse des federführenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.

- **Zusammenfassung, Résumé und englischer Abstract (mit Titel der Arbeit):** Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (je maximal 250 Wörter).
- **Text:** Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (inkl. Untersuchungsmaterial, Patienten, Versuchstiere etc., ggf. auch Angabe über Einwilligung bzw. Einhaltung der Deklaration von Helsinki inkl. Votum einer Ethikkommission), Ergebnisse und Diskussion. Abkürzungen sind bei ihrem ersten Erscheinen im Text voll auszuschreiben.
- **Literaturverzeichnis:** Am Ende der Arbeit werden die Literaturstellen in der im Text zitierten Reihenfolge aufgeführt und nach untenstehendem Muster zitiert. Persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Befunde oder zur Publikation eingereichte Manuskripte werden nicht aufgenommen, sondern entsprechend im Text vermerkt. Zitierungen „im Druck“ bzw. „in press“ beziehen sich nur auf von einer Zeitschrift bereits angenommene Arbeiten (mit Angabe von Zeitschrift und – soweit bekannt – Band und Erscheinungsjahr. Das Zitieren von Arbeiten als „in Vorbereitung“ oder „in preparation“ ist nicht zulässig. Kongressmitteilungen können nur als zitierbare Abstracts oder Beitrag in Proceedings-Bänden berücksichtigt werden.
- **Tabellen:** Jede Tabelle steht auf einer neuen Seite und hat eine kurze erklärende Überschrift. Abkürzungen oder Zeichen sind in einer Fussnote zu erklären.
- **Abbildungslegenden:** Die Legende für jede Abbildung steht auf einer neuen Seite; alle Abkürzungen oder Zeichen sind darin zu erklären.
- **Abbildungen:** Strichzeichnungen, schattierte Zeichnungen oder Fotografien (SW oder Farbe).
- **Zitierweise:** Zeitschriftenartikel: Daoud AS, Batiha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. *Epilepsia* 2002; 43: 740-743 (bei bis zu vier Autoren werden alle genannt; Abkürzungen der Zeitschriften nach der „List of Journals indexed in Index Medicus“); Bücher: Shorvon S. *Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults*. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Buchkapitel: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migratio nal disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): *The Epilepsies. Etiologies and Prevention*. San Diego, London, Boston et al.: Academic Press, 1999: 93-102

Was ist an die Redaktion einzureichen?

Alle Manuskripte sind inklusive Abbildungen und Tabellen in dreifacher Ausführung einzureichen. Bevorzugt wird eine elektronische Manuskripteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer Diskette (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).

PD Dr. med. Stephan Rüegg



Anfälle. In einem weiteren Beitrag schildert Stephan Rüegg, welche Behandlungsmöglichkeiten für akute und chronische symptomatische Anfälle zur Verfügung stehen, und was dabei Substanz- und Krankheits-spezifisch zu beachten ist. Felix Rosenow beantwortet die Frage, ob überhaupt, wann und warum (akut) symptomatische Anfälle behandelt werden sollen/müssen.

Verbunden mit einem grossen Dank an die AutorInnen für ihre hervorragenden Beiträge wünsche ich den Kolleginnen und Kollegen viel Vergnügen beim Lesen dieser Ausgabe.

Liebe Leserin, lieber Leser

Das vorliegende Heft ist zwei Themen gewidmet, die auch an der diesjährigen Drei-Länder-Tagung der Deutschsprachigen Ligen in Interlaken in Seminaren besprochen worden sind.

Warum hören fast alle epileptischen Anfälle von selbst innerhalb von wenigen Minuten auf? Diese Frage ist fundamental für das Verständnis und vor allem auch für Behandlungsstrategien epileptischer Anfälle. Welche Mechanismen kann das Gehirn selbst aktivieren, um epileptische Aktivität zu beenden? Wie imitieren unsere therapeutischen Massnahmen diese Vorgänge? Im Beitrag von Rüdiger Köhling werden zelluläre und molekularbiologische und neurophysiologische Mechanismen beschrieben, die zur spontanen Anfallsbeendigung beitragen. Kaspar Schindler stellt uns vor, dass es zum Verständnis der Entstehung und zur Eindämmung epileptischer Aktivität unverzichtbar ist, das Gehirn nicht mehr als Kommode mit vielen Schubladen, sondern als hochkomplexes System und dynamisches Netzwerk zu verstehen. Neben Medikamenten kommen heutzutage immer mehr auch nicht-medikamentöse Epilepsitherapien zum Einsatz. Stephan Rüegg versucht zu erläutern, wie die aktuellen Vorstellungen über nicht-medikamentöse Anfallsbeendigung aussehen. Dabei wird klar, dass noch ein weiter Weg vor uns liegt, diese wirklich zu verstehen.

Der zweite Teil des Heftes befasst sich mit den (akuten) symptomatischen epileptischen Anfällen. Gerade konsiliarisch oder selbst betroffen im Notfalldienst oder auf der Intensivstation gehören Fragen zu diesen Anfällen zu den häufigsten Anforderungen an uns Neurologen. Dominique Flügel gibt eine umfassende Übersicht über die Epidemiologie und Ursachen dieser


Stephan Rüegg

PD Dr. med. Stephan Rüegg



epidemiology and causes of these seizures. In a further article Stephan Rüegg describes which treatment options are available for acute and chronic symptomatic seizures and what is to be heeded specifically with regard to substance and illness. Felix Rosenow responds to the question whether (acute) symptomatic seizures should/must be treated at all and if so when and why they should/must be treated.

As well as extending many thanks to the authors for their outstanding contributions, I hope my colleagues will very much enjoy reading this edition.

Dear Readers,

This issue is devoted to two subjects, which have also been discussed in seminars at this year's Three Nations Conference of the German-speaking Leagues in Interlaken.

Why do almost all epileptic seizures stop by themselves within a few minutes? This question is fundamental for the understanding of and in particular also for treatment strategies of epileptic seizures. Which mechanisms can the brain itself activate in order to end epileptic activity? How do our treatment measures imitate these processes? In the article by Rüdiger Köhling cellular and molecular biological and neurophysiological mechanisms are described, which contribute to the spontaneous ending of a seizure. Kaspar Schindler presents us with the idea that in order to understand the development and control of epileptic activity, it is essential to understand the brain no longer as a chest with a great number of drawers, but as a highly complex system and dynamic network. Alongside medication non-drug treatments of epilepsy are also being used more and more nowadays. Stephan Rüegg attempts to show what the current concepts about non-drug ending of a seizure look like. In this it becomes clear that there is still a long way to go before we really understand this.

The second part of this issue deals with (acute) symptomatic epileptic seizures. Whether straight at consultative level or if we are personally involved when on emergency call or on the intensive care ward, questions regarding these seizures rank amongst the most frequent demands on us neurologists. Dominique Flügel provides a comprehensive overview about the



Stephan Rüegg

PD Dr. med. Stephan Rüegg



Chère lectrice, cher lecteur,


Le présent numéro est consacré à deux thèmes qui ont fait également cette année l'objet des discussions tenues à Interlaken au cours du congrès trinational conjoint avec les ligues de langue allemande.

Pourquoi pratiquement toutes les crises d'épilepsie se terminent d'elles-mêmes en quelques minutes? Cette question est fondamentale pour la compréhension et surtout aussi pour les stratégies de traitement des crises d'épilepsie. Quels mécanismes le cerveau peut-il activer lui-même afin de stopper l'activité épileptique ? Comment nos mesures thérapeutiques imitent-elles ce processus ? L'article de Rüdiger Köhling décrit des mécanismes cellulaires et moléculaires ainsi que neurophysiologiques qui contribuent à l'arrêt spontané de la crise. Kaspar Schindler nous dit que pour la compréhension de la formation et de l'endiguement de l'activité épileptique, il est indispensable de se représenter le cerveau non pas comme une commode à plusieurs tiroirs, mais comme un système hautement complexe et un réseau dynamique. Outre des médicaments de l'épilepsie, on dispose actuellement aussi de plus en plus de traitements non médicamenteux. Stephan Rüegg tente d'expliquer les représentations actuelles concernant l'arrêt non médicamenteux des crises. À cet égard, il est tout à fait clair qu'il nous reste un long chemin à parcourir avant de comprendre réellement ces effets.

La deuxième partie du numéro traite des crises d'épilepsie symptomatiques (les crises aiguës). Pour nous qui sommes neurologues, ces crises représentent les questions sur lesquelles nous sommes sollicités le plus fréquemment lors d'une demande de conseil, dans

un service d'urgence ou de soins intensifs. Dominique Flügel fournit une vue d'ensemble complète sur l'épidémiologie et les causes de ces crises. Dans un autre article, Stephan Rüegg illustre les possibilités thérapeutiques à notre disposition pour les crises aiguës et chroniques symptomatiques et ce qu'il faut respecter à cet égard spécifiquement au sujet des substances utilisées et des maladies en cause. Felix Rosenow répond à la question de savoir si, tout compte fait, quand et pourquoi les crises symptomatiques aiguës doivent être traitées.

Je souhaite à mes collègues beaucoup de plaisir à la lecture de ce texte et adresse mes remerciements aux auteurs pour leur contribution considérable.


Stephan Rüegg

Rüdiger Köhling
Oscar-Langendorff-Institut für Physiologie
Universitätsmedizin Rostock

Zusammenfassung

Während sich ein Grossteil der Literatur der experimentellen Epileptologie den Mechanismen der Anfallsentstehung, also vor allem funktionellen, genetischen und epigenetischen Veränderungen bei Epilepsien bzw. in Epilepsiemodellen widmet, wird die Frage nach den Mechanismen der Anfallsbeendigung kaum bearbeitet. Diese Übersichtsarbeit beleuchtet die wesentlichen Überlegungen hierzu aus experimenteller Sicht.

Epileptologie 2013; 30: 204 – 211

Schlüsselwörter: Anfallsbeendigung, pH, Adenosin, K⁺, Neuromodulatoren

Why Do Seizures Stop?

While much of the literature of experimental epileptology is devoted to elucidating the mechanisms of seizure generation, focusing primarily on functional, genetic and epigenetic changes in epilepsy or in epilepsy models, the question of the mechanisms of seizure termination is hardly addressed. This review article examines the key considerations of this experimental point of view.

Key Words: Seizure termination, pH, adenosine, K⁺, neuromodulators

Pourquoi les crises s'arrêtent-elles ?

Alors qu'une grande partie de la littérature consacrée à l'épilepsie expérimentale traite des mécanismes déclencheurs d'une crise, avant tout des modifications fonctionnelles, génétiques, épigénétiques, voire des modèles d'épilepsie, la question de l'arrêt des crises et du mécanisme qui mène à cet arrêt est peu abordée. Ce travail décrit les considérations essentielles d'un point de vue expérimental.

Mots clés : cessation d'une crise, pH, adénosine, K⁺, neuromodulateurs

Einleitung

Eine der wichtigsten Fragen in der Epileptologie ist eigentlich die folgende: Warum hören Anfälle wieder auf? Eine Klärung der Mechanismen der Anfallsbeendigung dürfte wegweisend sein für das Verständnis der endogenen erregbarkeithemmenden Prozesse und damit auch möglicher neuer therapeutischer Interventionsstrategien. Trotz dieser möglichen Bedeutung sind Untersuchungen zu Mechanismen der endogenen Anfallsunterbrechung selten. Die meisten der Hinweise aus tierexperimentellen Studien sind somit indirekter Natur. Dennoch wurden zahlreiche Hypothesen vorgebracht, die im Folgenden kurz diskutiert werden. Einen umfangreicheren Überblick bietet eine englischsprachige Übersichtsarbeit [1], deren Exzerpt die vorliegende Arbeit darstellt.

Mathematische Modelle

Zunächst soll auf theoretische Arbeiten zu dem Problem eingegangen werden: In einer Studie, die auf der Basis von Patientendaten (EEG, Elektrokortikogramm (ECoG), lokale Feldpotenzial- und Multi-Einheit-Aufnahmen) mathematische Modelle zu Anfällen üblicher Dauer einerseits und zu Status epilepticus (SE) andererseits entwickelt, definiert während der Endphase von Anfällen vier charakteristische Merkmale: eine Abnahme der Leistung (sowie der Frequenz), eine Erhöhung der zeitlichen und räumlichen Korrelation und eine Bistabilität der spektralen Leistung, das heisst abwechselnd hohe und niedrige Varianz der frequenzspektralen Leistung [2]. Die Autoren folgern ferner, dass Anfälle als Folge eines diskontinuierlichen Übergangs von einem iktualen Attraktor zu einem postiktualen Attraktor enden. Während eines SE treten hingegen mehrfach sich wiederholend einander abwechselnde Perioden einer starken Korrelation und Anti-Korrelation der frequenzspektralen Leistung und zeitlicher Korrelationsmasse auf. Dabei nähert sich das System zwar wiederholt den Randbedingungen des iktualen Attraktors an, überschreitet diese allerdings (im Gegensatz zu normalen Anfallsgeschehen) nicht [2]. Insgesamt erscheint die Phase des Anfallsabbruchs als ein diskreter (wahrscheinlich zeitabhängiger und vielleicht sogar deterministischer) Prozess, statt eines kontinuierlichen Vorganges, wie auch durch andere theoretische Arbei-

ten suggeriert [3]. Die Untersuchungen legen zudem nahe, dass es eher unwahrscheinlich ist, dass ein einziger Mechanismus wie zum Beispiel ein kritischer intrazellulärer Ca^{2+} -Anstieg verantwortlich ist, wie in einer anderen Modellstudie spekuliert [4]. Vielmehr deuten die theoretischen Überlegungen darauf hin, dass ganz unterschiedliche Mechanismen in den gleichen Übergangszustand konvergieren können [2].

Metabolische Erschöpfung

Metabolische Erschöpfung, also die Annahme, dass zum Beispiel Sauerstoff und/oder Glukoseversorgung unter fortgesetzter Anfallsaktivität kritisch sinken, und damit auch der intrazelluläre ATP-Gehalt, ist eine eingängige Hypothese zur Anfallsbeendigung [5]. Tatsächlich kommt es in chronisch epileptischem Gewebe (SE-Modell der Ratte) zu einer anfallsabhängigen Reduktion der NAD(P)H-Bereitstellung. Dies deutet prinzipiell auf einen Defekt der mitochondrialen Atmungskette oder der Glykolyse [6] und erklärt zudem den üblicherweise zu beobachtenden iktualen Hypometabolismus. Allerdings persistiert in den genannten Untersuchungen auch unter diesen Bedingungen die epileptische Aktivität, so dass dieser Mechanismus offenbar nicht ausreicht, Anfälle tatsächlich abbrechen zu lassen. Im Gegenteil vermuten die Autoren, dass die Reduktion der NADH-Produktion zur Chronifizierung und Pharmakoresistenzentwicklung massgeblich beitragen könnte [7]. Obwohl eine Hypoxie (und insbesondere die Reoxygenierung nach Hypoxie) Anfälle auszulösen vermag, wie auch eine schwere Hypoglykämie (während moderater Glukosemangel prokonvulsiv wirkt) [8], ist der lokale zerebrale Glukoseverbrauch unmittelbar postiktual reduziert. Dies deutet zum Anfallsende sogar auf einen reduzierten Glukosebedarf [9]. Eine metabolische Erschöpfung als massgeblicher Mechanismus der Anfallsbeendigung ist also insgesamt unwahrscheinlich.

Neuronale Synchronisation

Der Verlust der Synchronisation im neuronalen Netzwerk (durch Abnahme des erregenden synaptischen Zustroms, durch zunehmenden Einfluss hemmender Mechanismen oder durch eine Dysfunktion der elektrischen Kopplung) stellt eine weitere attraktive Hypothese zur Anfallsbeendigung dar. Tatsächlich stützen in-vitro-Befunde diese Hypothese, da sie Hinweise auf eine progressive Erschöpfung der präsynaptischen Glutamatausschüttung im Rahmen fortschreitender epileptiformer Aktivität liefern [10]. Allerdings: Auch in diesem Modell bleibt die Aktivität als solche bestehen; lediglich die Dauer einzelner Spikes steigt tatsächlich mit verringerter und desynchronisierter Glutamatfreisetzung [11]. Letztlich spielt ein Ausfall der glutamater-

gen Aktivität also keine Rolle. Eine zunehmende hemmende Eindämmung des Anfallsgeschehens könnte alternativ eine Rolle spielen. Das Konzept der Umfeldhemmung wurde bereits in den sechziger Jahren entwickelt [12]. Offenbar sind hemmende Interneurone während epileptischer Aktivität ebenfalls stark aktiv [13]. Voraussetzung für eine Anfallsbeendigung wäre also ein weiteres Anwachsen der Umfeldhemmung. Trotz der nachgewiesenen, anfänglich starken Umfeldhemmung [14 - 16], kommt es aber offenbar im Gegenteil mit dem Fortschreiten der Anfälle, oder genauer mit deren räumlicher Ausbreitung, zu einem Zusammenbruch des hemmenden Umfelds, wie durch Trevelyan und Schevon [17] in einer Übersichtsarbeit zusammengefasst. In der genannten Arbeit werden mehrere mögliche Gründe hierfür angeführt: die Entstehung eines Kathoden- bzw. Depolarisationsblocks (also Inaktivierung der Interneurone durch starke Depolarisation, die letztlich Natriumkanäle im geschlossenen Zustand verharren lässt), präsynaptische Hemmung der GABA-Freisetzung, Erschöpfung der synaptischen GABA-Vorräte oder postsynaptische Desensibilisierung, und zudem auch ein zunehmend positiver Cl^- -Gradient durch fortdauernden Einstrom des Ions, so dass GABA nun eine depolarisierende Wirkung entfaltet [18]. Aus diesen Gründen ist, zumindest in akuten Modellen, GABAerge Hemmung vermutlich nur transient eindämmend wirksam. Im weiteren Verlauf eines Anfalls bestimmt interneuronale Aktivität eher nur die Struktur des iktualen Ereignisses, ohne jedoch dessen Dauer zu begrenzen [19]. Tatsächlich führt die Aktivierung von Interneuronen und deren Ausschüttung von GABA letztlich wohl sogar unter bestimmten Bedingungen zu einer erhöhten Synchronisation, da so ein „Reset-Mechanismus“ vorgegeben wird [20, 21]. In chronisch epileptischem Gewebe ist GABAerge Aktivität offenbar auch anfallsunabhängig regelmässig depolarisierend (aufgrund einer Dysregulation von Chlorid-Transportern) [22 - 26]. Im schlimmsten Fall kann GABAerge Aktivität schliesslich auch zur Chronifizierung und Ausweitung des epileptischen Geschehens beitragen und die Entstehung von Spiegelfoci bedingen [27, 28]. Phasische GABA_A-Rezeptor-vermittelte Aktivität ist somit wahrscheinlich nicht für die Begrenzung der Anfallsdauer verantwortlich. Neben der phasischen GABA-Freisetzung an Synapsen kommt allerdings noch eine extrasynaptische, tonische Freisetzung (über Transporter und vesikulär) vor. Diese tonische Freisetzung ist in chronisch epileptischem Gewebe erhöht [29]. Unabhängig davon, ob diese Hochregulierung der tonischen GABA-Freisetzung durch Neurosteroiden vermittelt wird [30], oder dies wegen der reduzierten Neurosteroid-Empfindlichkeit in epileptischem Gewebe eher unwahrscheinlich ist [31], führt die gleichzeitige Abnahme der phasischen und Zunahme der tonischen GABA-Freisetzung zu einer erhöhten Empfindlichkeit von Neuronen gegenüber erregenden synaptischen Zuströmen [29]. Insgesamt ist somit die Bedeutung tonischer GABA-Freisetzung

für die Anfallsbeendigung nicht geklärt. Neben chemischen existieren zudem elektrische Synapsen, sog. „gap junctions“ (oder Nexus), die zwischen Neuronen, aber auch zwischen Gliazellen ausgebildet werden können. Es herrscht im wesentlichen Konsens darüber, dass „gap junctions“ zwischen Neuronen eher prokonvulsive, und solche zwischen Gliazellen eher antikonvulsive Auswirkungen haben. So zeigen Experimente unter Verwendung pharmakologischer oder genetischer Blockade von „gap junctions“, entweder eine erhöhte epileptische Aktivität bei genetischer Ausschaltung glialer „gap junctions“ (durch den Verlust von räumlicher Kalium-Pufferung und damit durch erhöhte Anstiege des extrazellulären K^+) [32], oder eine Hemmung epileptischer Aktivität bei pharmakologischer Blockade (vermutlich dann mehrheitlich neuronaler) „gap junctions“ [33 - 36]. Obwohl anfallsabhängig Veränderungen des intrazellulären pH- bzw. Ca^{2+} -Spiegels auftreten [36], die funktionelle Veränderungen von „gap junctions“ erklären könnten, bleibt ein direkter Nachweis solcher Effekte bisher aus. Somit bleibt der Einfluss der „gap junction“-vermittelten Kopplung im Rahmen der Anfallsbeendigung ungewiss. Schliesslich könnten ephaptische Interaktionen, das heisst transmembranöse Ströme hervorgerufen durch extrazelluläre bzw. Membran-Widerstandsänderungen, ebenfalls neuronale Synchronisation beeinflussen [23]. Da es jedoch zu einer Zellschwellung während epileptischer Anfälle kommt [37], ist zu erwarten, dass die ephaptische Synchronisation dabei verstärkt ist. Dies schliesst sie als Mechanismus der Anfallsunterbrechung aus.

Intrinsische Erregbarkeit

Einen möglichen Anfallsbeendigungsmechanismus könnte auch eine dynamische Veränderung der intrinsischen neuronalen Erregbarkeit oder der transmembranösen Ströme darstellen. Kaliumströme sind hierbei wesentlich an der Membranrepolarisation und damit an einer Normalisierung der Erregbarkeit beteiligt. Im Hinblick auf epileptische Aktivität wären hier vor allem solche Kaliumströme interessant, die lediglich bei (pathophysiologisch) prolongierten Entladungen aktiviert werden. Tatsächlich gibt es experimentelle Hinweise aus einem Spike-and-Wave-Tiermodell, dass insbesondere Ca^{2+} -aktivierte Kaliumkanalströme die Anfallsdauer begrenzen [38]. Da Ca^{2+} während epileptischer Aktivität intrazellulär akkumuliert, tragen Ca^{2+} -aktivierte Kaliumströme vermutlich tatsächlich zur zeitlichen Anfallsbegrenzung bei. Interessanterweise genau diese Ströme sind in chronisch epileptischem Gewebe reduziert, was offenbar dieses Gewebe zu verlängerten epileptiformen Entladungen prädisponiert [39]. Als möglicher weiterer Mechanismus wurden Veränderungen des Eingangswiderstandes von Neuronen diskutiert, der in Tiermodellen und menschlichem epileptischem Gewebe abfällt [40, 41]. Diese Widerstandsreduktion

bedeutet, dass die synaptische Ströme viel grösser sein müssen, wenn sie das Membranpotenzial verändern sollen; erregende synaptische Eingänge werden damit weniger wirksam. Im Gegenzug jedoch bedeutet dies auch, dass die maximale Entladungsfrequenz der Zelle als Folge einer Abnahme der Zeitkonstante erhöht ist [42]. Unabhängig von diesen Überlegungen sinkt der Eingangswiderstand im Laufe eines Anfalls weiter (wegen der oben bereits angesprochenen zunehmenden Kaliumkanalöffnung), so dass dieser Mechanismus ggf. ebenfalls zur Anfallsbeendigung beiträgt [38].

Ionales Mikromilieu

Wie bereits erläutert, kommt es bei iktualen Ereignissen aktivitätsabhängig zur Öffnung von Kaliumkanälen. Im Extrazellulärraum führt dies konsequenterweise zu einem Anstieg der K^+ -Konzentration. Neben dieser Verschiebung finden auch weitere Veränderungen des ionalen Mikromilieus (einschliesslich des pH) statt, wie in der Übersichtsarbeit von Lux et al. zusammengefasst [37]: Im epileptischen Fokus steigt das extrazelluläre K^+ bis etwa 12 - 14 mM an; ein darüber hinausgehender Anstieg wird durch die räumliche Pufferung durch Glia verhindert. Der trans-gliale K^+ -Strom wird durch einen entsprechenden Na^+ -Gegenstrom ausgeglichen, wenn auch nicht vollständig. Dies führt zwar zu einem Anstieg auch von Na^+ im Fokus, in der Summe aber zu einer Osmolaritätsabnahme und damit zu Zellschwellung. Ca^{2+} sinkt in seiner extrazellulären Konzentration durch Einstrom in Neurone auf etwa 0,6 mM ab, während Cl^- dem K^+ entlang seines glialen Stroms folgt und somit im Fokus absinkt. Für die neuronale Erregbarkeit bedeuten diese Vorgänge, dass der Anstieg des K^+ eine deutliche Depolarisation auslöst, die ggf. einen Depolarisationsblock (Inaktivierung der Natrium-Ströme; s.o.) einleiten kann und so die Anfallsbeendigung wahrscheinlich unterstützt [37, 42, 43]. Auch wenn in chronisch epileptischem Gewebe die K^+ -Anstiege in der Regel geringer ausfallen als in gesundem Gewebe [44] und die K^+ -Spiegel zum Anfallsende eher geringer sind als zu Beginn [45], ist es doch wahrscheinlich, dass diese Änderungen zumindest einen Einfluss auf die Anfallsdauer ausüben, auch wenn sie nicht den entscheidenden Faktor darstellen, vor allem dann, wenn die Kaliumpufferung gestört sein sollte. Dagegen spielt die Abnahme der extrazellulären Ca^{2+} eine zwiespältige Rolle: Sie erhöht zwar zum einen die Erregbarkeit, indem die Oberflächenladung sinkt und damit eine neuronale Depolarisation eintritt [46], zum anderen aber sorgen niedrige Ca^{2+} -Spiegel für eine Einschränkung der synaptischen Transmitterfreisetzung [47]. Der Rückgang der extrazellulären Cl^- -Konzentration wird wiederum wahrscheinlich die Erregbarkeit erhöhen, da dies das GABA-Gleichgewichtspotenzial zu positiven, depolarisierenden Werten verschiebt. Neben Verschiebungen der extrazellulären K^+ -Konzentration

als mögliche unterstützende Mechanismen der Anfallsunterbrechung ist der pH ein weiterer wichtiger Faktor: Während aktueller Aktivität kommt es zur Ansäuerung des extrazellulären und intrazellulären Raums [48, 49]. Eine künstliche Ansäuerung (auch über einen CO₂-Partialdruckanstieg) unterbricht zuverlässig epileptische Aktivität [50, 51], wahrscheinlich über mehrere Mechanismen, u.a. die Aktivierung der säureempfindlichen Kanäle oder die Beeinflussung der glutamatergen synaptischen Übertragung [52, 53]. Jede Alkalinisierung zum Beispiel durch Hyperventilation hingegen verlängert Anfälle [54]. Eine aktivitätsabhängige Ansäuerung ist damit – zusammen mit der extrazellulären K⁺-Akkumulation – wahrscheinlich ein entscheidender Mechanismus der Anfallsbeendigung.

Neuromodulatoren

Bei epileptischen Anfällen kommt es auch zur aktivitätsabhängigen Freisetzung von Neuromodulatoren, das heisst von Stoffen, die zum Beispiel die synaptische Übertragung zu beeinflussen in der Lage sind. Unter diesen sind Adenosin und Neuropeptid Y (NPY) besonders interessante Kandidaten. Adenosin wird während eines Anfalles freigesetzt [55, 56]. Ferner scheinen langdauernde Anfälle auf einen Verlust der Adenosin-vermittelten Wirkung auf Neurone zurückzuführen sein [57], von der allgemein angenommen wird, dass sie im Wesentlichen hemmend ist [58]. So verwundert es nicht, dass neue therapeutische Strategien auf der Grundlage von Adenosin entwickelt werden [59]. Auch NPY wird während und vor allem nach Anfällen endogen freigesetzt [60] und hemmt die erregende synaptische Übertragung [61]. In chronisch epileptischem Gewebe sind sowohl seine Freisetzungswahrscheinlichkeit als auch seine Rezeptor-Expression hochreguliert, was als kompensatorische Reaktion interpretiert wurde [62]. Andere Modulatoren wie Zytokine, endogene Opioide und Cannabinoide sind ebenfalls potenzielle Modulatoren, deren Rolle jedoch im Einzelnen weiter geklärt werden muss. In der Regel wirken Zytokine prokonvulsiv. Allerdings wird in chronischen Epilepsiemodellen auch ein endogener Rezeptor-Blocker der Interleukin-1-Rezeptoren hochreguliert [63], was möglicherweise auch akut aktivitätsabhängig geschieht. Belege für diese Hypothese stehen derzeit allerdings noch aus. Für endogenes Dynorphin wurde gezeigt, dass es Anfälle so lang – vermutlich über κ-Rezeptoren [64] – einzudämmen vermag, wie die freisetzenden Fasern funktionell bleiben [65], was offenbar auch für menschliches Gewebe gilt [66, 67]. Allerdings sind auch Opioide janusköpfig: Sie schränken die GABA-Freisetzung über μ-Rezeptoren ein [68], und fortgesetzte Aktivierung dieses Rezeptors führt schliesslich zur Induktion von Anfällen [69]. Endogene Cannabinoide werden schliesslich ebenfalls freigesetzt und sind in ihrer Wirkung ebenso uneindeutig, da sowohl anti- wie auch prokonvulsive Effekte be-

schrieben werden [70 - 72]. Auch sie kontrollieren die GABA-Freisetzung, und darüber hinaus erhöhen sie die Glutamatfreisetzung [73, 74]. Ein eindeutig prokonvulsiver und anfallsverlängernder Faktor scheint offenbar Substanz P zu sein [75], von der gezeigt wurde, dass sie während Anfällen freigesetzt wird, und deren Rezeptoren bei chronischer Epilepsie hochreguliert werden.

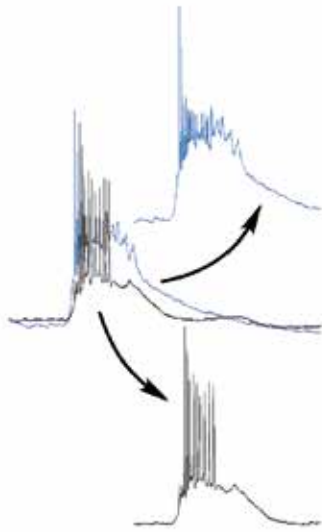
Ausblick

Die hier bisher aufgeführten Mechanismen stellen letztlich weiterhin nur Hypothesen dar. Wie vor allem auch die Zusammenstellung der **Abbildung 1** zeigt, ist offenbar (a) jeder einzelne Mechanismus nicht in der Lage, einen Anfall wirklich zu beenden, da in allen Fällen trotz der gezeigten Veränderungen Anfälle oder anfallsartige Aktivität weiter persistiert und somit (b) sicher kein einzelner Mechanismus allein ausschlaggebend ist für die Anfallsbeendigung. Weitere Untersuchungen sind nötig, die sich vor allem der Phase der Anfallsbeendigung annehmen und hier dynamische Prozesse belegen, die aktivitätsabhängig zunehmen und zum Beispiel bei Überschreiten eines Schwellenwertes die kritischen Übergänge zwischen epileptischer Aktivität und postiktualer Phase markieren.

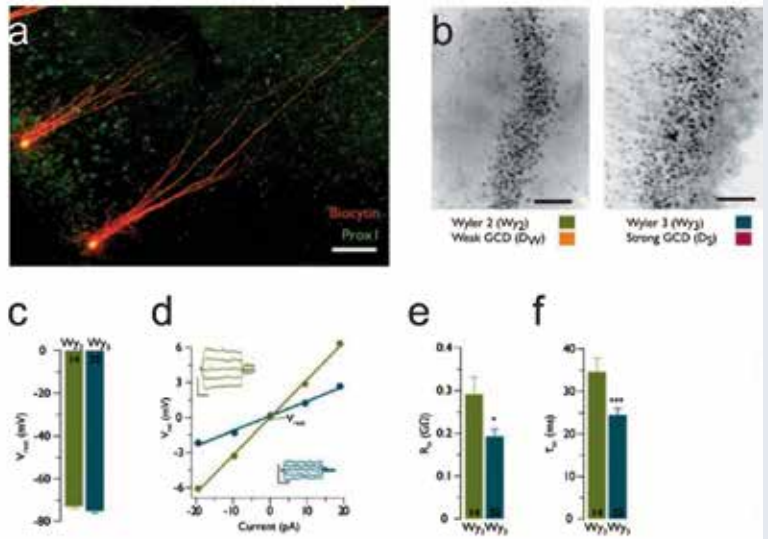
Referenzen

1. Köhling R. Prolonged seizures: which mechanisms predispose, and which fail in prevention? A review on animal data. *Epileptic Disord* 2013; in press
2. Kramer MA, Truccolo W, Eden UT et al. Human seizures self-terminate across spatial scales via a critical transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 21116-21121
3. Suffczynski P, Lopes da Silva FH, Parra J et al. Dynamics of epileptic phenomena determined from statistics of ictal transitions. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; 53: 524-532
4. Kudela P, Franaszczuk PJ, Bergey GK. Reduction of intracellular calcium removal rate can explain changes in seizure dynamics: studies in neuronal network models. *Epilepsy Res* 2003; 57: 95-109
5. Doman G, Pelligra R. A unifying concept of seizure onset and termination. *Med Hypotheses* 2004; 62: 740-745
6. Kann O, Kovacs R, Njunting M et al. Metabolic dysfunction during neuronal activation in the ex vivo hippocampus from chronic epileptic rats and humans. *Brain* 2005; 128: 2396-2407
7. Heinemann U, Buchheim K, Gabriel S et al. Cell death and metabolic activity during epileptiform discharges and status epilepticus. *Prog Brain Res* 2002; 135: 197-210
8. Kirchner A, Veliskova J, Velisek L. Differential effects of low glucose concentrations on seizures and epileptiform activity in vivo and in vitro. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1512-1522
9. Namba H, Iwasa H, Kubota M et al. Local cerebral glucose utilization in the postictal phase of amygdaloid kindled rats. *Brain Res* 1989; 486: 221-227
10. Staley KJ, Longacher M, Bains JS et al. Presynaptic modulation of CA3 network activity. *Nat Neurosci* 1998; 1: 201-209
11. Jones J, Stubblefield EA, Benke TA et al. Desynchronization of glutamate

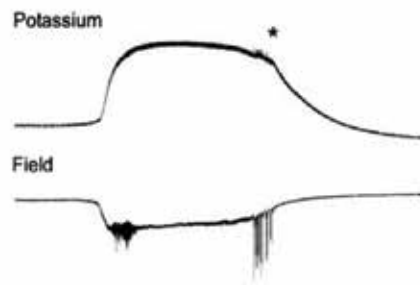
A Ca²⁺-aktivierte Kaliumströme



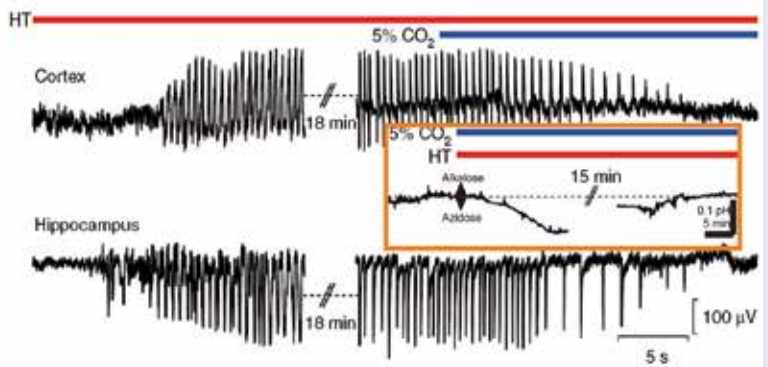
B Reduktion des Membranwiderstandes



C Depolarisationsblock



D Ansäuerung



E endogenes Adenosin

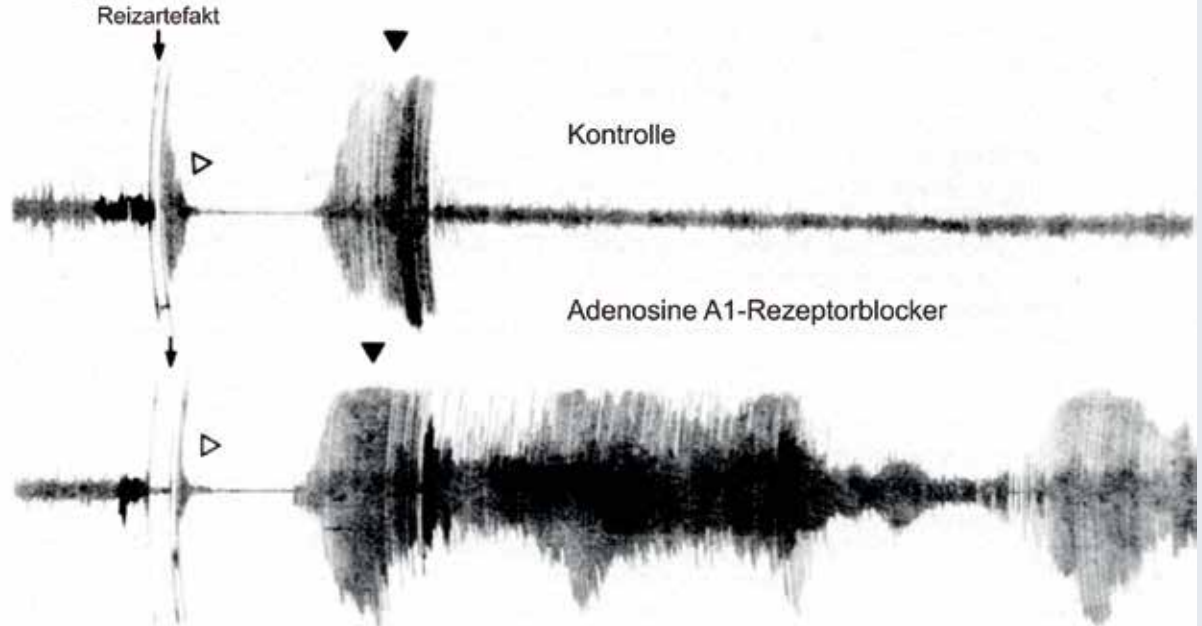


Abbildung 1: Überblick über potenzielle Mechanismen der Anfallsbeendigung.

- A: Ca^{2+} -aktivierte Kaliumströme begrenzen die Dauer paroxysmaler Depolarisationen. Intrazelluläre Ableitung von PDS aus neokortikalen Neuronen der Katze. Die intrazelluläre Chelierung von Ca^{2+} (durch BAPTA, blaue Kurve) führt zu einer deutlichen Verlängerung der Entladungen. Modifiziert nach [38; Timofeev et al.: Contribution of intrinsic neuronal factors in the generation of cortically driven electrographic seizures. *J Neurophysiol* 2004; 92: 1133-1143].
- B: Membranwiderstände sind in Abhängigkeit der Schwere der Epilepsie-assoziierten Veränderungen reduziert; damit einher geht eine geringe Reaktion des Membranpotenzials (MP) auf transmembranöse Ströme sowie eine niedrigere Zeitkonstante.
- (a) Immunhistochemische Färbung von Körnerzellen eines Patienten mit Temporallappenepilepsie. Skalierung 100 μm .
- (b) Histologische Schnitte mit Beispielen niedrig-gradiger Hippokampussklerose/Körnerzelldispersion (Wyler 2–2.5, Wy2 / Weak GCD, Dw) bzw. hoch-gradiger Hippokampussklerose/Körnerzelldispersion (Wyler 3–4, Wy3 / Strong GCD, Ds). Skalierung 100 μm .
- (c) Kein Unterschied zwischen Körnerzell-Membranpotenzialen aus Präparaten mit hoch- und niedrig-gradiger Hippokampussklerose (AHS).
- (d) Die geringere Steigung der Strom-Spannungsbeziehung von Körnerzellen aus Wy3-Präparaten (blau) als solchen aus Wy2-Präparaten (grün) zeigt den niedrigeren Widerstand in Abhängigkeit der Schwere der Epilepsie-bedingten Veränderungen. Skalierung 0.4 s / 5 mV.
- (e-f) Mittelwerte der Eingangswiderstände (e, R_{in}) und Membranzeitkonstanten (f, τ_m) fielen in Zellen aus Wy3-Präparaten geringer aus als in Zellen aus Wy2-Präparaten. Modifiziert nach [41; Stegen et al: Increased leak conductance in dentate gyrus granule cells of temporal lobe epilepsy patients with Ammon's horn sclerosis. *Epilepsia* 2009; 50: 646-653].
- C: Sistieren epileptiformer Aktivität in einem in-vitro Anfallsmodell während maximaler Anstiege der extrazellulären K^{+} -Konzentration (Depolarisationsblock). Originalregistrierungen der K^{+} -Konzentration (Potassium) mit ionensensitiver Elektrode sowie der Netzwerkaktivität mit Feldpotenzialableitung (Field). *: Ende der iktaformen Aktivität. Modifiziert nach [42; Bikson et al.: Depolarization block of neurons during maintenance of electrographic seizures. *J Neurophysiol* 2003; 90: 2402-2408].
- D: Unterbrechung eines elektrographischen Anfalls durch Ansäuerung. Originalregistrierungen des EEG aus Neokortex und Hippokampus einer neonatalen Ratte. Auslösung eines Fieberkrampfes durch Temperaturerhebung (HT = high temperature; roter Balken). Beatmung mit Atemgasgemisch mit 5% CO_2 -Anteil (blauer Balken). Bildeinsatz (oranger Rahmen): pH-Messung nach Beginn der CO_2 -Beatmung zeigt Entwicklung der Azidose. Modifiziert nach [54; Schuchmann et al.: Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 2006; 12: 817-823].
- E: Blockade des Adenosin-A1-Rezeptors führt zur Steigerung der Anfallsaktivität und Entwicklung eines Status epilepticus nach Elektrostimulation. Originalregistrierungen des EEG nach 2s intrahippokampaler Elektrostimulation (Beginn: Stimulusartefakt, Pfeil). In Raten ohne Rezeptorblockerapplikation (Kontrolle) treten lediglich eine erste (offener Pfeilkopf) und kurze zweite (schwarzer Pfeilkopf) Nachentladung auf. Wird die Wirkung endogenen Adenosins durch Rezeptorblockade verhindert, entwickelt sich aus der zweiten Nachentladung ein Status epilepticus. Modifiziert nach [57; Young D, Dragunow M. Status epilepticus may be caused by loss of adenosine anticonvulsant mechanisms. *Neuroscience* 1994; 58: 245-261].

release prolongs synchronous CA3 network activity. *J Neurophysiol* 2007; 97: 3812-3818

12. Prince DA, Wilder BJ. Control mechanisms in cortical epileptogenic foci. *Arch Neurol* 1967; 16: 194-202

13. Domann R, Uhlig S, Dorn T et al. Participation of interneurons in penicillin-induced epileptic discharges. *Exp Brain Res* 1991; 83: 683-686

14. Schevon CA, Weiss SA, McKhann G Jr et al. Evidence of an inhibitory restraint of seizure activity in humans. *Nat Commun* 2012; 3: 1060. doi:10.1038/ncomms2056

15. Trevelyan AJ, Sussillo D, Yuste R. Feedforward inhibition contributes to the control of epileptiform propagation speed. *J Neurosci* 2007; 27: 3383-3387

16. Trevelyan AJ, Sussillo D, Watson BO et al. Modular propagation of epileptiform activity: evidence for an inhibitory veto in neocortex. *J Neurosci* 2006; 26: 12447-12455

17. Trevelyan AJ, Schevon CA. How inhibition influences seizure propaga-

tion. *Neuropharmacology* 2013; 69: 45-54

18. Dzhala VI, Kuchibhotla KV, Glykys JC et al. Progressive NKCC1-dependent neuronal chloride accumulation during neonatal seizures. *J Neurosci* 2010; 30: 11745-11761

19. Swartzwelder HS, Anderson WW, Wilson WA. Mechanism of electrographic seizure generation in the hippocampal slice in Mg^{2+} -free medium: the role of GABA_A inhibition. *Epilepsy Res* 1988; 2: 239-245

20. Khazipov R, Holmes GL. Synchronization of kainate-induced epileptic activity via GABAergic inhibition in the superfused rat hippocampus in vivo. *J Neurosci* 2003; 23: 5337-5341

21. Köhling R, Lücke A, Straub H et al. Spontaneous sharp waves in human neocortical slices excised from epileptic patients. *Brain* 1998; 121: 1073-1087

22. Pathak HR, Weissinger F, Terunuma M et al. Disrupted dentate granule cell chloride regulation enhances synaptic excitability during development of temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2007; 27: 14012-14022

23. Köhling R, Vreugdenhil M, Bracci E, Jefferys JG. Ictal epileptiform activity is facilitated by hippocampal GABAA receptor-mediated oscillations. *J Neurosci* 2000; 20: 6820-6829
24. Bragin DE, Sanderson JL, Peterson S et al. Development of epileptiform excitability in the deep entorhinal cortex after status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2009; 30: 611-624
25. Cohen I, Navarro V, Clemenceau S et al. On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. *Science* 2002; 298: 1418-1421
26. Barmashenko G, Hefft S, Aertsen A et al. Positive shifts of the GABAA receptor reversal potential due to altered chloride homeostasis is widespread after status epilepticus. *Epilepsia* 2011; 52: 1570-1578
27. Khalilov I, Holmes GL, Ben-Ari Y. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nat Neurosci* 2003; 6: 1079-1085
28. Le Van Quyen M, Khalilov I, Ben Ari Y. The dark side of high-frequency oscillations in the developing brain. *Trends Neurosci* 2006; 29: 419-427
29. Walker MC, Kullmann DM. Tonic GABA(A) receptor-mediated signaling in epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA et al. (eds): *Jasper's Basic Mechanisms Of The Epilepsies*. Ort: Verlag, 2013: 1-13
30. Stell BM, Brickley SG, Tang CY et al. Neuroactive steroids reduce neuronal excitability by selectively enhancing tonic inhibition mediated by delta subunit-containing GABAA receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 14439-14444
31. Lawrence C, Martin BS, Sun C et al. Endogenous neurosteroid synthesis modulates seizure frequency. *Ann Neurol* 2010; 67: 689-693
32. Wallraff A, Köhling R, Heinemann U et al. The impact of astrocytic gap junctional coupling on potassium buffering in the hippocampus. *J Neurosci* 2006; 26: 5438-5447
33. Köhling R, Gladwell SJ, Bracci E et al. Prolonged epileptiform bursting induced by 0-Mg(2+) in rat hippocampal slices depends on gap junctional coupling. *Neuroscience* 2001; 105: 579-587
34. Gigout S, Louvel J, Kawasaki H et al. Effects of gap junction blockers on human neocortical synchronization. *Neurobiol Dis* 2006; 22: 496-508
35. Roopun AK, Simonotto JD, Pierce ML et al. A nonsynaptic mechanism underlying interictal discharges in human epileptic neocortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 338-343
36. de Curtis M, Manfredi A, Biella G. Activity-dependent pH shifts and periodic recurrence of spontaneous interictal spikes in a model of focal epileptogenesis. *J Neurosci* 1998; 18: 7543-7551
37. Lux HD, Heinemann U, Dietzel I. Ionic changes and alterations in the size of the extracellular space during epileptic activity. *Adv Neurol* 1986; 44: 619-639
38. Timofeev I, Grenier F, Steriade M. Contribution of intrinsic neuronal factors in the generation of cortically driven electrographic seizures. *J Neurophysiol* 2004; 92: 1133-1143
39. Schulz R, Kirschstein T, Brehme H et al. Network excitability in a model of chronic temporal lobe epilepsy critically depends on SK channel-mediated AHP currents. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 337-347
40. Isokawa M. Decrement of GABAA receptor-mediated inhibitory postsynaptic currents in dentate granule cells in epileptic hippocampus. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1901-1908
41. Stegen M, Young CC, Haas CA et al. Increased leak conductance in dentate gyrus granule cells of temporal lobe epilepsy patients with Ammon's horn sclerosis. *Epilepsia* 2009; 50: 646-653
42. Bikson M, Hahn PJ, Fox JE et al. Depolarization block of neurons during maintenance of electrographic seizures. *J Neurophysiol* 2003; 90: 2402-2408
43. Pinto DJ, Patrick SL, Huang WC et al. Initiation, propagation, and termination of epileptiform activity in rodent neocortex in vitro involve distinct mechanisms. *J Neurosci* 2005; 25: 8131-8140
44. Köhling R, Lücke A, Nagao T et al. Extracellular potassium elevations in the hippocampus of rats with long-term pilocarpine seizures. *Neurosci Lett* 1995; 201: 87-91
45. Avoli M, Barbarosie M, Lücke A et al. Synchronous GABA-mediated potentials and epileptiform discharges in the rat limbic system in vitro. *J Neurosci* 1996; 16: 3912-3924
46. Bikson M, Fox JE, Jefferys JG. Neuronal aggregate formation underlies spatiotemporal dynamics of nonsynaptic seizure initiation. *J Neurophysiol* 2003; 89: 2330-2333
47. Cohen JE, Fields RD. Extracellular calcium depletion in synaptic transmission. *Neuroscientist* 2004; 10: 12-17
48. Somjen GG. Acidification of interstitial fluid in hippocampal formation caused by seizures and by spreading depression. *Brain Res* 1984; 311: 186-188
49. Xiong ZQ, Saggau P, Stringer JL. Activity-dependent intracellular acidification correlates with the duration of seizure activity. *J Neurosci* 2000; 20: 1290-1296
50. Velisek L, Dreier JP, Stanton PK et al. Lowering of extracellular pH suppresses low-Mg(2+)-induced seizures in combined entorhinal cortex-hippocampal slices. *Exp Brain Res* 1994; 101: 44-52
51. Caspers H, Speckmann E-J. Cerebral pO₂, pCO₂ and pH: Changes during convulsive activity and their significance for spontaneous arrest of seizures. *Epilepsia* 1972; 13: 699-725
52. Velisek L. Extracellular acidosis and high levels of carbon dioxide suppress synaptic transmission and prevent the induction of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Hippocampus* 1998; 8: 24-32
53. Ziemann AE, Schnizler MK, Albert GW et al. Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a. *Nat Neurosci* 2008; 11: 816-822
54. Schuchmann S, Schmitz D, Rivera C et al. Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 2006; 12: 817-823
55. Lewin E, Bleck V. Electroshock seizures in mice: effect on brain adenosine and its metabolites. *Epilepsia* 1981; 22: 577-581
56. During MJ, Spencer DD. Adenosine: a potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. *Ann Neurol* 1992; 32: 618-624
57. Young D, Dragunow M. Status epilepticus may be caused by loss of adenosine anticonvulsant mechanisms. *Neuroscience* 1994; 58: 245-261
58. Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 31-55
59. Boison D. Adenosine and epilepsy: from therapeutic rationale to new therapeutic strategies. *Neuroscientist* 2005; 11: 25-36
60. Marksteiner J, Sperk G, Maas D. Differential increases in brain levels of neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide after kainic acid-induced seizures in the rat. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1989; 339: 173-177
61. Tu B, Timofeeva O, Jiao Y et al. Spontaneous release of neuropeptide Y tonically inhibits recurrent mossy fiber synaptic transmission in epileptic brain. *J Neurosci* 2005; 25: 1718-1729
62. Vezzani A, Sperk G, Colmers WF. Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. *Trends Neurosci* 1999; 22: 25-30
63. Vezzani A, Moneta D, Richichi C et al. Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 5): S30-S35
64. Loacker S, Sayyah M, Wittmann W et al. Endogenous dynorphin in epileptogenesis and epilepsy: anticonvulsant net effect via kappa opioid

- receptors. *Brain* 2007; 130: 1017-1028
65. Wasterlain CG, Mazarati AM, Naylor D et al. Short-term plasticity of hippocampal neuropeptides and neuronal circuitry in experimental status epilepticus. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 5): S20-S29
66. Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ et al. Focal cortical release of endogenous opioids during reading-induced seizures. *Lancet* 1998; 352: 952-955
67. Hammers A, Asselin MC, Hinz R et al. Upregulation of opioid receptor binding following spontaneous epileptic seizures. *Brain* 2007; 130: 1009-1016
68. Avoli M, Köhling R, Barbarosie M. Anoxia blocks the presynaptic control of GABA release at inhibitory terminals in the rat hippocampus. *Neuroscience* 1996; 75: 999-1002
69. Zhang HN, Ko MC. Seizure activity involved in the up-regulation of BDNF mRNA expression by activation of central mu opioid receptors. *Neuroscience* 2009; 161: 301-310
70. Wada JA, Sato M, Corcoran ME. Antiepileptic properties of 9-tetrahydrocannabinol. *Exp Neurol* 1973; 39: 157-165
71. Wada JA, Wake A, Sato M et al. Antiepileptic and prophylactic effects of tetrahydrocannabinols in amygdaloid kindled cats. *Epilepsia* 1975; 16: 503-510
72. Karler R, Calder LD, Turkkanis SA. Prolonged CNS hyperexcitability in mice after a single exposure to delta-9-tetrahydrocannabinol. *Neuropharmacology* 1986; 25: 441-446
73. Isokawa M, Alger BE. Retrograde endocannabinoid regulation of GABAergic inhibition in the rat dentate gyrus granule cell. *J Physiol* 2005; 567: 1001-1010
74. Bhaskaran MD, Smith BN. Effects of TRPV1 activation on synaptic excitation in the dentate gyrus of a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Exp Neurol* 2010; 223: 529-536
75. Wasterlain CG, Liu H, Mazarati AM et al. Self-sustaining status epilepticus: A condition maintained by potentiation of glutamate receptors and by plastic changes in substance P and other peptide neuromodulators. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl 6): S134-S143

Prof. Rüdiger Köhling
Oscar-Langendorff-Institut für Physiologie
Universitätsmedizin Rostock
Gertrudenstrasse 9
D 18057 Rostock
Tel. 0049 381 4948000
Fax 0049 381 4948003
ruediger.koehling@uni-rostock.de

Summary

Epileptic seizures are the hallmark of epilepsies. Though many facts are known about molecular and cellular changes during seizures, only slow progress is made in better understanding large-scale ictal dynamics and their possible feed-back on local processes. Recent studies have therefore made use of methods and concepts from the fascinating but often quite abstract field of complex systems. Here it is discussed, how this novel approach may help to shed new light onto long-known observations and thus promote a deeper understanding of epileptic seizures. The hope and goal of such systems-inspired research remain that unraveling the dynamics of epileptic seizures on and between multiple spatial scales will lead to improved diagnostic and therapeutic approaches.

Epileptologie 2013; 30: 212 – 217

Key words: Quantitative EEG, nonlinear dynamics, critical transitions

Epileptische Anfälle und Systeme

Epileptische Anfälle sind das definierende Phänomen der Epilepsien. Während sehr viel über die molekularen und zellulären Veränderungen während epileptischer Anfälle bekannt ist, werden die dynamischen iktalen Vorgänge auf grösseren räumlichen Skalen und ihre möglichen Rückwirkungen auf lokale Prozesse erst langsam besser verstanden. Neuere Studien verwenden deshalb zunehmend Methoden und Konzepte aus dem faszinierenden aber häufig auch abstrakten Gebiet komplexer Systeme. Hier soll gezeigt werden, wie diese Herangehensweise helfen kann, bekannte Beobachtungen in neuem Licht zu sehen und dadurch zu einem tieferen Verständnis epileptischer Anfälle zu gelangen. Letztlich sind Hoffnung und Ziel, dass ein tieferes Verständnis epileptischer Anfälle auch den Weg zu verbesserten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten öffnet.

Schlüsselwörter: Quantitatives EEG, nicht lineare Dynamik, kritische Übergänge

Kaspar Schindler

Department of Neurology, Inselspital, Bern University Hospital, University Bern

Les crises et le système de l'épilepsie

Les crises d'épilepsie constituent la marque distinctive de l'épilepsie. On dispose de beaucoup d'informations sur les modifications moléculaires et cellulaires qui se produisent pendant les crises d'épilepsie, mais les processus ictaux dynamiques à large échelle et leurs possibles répercussions sur les processus au niveau local ne sont que lentement de mieux en mieux compris. De nouvelles études utilisent à cet égard de plus en plus de méthodes et de concepts issus du domaine fascinant mais bien abstrait de systèmes complexes. On montre ici comment cette approche peut aider à voir sous un jour nouveau des observations connues et aboutir ainsi à une compréhension plus importante des crises d'épilepsie. En fin de compte, on espère et pose comme objectif qu'une compréhension plus approfondie des crises d'épilepsie ouvre aussi la voie à une amélioration des possibilités diagnostiques et thérapeutiques.

Mots clés : EEG quantitatif, dynamique non linéaire, passages critiques

Two observations about epilepsy are intriguing and challenging at the same time. First, despite many new “antiepileptic” drugs, the percentage of epilepsy patients who are rendered seizure free by current pharmacological treatment has not significantly increased over recent years. Second, despite most intensive transdisciplinary efforts, it is still not possible to predict epileptic seizures with a specificity that would allow for relevant improvements of clinical management. Both of these unpleasant facts may at least partially be due to our still far from complete understanding of epileptic seizures, which are the hallmark of epilepsy. It is rationale to assume that we first have to deepen our knowledge about seizure dynamics, i.e. how seizures initiate, propagate and terminate, before we will be able to better control this type of transient but extreme dys-coordination of neuro-glial activity. In particular, the intuitive concept of seizures as monolithic states of “hypersynchrony” has turned out to be too simplistic [1] and may even become misleading when developing new therapeutic approaches like trying to rationally design molecules or electric stimulation paradigms. Evi-

dence has been accumulating that one way to advance our understanding of epileptic seizures might be to invoke modern concepts from systems [2, 3] and network theory [4 - 7].

What is a system?

The famous notion that “the whole is more than the sum of its parts” is attributed to Aristotle. This quote leads to the obvious question about what exactly is “more” or “additional” if one compares a “whole” to the plain “sum of its parts”. Within the context of systems theory a straightforward answer is that “interactions” are what is the “more”, interactions may constitute the crucial difference between a mere sum of parts and a “whole”. **Figure 1** illustrates that there are (at least) two forms of interactions. First there are interactions between elements potentially giving rise to a functional whole (“bottom-up”, smaller-scale to larger-scale effects) [3]. Then, there may be “top-down” (larger-scale to smaller-scale) interactions between “the whole” and its parts. Typical examples where this type of “circular causality” may occur are some of the most beautiful natural phenomena like flocks of birds, schools of fish or the synchronized collective signaling of fireflies. Importantly, all of these phenomena do not have a central coordinator, but are emergent from self-organizing interacting elements or agents. Another example of a self-organizing system where bottom-up and top-down influences become relevant is the stock market. Stock exchange is particularly interesting, because it is quantitative by its very nature. The fluctuating price of a stock is an immediate global measure of all the pairwise interactions between buyers and sellers. At the same time, the price of a stock is observed by the brokers and influences their decisions. Thus, stock exchange is another example of a complex sys-

tem where circular causality reigns. In regard to cortical neurophysiology it has recently been demonstrated that endogenous electric fields that are generated by physiological neuronal activity should be strong enough to influence action potential firing of the very neurons that gave rise to these fields in the first place [8]. This finding might turn out to be particularly important for pathological neuronal activity, which probably generates even stronger endogenous electric fields that might then coordinate neuronal activity and play a role in seizure termination for example by promoting large-scale synchronization [9, 10].

Critical transitions

The large-scale patterns, the “functional whole”, which may emerge in complex systems can undergo qualitative changes. If these changes happen abruptly, they have been referred to as so-called “critical transitions” [11, 12]. Typical instances of such critical transitions are crashes at the stock market, the occurrence of earth quakes, outbreaks of pathogens or climatic shifts. Of course, dramatic changes may be brought about by shock-like external influences like the extinction of the dinosaurs, which in one popular theory is attributed to the impact of an asteroid into our planet at the end of the cretaceous period approximately 65 million years ago [13]. However, the term “critical transition” typically refers to situations, when only small – external or internal – changes have dramatic consequences onto the dynamics of a system. One possibility for how small causes may have progressively larger effects is, if a system is brought to a so-called tipping point, i.e. from a stable to a less stable, then marginally stable and finally unstable state. A ball in a trough may serve as an intuitive example for this process. In **Figure 2A** the ball is placed into a relatively deep trough. If it is exposed to

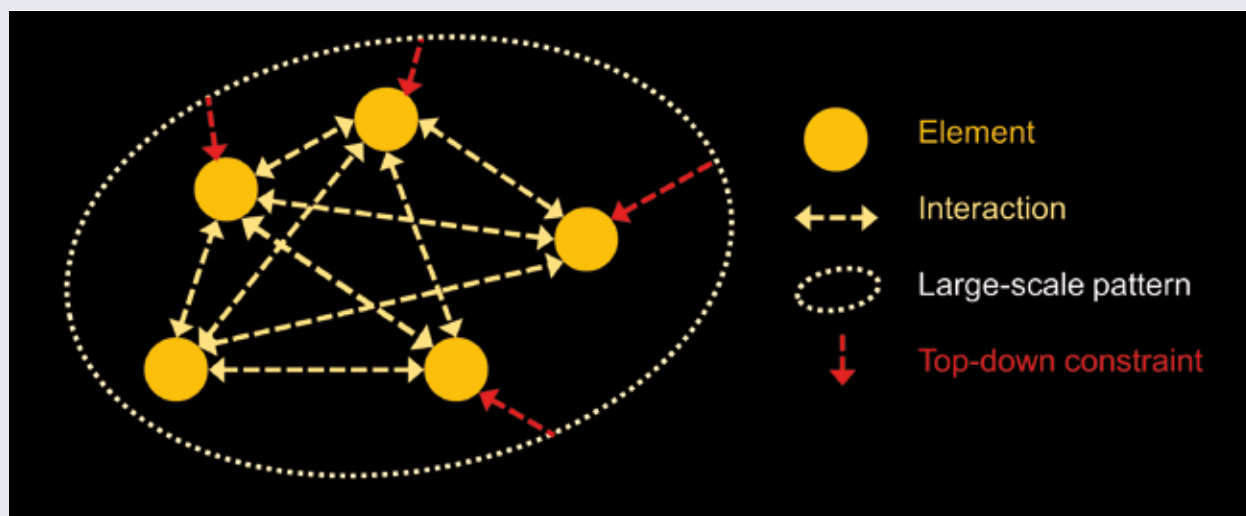


Figure 1. Abstract representation of a system. Displayed are elements, their interactions, the emerging large-scale pattern or “functional whole” and its top-down constraints on the elements.

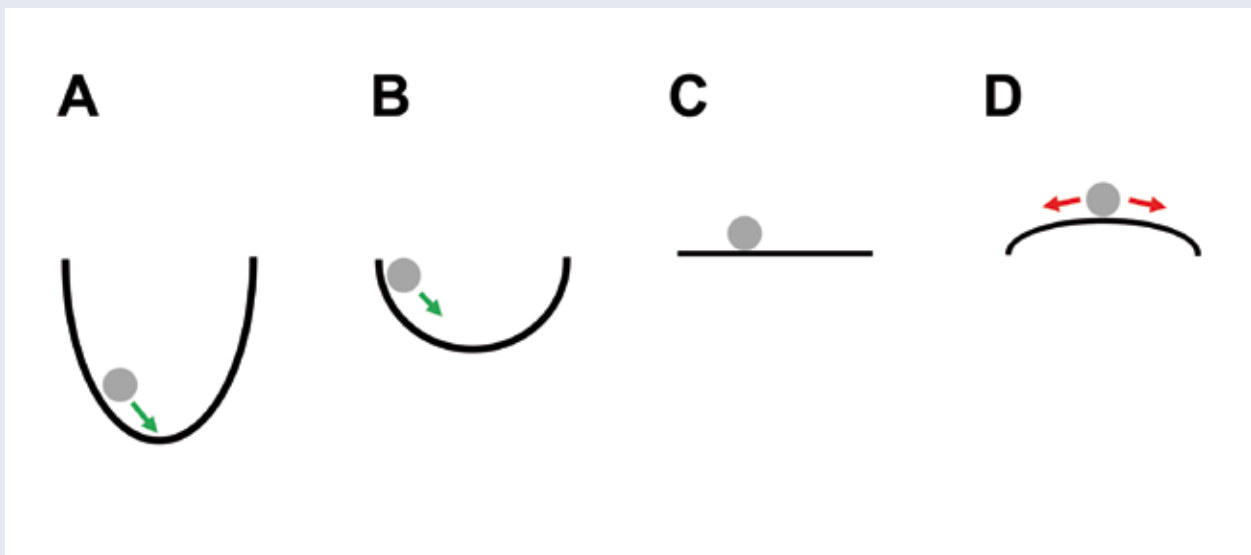


Figure 2. A ball exposed to random perturbations and located in different surroundings – from a trough to a bulge – is an illustrative mechanical example of a system that changes from a stable (A) to a less stable (B), then marginally (C) and finally unstable state (D).

some perturbations, it will be driven back towards the stable equilibrium at the bottom of the trough. If the trough becomes shallower, then the restoring forces diminish (**Figure 2B**). Importantly, if the ball is exposed to a similar perturbation as before, it will be pushed away further from the bottom of the trough and it will take longer to return. In the case of a completely even plane (**Figure 2C**), the ball will never return back to where it was pushed away from. Finally, if the surface starts to bulge it will lift the ball into an unstable equilibrium. In this situation, even tiny perturbations will have large effects and the ball will be driven away from the top of the bulge (**Figure 2D**). In other words, the system is at a “tipping point”. This simplified mechanical example demonstrates two pre-cursors of critical transitions that have been observed in many other, much more complicated systems, namely “critical” slowing down and increasing variance [14]. Other typical dynamical signatures heralding dramatic changes of system behavior are increasing spatio-temporal correlations and so-called flickering. The latter refers to the phenomenon that a system may jump between different co-existing stable states that are separated by unstable ones.

Seizure termination as a critical transition

In an important and highly original recent paper, Kramer et al. [15] pointed out that the EEG signals recorded during an epileptic seizure have many of the characteristics observed during critical transitions in other systems. In particular – as is illustrated in **Figure 3A** for the intracranial EEG (iEEG) recorded during a temporal lobe seizure of one of our patients undergoing pre-surgical evaluation for pharmaco-resistant epilepsy – to-

wards seizure termination EEG signals become slower, their variance increases and synchronization (here measured as the total correlation strength [16]) strongly increases (**Figure 3c**). Furthermore, towards the end of the seizure, there are “bursts” of activity, i.e. short and large amplitude signals separated by brief periods of flattening, which may be interpreted as flickering, assuming that the ictal and post-ictal dynamics are represented by two stable and co-existing states. In **Figure 4** this situation is illustrated using again the simplified mechanical model of a ball exposed to random perturbations and moving in or between troughs. The two troughs shown in **Figure 4A** represent the ictal and the post-ictal state, which are thought to co-exist towards the end of the seizure. The ictal state becomes less and less stable (i.e. the trough levels out), while the post-ictal state gains stability. In a simulation study, Kramer et al. [15] identified changes of excitatory synaptic strength as a possible parameter for controlling the stability of the large-scale dynamical states. Both states co-existing, brain dynamics will jump between ictal dynamics characterized by large-amplitude EEG signals and the post-ictal state with low amplitude EEG signals. At the moment, when the ictal state loses its stability the high-amplitude EEG signals will stop immediately and to speak in terms of the figurative mechanical model the ball will drop into the only deep trough that remains.

Interestingly, in their landmark paper, Kramer et al. [15] found most of the pre-cursors of critical transitions on larger spatial scales and not on the single-unit level, which is consistent with the concept that global dynamics may constrain local processes, i.e. that the “top-down” (larger-scale to smaller-scale) constraints become stronger towards the end of the seizure and in the post-ictal time period.

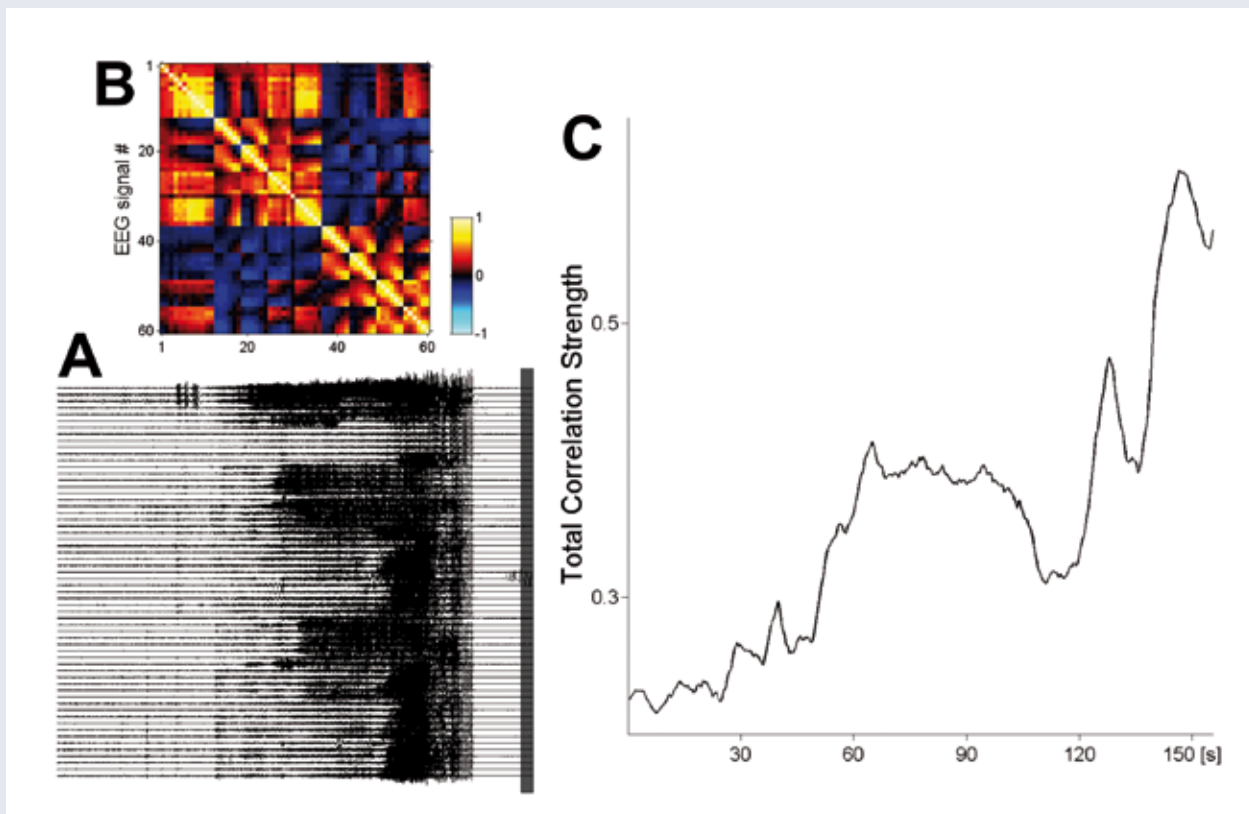


Figure 3. Ictal intracranial EEG changes recorded during a temporal lobe seizure and consistent with a critical transition. **A.** Note how the signals become slower, their amplitudes increase towards the end of the seizure and how the seizure abruptly stops after the occurrence of a series of bursts, i.e. generalized high-amplitude EEG signals of short duration and separated by periods of flattening. These signal changes may be interpreted as critical slowing down, increasing variance and flickering between two stable states. The shaded rectangle at the end represents the moving window with a duration of 4s, which was shifted along the recording in steps of 1s. For each time step the slope cross correlation matrix [2] (**B**) and the total correlation strength [16] as a large-scale measure of synchronization (**C**) have been computed for the EEG signals contained within the moving window. Clearly, synchronization during the seizure reveals a complicated increasing and decreasing time course. Importantly, towards seizure end and in the post-ictal state synchronization is significantly larger than before the seizure (**C**).

Summary, caveat and outlook

The key point of this article is that modern concepts of systems theory may help to better understand epileptic seizures by promoting new interpretations of long known observations. In particular, changes of EEG signal characteristics before, during and after seizure termination are consistent with a so-called critical transition.

Here, it is important to stress that systems-inspired approaches to seizure dynamics are not a form of naive “anti-reductionism”. Specific characteristics of the elements and their interactions remain crucial for any practical application, even if the large-scale dynamics reveal patterns that may also be observed in systems consisting of completely different elements. Or, put more bluntly: the brain is neither a school of fish nor a flock of birds, and applying a “one size fits all” approach – though often intellectually seductive – was not successful in many other fields and also won’t work for epileptology [17]. However, if one takes this caveat seri-

ously and does not lose sight of the particularities of a specific system under study, the concepts described in this article have definitely the potential to advance our understanding of seizure dynamics. Maybe they will even help to pursue therapeutic concepts that might otherwise seem completely irrational. For example if seizure termination corresponds to a critical transition that is promoted by strong synchrony, then one might test drugs that increase the propensity for neurons to increase and synchronize their activity. Substances that increase the excitability of dendrites [18] and thus render neurons more sensitive for distal synaptic inputs might then turn out to have seizure terminating effects. If one follows classical concepts of ictogenesis, which state that seizures are solely due to “excessive” and “hypersynchronous” neuronal output, then one would focus – as is generally done – on drugs that have contrary effects like hyperpolarizing neuronal membranes by either enhancing outward or blocking inward ion currents.

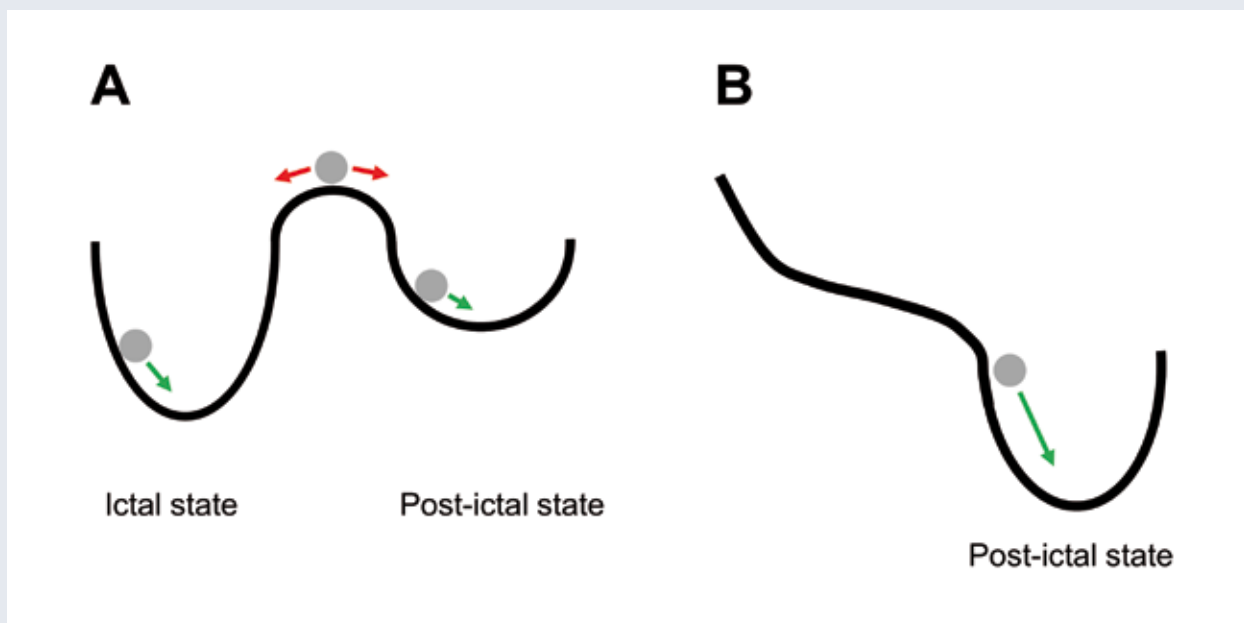


Figure 4. Vanishing bistability of states as a model for a critical transition. A. Towards the end of the seizure there may exist two stable and one unstable state. The system – represented by the ball exposed to perturbations – will spend most time in the most stable state, i.e. in the deepest trough. B. Seizures may then terminate suddenly when the ictal state loses its stability and – to use the figurative example – the ball falls into the only remaining deep trough, which represents the post-ictal state. In a computational study of seizure termination Kramer et al. [15] identified the strength of excitatory synapses as a parameter that controls the stability of large-scale dynamic states, i.e. the “force” that shapes the landscapes of troughs and bulges.

One of the possible reasons why the notions of complex systems theory and networks have not yet become part of standard medical training (and textbooks) is that they are often presented in an unnecessarily formal and distinctly mathematical way. While there is no doubt, that in the longer run one has to work through at least some mathematics to attain a deeper level of understanding, some truly brilliant authors have been able to explain clearly the main points of the theory of complex systems in a non- or at least less technical way. Below I list – in order of increasing mathematical content – four of these gems of “popular” (in the best sense of the word) scientific writing that I would highly recommend to anyone interested in a more profound but still readable introduction to the fascinating field of complex systems. Personally I am convinced that the theory of complex systems and its associated set of powerful analysis tools will open the door to a better understanding of epileptic seizures and thus ultimately help us to improve our diagnostic and therapeutic methods.

Non- or less technical introductory books about complex systems

- Steven H. Strogatz. Sync: How Order Emerges from Chaos in the Universe, Nature, and Daily Life. Hyperion, 2004: ISBN-10: 0786887214
- Malcolm Gladwell. The Tipping Point: How Little Things Can Make a Big Difference. Back Bay Books, 2002: ISBN-10: 9780316346627
- Albert-Laszlo Barabasi. Linked: How Everything Is Connected to Everything Else and What It Means for Business, Science and Everyday Life. Plume, 2003: ISBN-10: 0452284392
- Marten Scheffer. Critical Transitions in Nature and Society. Princeton Studies in Complexity, 2009: ISBN-10:0691122040

References

1. Jiraska P, de Curtis M, Jefferys JG et al. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses. *J Physiol* 2013; 591: 787-797
2. Rummel C, Goodfellow M, Gast H et al. A systems-level approach to human epileptic seizures. *Neuroinformatics* 2013; 11: 159-173
3. Schindler K. Als Teil des Ganzen oder gegen das Ganze? *Schweizerisches Medizin-Forum* 2012; 12: 1008-1009
4. Kramer MA, Cash SS. Epilepsy as a disorder of cortical network organization. *Neuroscientist* 2012; 18: 360-372
5. Richardson MR. Large scale brain models of epilepsy: dynamics meets connectomics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 1238-1248
6. Stam CJ, van Straaten EC. The organization of physiological brain networks. *Clin Neurophysiol* 2012; 123: 1067-1087
7. Sporns O. The human connectome: a complex network. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1224: 109-125
8. Fröhlich F, McCormick DA. Endogenous electric fields may guide neocortical network activity. *Neuron* 2010; 67: 129-143
9. Schindler K, Gast H, Goodfellow M, Rummel C. On seeing the trees and the forest: single-signal and multisignal analysis of periictal intracranial EEG. *Epilepsia* 2012; 53: 1658-1668
10. Schindler K, Elger CE, Lehnertz K. Increasing synchronization may promote seizure termination: evidence from status epilepticus. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1955-1968
11. Scheffer M, Carpenter SR, Lenton TM et al. Anticipating critical transitions. *Science* 2012; 338: 344-348
12. Scheffer M. Complex systems: Foreseeing tipping points. *Nature* 2010; 467:411-412
13. Alvarez LW, Alvarez W, Asaro F, Michel HV. Extraterrestrial cause for the cretaceous-tertiary extinction. *Science* 1980; 208: 1095-1108
14. Dakos V, Carpenter SR, Brock WA et al. Methods for detecting early warnings of critical transitions in time series illustrated using simulated ecological data. *PLoS One* 2012; 7: e41010
15. Kramer MA, Truccolo W, Eden UT et al. Human seizures self-terminate across spatial scales via a critical transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 21116-21121
16. Müller M, Baier G, Rummel C, Schindler K. Estimating the strength of genuine and random correlations in non-stationary multivariate time series. *Europhysics Letters* 2008; 84: 10009
17. Boettiger C, Hastings A. Tipping points: From patterns to predictions. *Nature* 2013; 493: 157-158
18. Noam Y, Bernard C, Baram TZ. Towards an integrated view of HCN channel role in epilepsy. *Curr Opin Neurobiol* 2011; 21: 873-879

Address for correspondence:
Prof. Kaspar Schindler MD PhD
Department of Neurology
Inselspital, Bern University Hospital
CH 3010 Bern
Tel. 0041 31 632 30 54
Fax 0041 31 632 94 48
kaspar.schindler@insel.ch

Stephan Rüegg

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

Abkürzungen:

ARAS:	aktivierendes retikuläres aufsteigendes System
ATP:	Adenosin-Triphosphat
BDI:	Beck Depression Inventory
BHS:	Blut-Hirn-Schranke
CoA:	Coenzym A
DBS:	tiefe Hirnstimulation
ECT:	Elektrokonvulsive Therapie
EEG:	Elektroenzephalographie
GABA:	-amino-Buttersäure
GLUT-1:	Glucose-Transporter-1
Hz:	Hertz
KD:	ketogene Diät
LGIT:	low-glycemic index therapy
LTP:	Langzeit-Potenzierung
MAD:	modifizierte Atkins-Diät
MCT:	mittelkettige Fettsäuren-Therapie
mTOR:	mammalian target-of-rapamycine
PNS:	periphere Nervenstimulation
RNS:	responsiver Neurostimulator
SANTE:	stimulation of the anterior nucleus of thalamus for epilepsy therapy
VNS:	Vagusnerv-Stimulator
VPM:	ventro-posteriorer medialer (Thalamuskern)

Zusammenfassung

Warum hören eigentlich epileptische Anfälle in den allermeisten Fällen spontan auf? Ist dies nicht eine phänomenale Einrichtung der Natur? Umgekehrt: was funktioniert nicht richtig, was ist die Ursache bei denjenigen Menschen, bei denen dieser Mechanismus versagt, und die in einen Status epilepticus geraten? Es ist also von grundlegendem Interesse, die körpereigenen (intrinsic) Anfallsbeendigungsmöglichkeiten genauer zu verstehen. Dies ist jedoch extrem schwierig, so dass fast alle Erkenntnisse dazu über tierexperimentelle Wege oder die Erforschung von aussen kommender (extrinsic) Massnahmen gewonnen werden müssen. Dabei stehen medikamentöse und nicht-medikamentöse Mechanismen im Vordergrund.

Bei letzteren handelt es sich hauptsächlich um diätetische und Stimulationsverfahren. Während bei den diätetischen Verfahren (ketogene Diät, mittelkettige Fettsäuren-Therapie, „low-glycemic index“-Therapie, modifizierte Atkins-Diät) die anfallsunterbindenden Effekte vor allem auf molekularer und biochemischer Ebene beruhen, stehen bei den Stimulationsverfahren bis anhin noch schlecht verstandene Effekte mehr auf Netzwerkebene im Vordergrund, auch wenn Stimulationen auch biochemische Prozesse beeinflussen können. Auch wenn den beiden nicht-medikamentösen Therapieverfahrensgruppen weit verschiedene Mechanismen zugrundeliegen, so ist doch interessant und wertvoll, dass sie gerade bei medikamentös therapierefraktären PatientInnen ermutigende Resultate zeigen und eine willkommene Ergänzung zu den medikamentösen Therapien darstellen. Im speziellen Falle einer genetischen Epilepsie aufgrund eines Glucose-Transporter-1-Mangels kann selbst bei absoluter Pharmakoresistenz meist eine deutliche Anfallsreduktion und sehr häufig sogar Anfallsfreiheit erwartet werden.

Epileptologie 2013; 30: 218 – 231

Schlüsselwörter: Anfallsbeendigung, ketogene Diät, Vagusnerv-Stimulation, tiefe Hirnstimulation, repetitive transkranielle Magnetstimulation, periphere Nervenstimulation

Pourquoi les crises d'épilepsie s'arrêtent-elles ? Les mécanismes non médicamenteux

Pourquoi les crises d'épilepsie s'arrêtent-elles au juste spontanément dans la plupart des cas ? Ceci n'est-il pas un dispositif phénoménal de la nature ? Inversement : qu'est-ce qui ne fonctionne pas correctement, quelle est la cause menant à la défaillance de ce mécanisme chez un sujet et qui conduit à un statut épileptique (Status epilepticus ou état de mal épileptique) ? Il est donc essentiel de comprendre précisément les possibilités intrinsèques du corps, c'est-à-dire celles qu'il développe lui-même pour mettre fin à la crise. Ceci est toutefois extrêmement difficile et il faut rassembler pratiquement toutes les connaissances à ce sujet

en empruntant des voies expérimentales chez l'animal ou en menant des recherches sur des mesures extrinsèques, c'est-à-dire venant de l'extérieur. À cet égard, les mécanismes médicamenteux et non médicamenteux sont au premier plan. Pour ces derniers, il s'agit principalement de procédures diététiques (régimes alimentaires) et de stimulation. Dans les procédures diététiques (régime cétogène, traitement par les acides gras à chaîne moyenne, traitement par un index glycémique faible, régime modifié d'Atkins), les effets bloquant la crise reposent principalement sur des plans moléculaires et biochimiques ; mais en ce qui concerne les procédures de stimulation, les effets encore mal compris actuellement mettent davantage au premier plan les réseaux neuronaux, même lorsque les stimulations peuvent également influencer des processus biochimiques. Les deux groupes de procédures thérapeutiques non médicamenteuses ayant des mécanismes de base largement différents, il est aussi intéressant et utile qu'ils montrent des résultats encourageants chez des patientes et des patients réfractaires au traitement médicamenteux et représentent des compléments thérapeutiques bienvenus de ces traitements médicamenteux. Dans un cas spécial d'épilepsie génétique par déficit en transporteur de glucose de type 1, en cas de pharmacorésistance, on peut même noter le plus souvent une nette diminution des crises et s'attendre aussi à leur disparition.

Mots clés : Terminaison d'une crise, régime cétogène, stimulation du nerf vague, stimulation cérébrale profonde, stimulation magnétique transcrânienne répétitive, stimulation nerveuse périphérique

Why Do Seizures Stop – Non-Pharmacological Mechanisms

Why do seizures stop spontaneously in almost all cases? Is this not a phenomenal invention of nature? On the other hand, what is going wrong in those patients in whom these mechanisms fail and who experience status epilepticus? Thus, it is of great importance to better understand the intrinsic mechanisms underlying the spontaneous stopping of seizures. However, this goal is hard to accomplish in living humans, so most of the data on spontaneous seizure ending stems from animal experimentation or from results of extrinsically induced measures. These include pharmacological and non-pharmacological mechanisms, the latter being mainly dietetic therapies and stimulations. While the seizure terminating effects of the different kinds of diets (ketogenic diet, mid-chain triglycerides diet, low-glycemic index therapy, modified Atkins Diet) are based on changes at the molecular and biochemical levels, the yet poorly understood effects of the various stimulation modes rely on influencing cortical and subcortical local and regional networks, but stimula-

tions may also exert effects on molecular or biochemical targets. Although both these non-pharmacological treatments are based on substantially different mechanisms, they are interesting, welcome and highly valuable and effective therapeutic options in patients with pharmacoresistant epilepsies. Notably, a marked reduction of the number of seizures and very often complete seizure freedom can be expected in the particular case of patients with pharmacoresistant genetic epilepsies because of glucose transporter-1 deficiency.

Key words: Seizure termination, ketogenic diet, vagus nerve stimulation, deep brain stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation, peripheral nerve stimulation

Einführung

Epileptische Anfälle sind das prominenteste Symptom der Krankheit Epilepsie. Sie entstehen ausserordentlich vereinfachend gesagt durch ein vorübergehendes Ungleichgewicht zwischen erregenden und hemmenden Einflüssen im Gehirn [1]. Während erstaunlicherweise der Beginn eines epileptischen Anfalles bis anhin trotz grosser Forschungsanstrengungen immer noch nicht mit genügender Sicherheit und zeitlichem Vorlauf vorausgesagt werden kann [2], ist es genauso schwierig zu entziffern, warum fast alle (> 99 %) epileptischen Anfälle von selbst aufhören [3]. Es ist eine gut belegte Tatsache, dass bei Erwachsenen 80 % der Anfälle (vor allem frontale) innerhalb einer Minute aufhören, 90 % (hier vor allem temporale Anfälle) bevor 2 Minuten abgelaufen sind [4 - 7]. Während nach 11 Minuten Dauer Anfälle in einer dieser Arbeiten nicht mehr spontan sistierten [6], zeigte eine andere Arbeit auf, dass selbst bei einer Dauer von 10 - 29 Minuten noch fast die Hälfte (43 %) der Anfälle von selbst aufhörten [8]. Bei Kindern dauern die Anfälle gemäss einer Studie deutlich länger, wobei bei 50 % eine Dauer von über 5 Minuten registriert worden war, und selbst nach 10 Minuten noch immer 29 % der Anfälle andauerten. Aber selbst bei diesen Anfällen stoppten 72 % noch selbständig [9]. Nur gerade 8 % der dort beobachteten Anfälle hielten über 30 Minuten an und erfüllten damit auch die frühere Definition eines Status epilepticus als ein nicht spontan sistierender Anfall von über 30 Minuten Dauer [10].

Während in den vorangehenden Artikeln in diesem Heft Prof. Köhling versucht, intrinsische, körpereigene, molekulare Anfallsbeendigungs-Mechanismen aufzuzeigen, erläutert PD Dr. Schindler autochthone zerebrale systemische Netzwerk-Effekte, die zur Anfalls-Beendigung beitragen können. Medikation, und somit extrinsische Mechanismen, können ebenfalls mithelfen, Anfälle zu beenden, auch wenn die meisten Medikamente eher in einem prophylaktischen Sinne darauf ausgerichtet sind, Anfälle schon gar nicht ent-

stehen zu lassen. Neben den pharmakologischen Massnahmen zur Anfallsbeendigung stehen weitere extrinsische, nicht-medikamentöse Verfahren zur Verfügung, epileptische Anfälle zu unterbrechen und zu beenden; dabei handelt es sich hauptsächlich um diätetische Therapien sowie Stimulations-Verfahren. Nachfolgend werden diese beiden therapeutischen Möglichkeiten etwas genauer vorgestellt.

Grundsätzlich ist eine Anfallsunterbrechung auf verschiedenen Ebenen möglich: auf molekularer Stufe kommt die hemmende oder aktivierende Interaktion mit Rezeptoren, Ionen-Kanälen, Transportern und von anderen Proteinen im Bereich auch ihrer Synthese (Proteomics) in Frage. Auf dieser Ebene dürfte auch am ehesten die ketogene Diät (KD) wirken und vor allem den bei Epilepsie entstehenden fehlerhaften Energiemetabolismus korrigieren [11]. Die Beeinflussung von zellulären, kompartimentalen Komponenten wie den Adhäsionsmolekülen, „gap junctions“ und der Blut-Hirn-Schranke (BHS) dürfte zum Beispiel immunmodulatorischen Massnahmen zur Anfallsbeendigung zugrunde liegen [12]. Stimulationsverfahren üben ihren Effekt am ehesten durch die Modulation von lokalen und regionalen Netzwerken aus [13]. Eine Übersicht zu den intra-, extrazellulären und lokal-regionalen Faktoren, die zur Anfallsbeendigung beitragen, findet sich in **Tabelle 1**.

Die ketogene Diät

Eine ketogene Stoffwechsellage entsteht im Körper entweder durch Fasten oder durch eine besonders fettreiche und eher kohlenhydratarme Ernährung. Der heilende Effekt des Fastens ist nicht erst jetzt aktuell geworden, sondern lässt sich bis ins Altertum zurückverfolgen. Hinsichtlich der Behandlung epileptischer Anfälle finden sich beispielsweise bereits bei Hippokrates oder in der Bibel Hinweise auf die heilende Kraft des Fastens. Diätetische Massnahmen wurden auch während des gesamten Altertums, Mittelalters und bis weit hinein in die Neuzeit hin empfohlen. Systematisch untersucht wurde das Fasten bei EpileptikerInnen erstmals um 1911 durch Guelpa und Marie [21], und Wilder legte 1921 das 4:1-kalorische Verhältnis von Fett zu Proteinen und Kohlehydraten fest [22]. Ein Beispiel eines Tages-Menüs ist in **Tabelle 2** angegeben.

Fast ein halbes Jahrhundert später stellte Huttenlocher die mittellangkettige Fettsäuren-Diät als Alternative zu der (vor allem von Erwachsenen) schwierig zu tolerierenden und längerfristig kaum durchzuhaltenden KD vor [24]. Ein weiterer Schritt zu besserer Akzeptanz ohne eindeutigen Wirksamkeitsverlust stellte die Einführung der Diät mit niederem glykämischem Index (LGIT) und vor allem der modifizierten Atkins-Diät (MAD) dar, einer Diät, die sich allgemein auch in der Bevölkerung grosser Beliebtheit erfreut [25]. **Tabelle 3** gibt einen groben Überblick über das Verhältnis der

drei Hauptnahrungskomponenten Fette, Proteine und Kohlenhydrate dieser Diäten.

Das unmittelbare Ziel jeder ketogenen Diät und ihrer Varianten ist eine hohe Konzentration von 3 verschiedenen Ketokörpern im Blut:

- β -hydroxy-Buttersäure
- Aceto-Acetat, welches spontan zerfällt in:
- Aceton

Vermutete Wirkmechanismen

Während im Normalfall das Gehirn seinen Energiebedarf fast ausschliesslich mit Glucose deckt, sinkt unter einer KD die verfügbare Glucose dramatisch ab, nimmt dafür der Gehalt von Ketokörpern rasch zu, und diese gelangen ins Hirngewebe proportional zu ihrer Plasma-konzentration. Dort angelangt werden die drei Ketokörper-Typen durch ihre entsprechenden drei Enzyme D-Hydroxybuttersäure-Dehydrogenase, Acetoacetat-Succinyl-CoA-Transferase und Acetoacetyl-CoA-Thiolase in die erforderlichen Substrate für den mitochondrialen Krebs-Zyklus umgewandelt, worauf in diesem letztlich Adenosin-Triphosphat (ATP) als Energielieferant fürs Gehirn entsteht [27].

Wie es durch diese Weise der ATP-Gewinnung zu einer Hemmung der Anfallsbereitschaft im Gehirn von EpilepsiepatientInnen kommt, bleibt noch reichlich unklar. Nachfolgend werden einige Mechanismen diskutiert.

Direkter Effekt

β -hydroxy-Buttersäure per se scheint weder im Tierversuch, geschweige denn im Menschen eine eindeutige antikonvulsive Wirkung aufzuweisen [28, 29]. Hingegen weisen Aceto-Acetat und Aceton zumindest antikonvulsive Wirksamkeit in verschiedenen Tiermodellen auf [30, 31]. Dennoch sind die Aceton-Tiermodelle nicht vergleichbar mit der (biochemisch komplexeren) Situation bei der KD, und viele mit dieser Substanz isoliert gewonnenen Daten liessen sich mit der KD nicht reproduzieren [32, 33]. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass das Erreichen der Nachweisgrenze (schwierige Messung!) des leicht flüchtigen Aceton nach Beginn einer KD mit deren antikonvulsiver Wirkung korrelierte [34].

Verstärkte γ -Amino-Buttersäure-(GABA)-erge Inhibition

Ein erheblicher Teil der aktuellen Forschung über den Wirkmechanismus der KD befasst sich mit deren positiver Beeinflussung der GABAerg vermittelten

Tabelle 1: Intra-, extrazelluläre und lokoregionale Mechanismen der Anfallsbeendigung

intra-/extrazelluläre Faktoren [3,14]:

- K⁺-Hyperpolarisation
- durch höhere extrazelluläre K⁺-Konzentration induzierte Depolarisation
- Abnahme extrazelluläres Ca²⁺
- Beeinflussung Cl⁻-Homöostase
- Energie-Mangel (?):
 - ATP
 - Glucose
- aber: Hypoxie und Hypoglykämie (vor allem im Menschen): pro-convulsiv (siehe zum Beispiel postanoxische Enzephalopathie)
- Veränderung des pH:
 - leichte Azidose anti-iktal wirksam: zum Beispiel Carbo-Anhydrase-Hemmung
- Modulation spannungsabhängiger Na⁺- und Ca-Kanäle:
 - verminderte Freisetzung exzitatorischer Transmitter
- Verstärkung GABA-vermittelter Inhibition (inkl. Re-uptake/ Metabolismus)
- Hemmung synaptischer durch ionotrope Glutamat-Rezeptoren-vermittelte Exzitation
- Modulation der synaptischen Transmitter-Freisetzung (zum Beispiel: SV2A, α 2 δ -Ca-Kanal-Untereinheit)
- Aktivierung spannungsabhängiger K⁺-Kanäle
- verstärkte Aktivierung dendritischer hyperpolarisationsaktivierter Kation-Kanäle (HCN)

Zelluläre Mechanismen mit Beeinflussung lokaler Netzwerke [3]:

- Fortleitungsunterbruch von Entladungen und Desynchronisierung normaler Neuronen von solchen der Anfallsursprungszone
- Hemmung vesikulärer synaptischer Glutamat-Freisetzung (Ca²⁺-Abnahme/
 - Austausch durch Cs²⁺ oder Sr²⁺)
- gliale Glutamat-Pufferung
- „Gap junctions“:
 - Leitfähigkeit abhängig von Connexin-Koppelung:
 - pH-abhängig (Azidose: vermindert/Alkalose: verstärkt)
 - abhängig von zyklischen Nukleotiden (cAMP und cGMP)
 - inhibitorische Neurone stark miteinander gekoppelt (jeweils die schnell-schnell und langsam-langsam feuernenden): SYNCHRONISATION
 - Blockade: Octanol, Carbenoxolon (unspezifisch), Chinin (spezif. Cx-36)
- GABAerge Inhibition:
 - postsynaptisches GABA_A-Rezeptor-System (Heteropentamer):
 - ionotrop (öffnet Cl⁻-Kanal)
 - synaptisch: phasische Inhibition (gezielte Freisetzung)
 - extrasynaptisch: tonische Inhibition (per Diffusion)
 - prä- und postsynaptisches GABA_B-Rezeptor-System (Heterodimer):
 - metabotrop (G-Protein-gekoppelt)
 - sowohl anti-, als auch proconvulsive Effekte
- Neuromodulatoren:
 - Endocannabinoid [15], via CB1-Rezeptoren:
 - 3-facher Anstieg während Anfällen («activity-dependent»)
 - gezielte Hemmfunktion im Kortex (und ev. Hippokampus)
 - hochkomplexe Regelkreise auf Ebene Hippokampus
 - Adenosin [16], via A1-Rezeptoren:
 - 6 - 31-facher Anstieg während Anfällen («activity-dependent»)
 - reguliert bei Adenosinkinase
 - hemmt extrazelluläre Exzitation und Anfallspropagation
 - Neuropeptid Y [17], via Y₂- und Y₁-Rezeptoren
 - 6 - 10-facher Anstieg unter Anfällen (mRNA) in inhibitorischen Interneuronen
 - hemmt präsynaptische Ca²⁺-Freisetzung
 - hypothalamische Funktionen
 - Galanin [18], via G_{1,2}-Rezeptoren:
 - stärkstes hirneigenes antikonvulsives Protein
 - Agonisten in klinischer Testung
 - Dynorphin [19] via Opioidk-Rezeptoren:
 - stärkstes inhibitorisches Endorphin
 - hemmt auch NMDA-Rezeptoren
 - Somatostatin [20], via SST_{2,4}-Rezeptoren:
 - modulieren GABA-Freisetzung in inhibitorischen Interneuronen

Tabelle 2: Beispiel einer „echten“ ketogenen Diät (1100 kcal; 4:1 Fett-zu Protein und Kohlenhydrat-Verhältnis) für ein 4-jähriges Kind (modifiziert nach [23])

Frühstück:

90 g eines „ketogenen Puddings“:
 44 g Doppelrahm-Frischkäse
 13 g Ei
 29 g Vollfett-Schlagrahm
 10 g Erdbeeren

Mittagessen:

40 g 36 %-Vollfett-Schlagrahm
 8 g mittelkettiges Triglycerid-Öl (in den Schlagrahm gemischt)
 „dunkler“ Geflügel-Salat:
 20 g dunkles Geflügelfleisch (zum Beispiel Ente)
 8 g Mayonnaise
 20 g Avocado

Abendessen:

35 g 36 %-Vollfett-Schlagrahm
 Rindsgehacktes und Käse:
 11 g Rindsgehacktes
 10 g Käse
 8 g Butter
 26 g gekochter Broccoli
 11 g Butter

Zwischenmahlzeit:

ketogenes Schoko-„Guetzli“:
 3 g Kakaopulver
 6 g Butter
 6 g Kokosnuss-Öl

Tabelle 3: Varianten einer ketogenen Diät (modifiziert nach [26])

LGIT	„klassische“ (4:1) KD	MCT	modifizierte AD
Fett [gr (% Kalorien)] 60 (45 %)	100 (90 %)	78 (70 %)	70 (70 %)
Protein [gr (%)] 40 (28 %)	17 (7 %)	25 (10 %)	60 (25 %)
Kohlenhydrate [gr (%)] 40 (27 %)	8 (3 %)	50 (20 %)	10 (5 %)

KD: ketogene Diät; MCT: mittelkettige Fettsäuren-Therapie; AD: Atkins-Diät; LGIT: Therapie mit niedrigem glykämischen Index

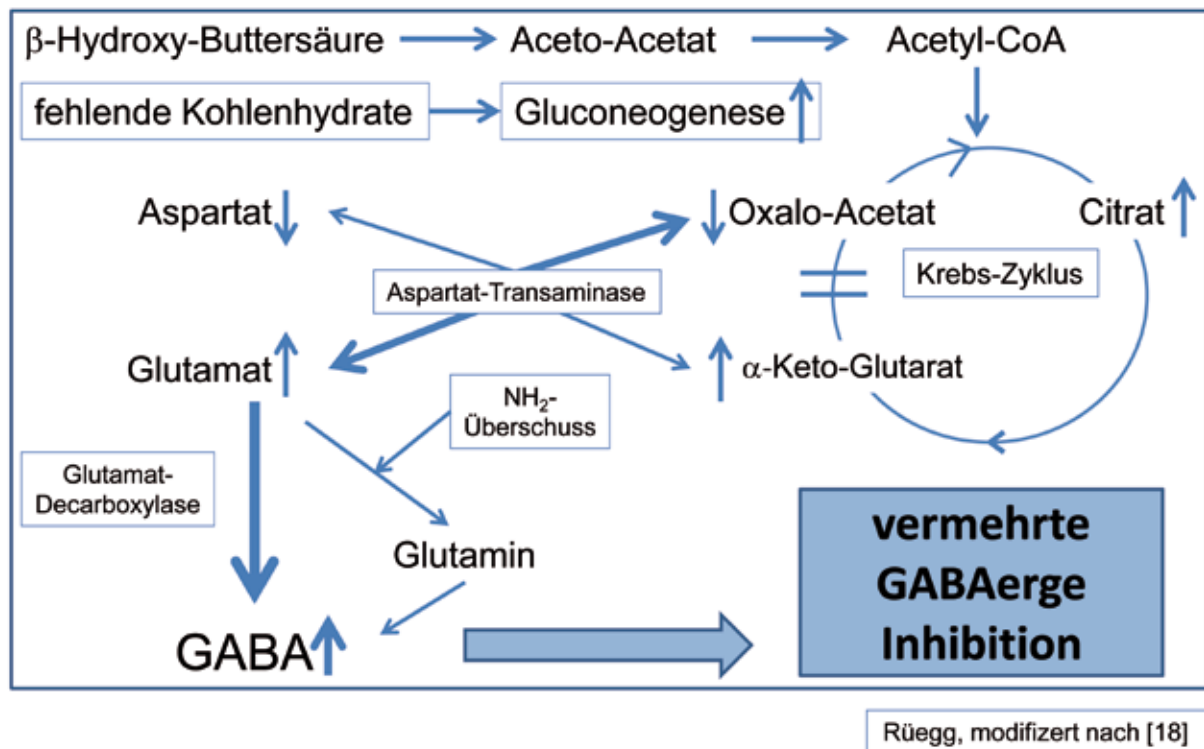


Abbildung 1: Schematische Darstellung der biochemischen Mechanismen der Verstärkung der GABAergen Inhibition aufgrund einer ketogenen Diät (modifiziert nach [27], Erläuterungen im Text).

Inhibition. Generell wird vermutet, dass es unter einer KD via einen komplexen biochemischen Weg zu einem erhöhten Gehalt an GABA im Gehirn kommt. Dieser Weg ist schematisch in **Abbildung 1** dargestellt. Kurz zusammengefasst fällt einerseits unter einer KD massiv vermehrt Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) an, welches im Krebs-Zyklus über mehrere Schritte zu α -Ketoglutarat verstoffwechselt wird. Andererseits stimulieren die fehlenden Kohlenhydrate unter der KD die Gluconeogenese, wobei dem Krebs-Zyklus praktisch alles Oxalo-Acetat entzogen wird, welches der nächste Metabolit des α -Ketoglutarates wäre. Da es nicht genügend vorhanden ist, kommt es zu einem Überhang an α -Ketoglutarat. Dieses wird nun über einen Nebenstoffwechselweg durch die Aspartat-Transaminase in Glutamat umgewandelt, gleichzeitig wird Aspartat verbraucht, da es als Aminogruppendonor dienen muss. Somit entstehen grosse Mengen des eigentlich exzitatorischen Glutamats sowie (bei Aspartat-Überschuss und überzähligen -Amino-Gruppen) auch von Glutamin, welche aber vor allem durch die hochregulierte Glutamat-Decarboxylase sofort in GABA umgewandelt werden.

Im Tiermodell konnten zwar unter einer KD kein generell erhöhter Gehalt von GABA, hingegen regionale erhebliche Anstiege beobachtet werden [35]. Messungen von GABA im Liquor während einer KD zeigten erhöhte Werte und schienen mit dem Ansprechen der Therapie zu korrelieren [36]. Andere Experimente ergaben, dass die drei Ketokörperarten keine direkten Agonisten am GABA_A-Rezeptor sind [37]. Ein neurophysiologisch-experimentelles Mass für eine vermehrte Hemmung im Gehirn auf Ebene der synaptischen Übertragung stellt die sog. „paired-pulse inhibition“ (PPI) dar. Sie war bei Tieren unter KD verstärkt, jedoch auch bei unspezifischem Fasten, was die Frage aufwirft, wie weit dieser Effekt allein durch einfache Kalorienreduktion und damit unabhängig von einer spezifischen KD erzielt wird [38]. Weitere, die Rolle von GABA bei der Wirkung der KD unterstreichende Experimente zeigten, dass der GABA-Gehalt in den synaptischen Vesikeln erhöht war [39], und dass dieser Effekt demjenigen von Vigabatrin, einem selektiven und irreversiblen Hemmer der GABA-Transaminase, gleich [40].

Weitere vermutete Effektor-Mechanismen

Weitere, nicht GABAerge Mechanismen, die in die Wirkungsweise der KD involviert sind, umfassen:

- anti-glutamaterge Effekte [41, 42]
- ein funktionierendes Adenosin-System [43]
- ein intaktes noradrenerges System [44, 45]
- funktionstüchtige Mitochondrien [46 - 48]
- eine unterstützende Wirkung hyperpolarisierender Massnahmen durch ATP-abhängige Kalium-Kanäle [49]
- Beeinflussung der Zellmembran durch die sie kon-

- stituierenden langkettigen Fettsäuren [11, 50 - 52]
- Hemmung des „mammalian target of rapamycin“- (mTOR-)Stoffwechselweges [42]

Bisher konnte noch kein Effekt der KD via Neurosteroidoide nachgewiesen werden, obwohl dies längere Zeit aufgrund ihrer Synthese aus CoA vermutet worden war [27].

Ketogene Diät und genetische Epilepsien aufgrund eines Glucose-Transporter-1-Mangels

Eine ganz besondere Situation besteht bei den PatientInnen mit einem genetischen Glucose-1-Transporter-(GLUT-1-)Mangel aufgrund einer Mutation des SCL2A1-Gens (OMIM- #606777). Glucose ist der hauptsächlichste Energielieferant fürs Gehirn, das, obwohl nur ca. 1/60 des Körpergewichts wiegend, ungefähr 20 % des gesamten Glucosemetabolismus beansprucht. Das stark polare Molekül Glucose benötigt einen Transporter, um durch die BHS in die Nervenzellen zu gelangen. Bei einer genetisch bedingten verringerten Transporter-Expression entsteht ein deutlicher Energie-Mangel, der sich in einem pleomorphen neurologischen Bild äussern kann. Dazu gehören vor allem genetische Epilepsien im frühen Kindesalter, mit Absencen sowie (komplexen) Fieberkrämpfen, aber auch andere Formen [53, 54]. Daneben kommt es in selteneren Fällen bei etwas älteren Kindern oder gar Erwachsenen zu den paroxysmalen Anstrengungs-induzierten Dyskinesien [55]. Während eine medikamentöse antiepileptische Therapie häufig bei diesen Patienten nicht zur Anfallsfreiheit führt, scheint eine KD mit allen ihren Untergruppen eine deutliche Anfallsreduktion und in einem beträchtlichen Anteil der Fälle (60 - 95 %!) innert weniger Wochen gar zur Anfallsfreiheit (ohne Medikation!) zu führen [54, 56]. Der rationale Mechanismus dahinter scheint die „Umprogrammierung“ des Gehirns durch die KD von einem Glucose- auf einen Ketokörper-Metabolismus-basierten Energiehaushalt zu sein [57].

Stimulationsverfahren

Erste Stimulationen des Nervensystems wurden bereits vor über 150 Jahren, zuerst an Tieren, später an Menschen vorgenommen [58]. Im 20. Jahrhundert wurde vor allem bei Tieren untersucht, wie sich die Stimulation auf deren Verhalten auswirkte. Dabei wurde wohl bemerkt, dass gewisse Stimulationsparameter unwillkürliche Entäusserungen hervorriefen, die durchaus epileptischen Anfällen glichen. Mit der Entdeckung des Kindlings entstand spezifisch bei der Epilepsie eine Dichotomie, zeigte sich doch hier, dass vorübergehende repetitive, unterschwellige Stimulation im limbischen System über eine gewisse Zeit einen später permanenten epileptischen Focus induziert [59]. Andererseits

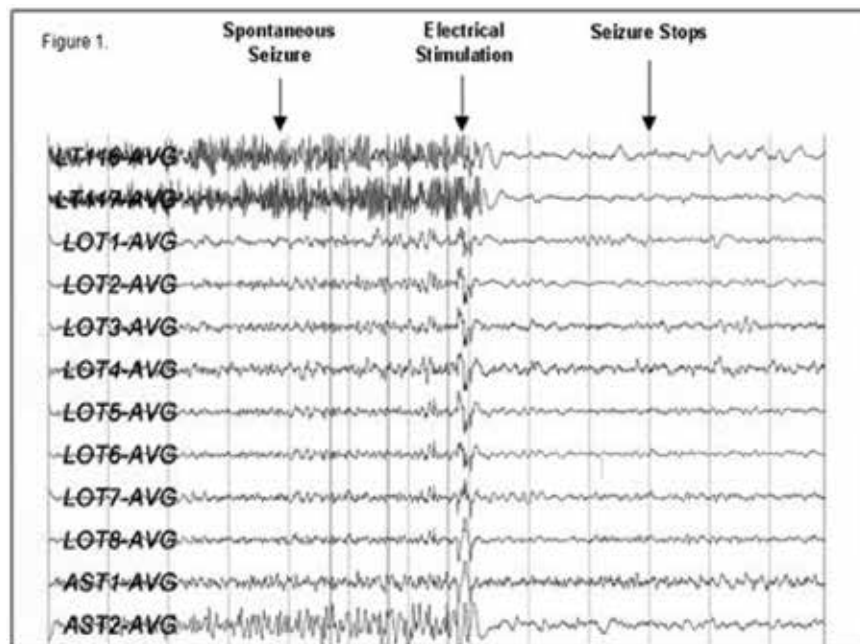


Abbildung 2: Paradigmatische Darstellung einer Anfallsbeendigung durch Applikation eines externen elektrischen Stimulus während einer prächirurgischen intra-kraniellen Ableitung eines Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie [61] (mit freundlicher Genehmigung, ILAE & Wiley Inc.).

erhofft man sich, durch geeignete Paradigmen eine Anfallsunterbrechung zu erzeugen – in einem gewissen Sinne schon fast nach dem homöopathischen Gleichheits-Prinzip „similia similibus curentur“ (**Abbildung 2**).

Vor allem in den letzten 30 Jahren ist dies den Stimulationen zunehmend gelungen und heutzutage erleben diese Verfahren ausserordentliche Beachtung und technologische Verfeinerungen [60].

Aktuell sind folgende fünf Verfahren beim Menschen evaluiert und ihre Wirksamkeit mit unterschiedlicher Evidenz nachgewiesen:

- Vagusnerv-Stimulator (VNS)
- tiefe Hirnstimulation (DBS)
- periphere Nervenstimulation (PNS)
- (repetitive) transkranielle Magnetstimulation (rTMS)
- [- elektrokonvulsive Therapie (ECT; nur bei super-refraktärem Status epilepticus)]

Während früher fast schon axiomatisch die sog. „Hypersynchronisierung“ neuronaler Netzwerke als Grundlage epileptischer Anfälle betrachtet wurden, häuften sich in den letzten Jahren die Hinweise, dass die bei epileptischen Anfällen beobachtete Zunahme der Synchronisierung nicht etwas bei Anfallsbeginn, sondern kurz vor dem Anfallsende auftritt. Dies legt die Vermutung nahe, dass die vermehrte Synchronisierung nicht anfallsauslösend ist, sondern im Gegenteil ein

Mittel darstellt, den Anfall zu beenden [62]. Bereits zuvor hatten Steriade et al. gezeigt, dass die intrakortikale Synchronisation in einem räumlichen lokalen Netzwerk exponentiell zur Distanz abnimmt [63]. Somit kommt dem Applikations- bzw. Wirkort der Stimulation entscheidende Bedeutung zu. Auf molekularer Ebene wurde nachgewiesen, dass gezielte Stimulationen ähnlich wie epileptische Anfälle über eine interhemisphärische Synchronisation mit massivem Einstrom von Natrium- und Calcium-Ionen und nachfolgend erheblich gesteigerten Na- und Ca-abhängigen Leitfähigkeiten zu einer stabilen Hyperpolarisation führt, die die Neuronen refraktär für erneute Depolarisationen und somit für die Entstehung oder Fortsetzung von epileptischen Anfällen macht [63].

Bisher wurden die folgenden Hirnregionen identifiziert, welche antikonvulsiv, das heisst anfallsbeendigend wirken:

- nucleus subthalamicus
- tiefere Schichten der colliculi superiores
- tractus mamillothalamicus
- nucleus anterior thalami
- nucleus centromedianus thalami
- tiefe Kleinhirnerne
- substantia nigra pars reticulata

Alle regulieren sie – unterschiedlich ausgeprägt je nach Alter beim Auftreten der Anfälle – die exzitatorische und inhibitorische kortikale Anfallsaktivität

durch Vermindern des exzitatorischen Feedbacks und der Anfallspropagation sowie durch die Erhöhung des inhibitorischen (synaptischen) Tonus [3]. Während die Effektstärke der Stimulation vor allem durch die Stromstärke bestimmt wird, entscheidet die Stimulationsfrequenz und die Puls-Weite des Stimulus über die Effekttart. Interessanterweise führt die einseitige Stimulation zu bihemisphärischen Effekten.

Vagusnerv-Stimulation (VNS)

Beim Vagusnerv-Stimulator (VNS) wird eine Stimulationselektrode an den zervikalen Teil des linken N. vagus angelegt (der rechte ist stärker an der Steuerung der Herztätigkeit beteiligt). Die sensorischen Afferenzen werden in den Zellkernen in den Ganglia nodosum und jugulare umgeschaltet und projizieren via nucl. tracti solitarii zu Thalamus und Amygdala und von dort aus zu verschiedenen neokortikalen Regionen. Andererseits stehen sie auch in Verbindung zu Hirnstammstrukturen wie den serotoninerger Raphe-Kernen und dem noradrenergen locus coeruleus [64]. Stimulations-Frequenzen über 70 Hz (erregt unmyelinisierte C-Fasern) und zwischen 20 bis 50 Hz führen zu einer Desynchronisation, solche zwischen 50 - 70 Hz (aktiviert A- und B-Fasern) und 1 - 17 Hz zu einer Synchronisation. Als klinisch am besten hat sich eine Stimulationsfrequenz von (20-)30 Hz erwiesen.

Als Mechanismen werden diskutiert:

- Serien von VNS-Stimuli führen zu einer langsamen Hyperpolarisation von Pyramidalzellen, vor allem im parietalen Kortex, und sorgen für deren reduzierte Erregbarkeit [65, 66].
- Die Stimulation zeitigt einen Durchblutungsanstieg im Thalamus, Zingulum und Kleinhirn [67, 68], wobei eine Hyperperfusion in beiden Thalami [69] sowie im Gyrus fusiformis [70] am besten mit der Anfallsreduktion korreliert.
- Die VNS ist auf ein funktionstüchtiges noradrenerges System und einen intakten locus coeruleus angewiesen. Bei noradrenerger Depletion oder einer Läsion des locus coeruleus erzeugt die VNS keine Wirkung mehr [71].
- Eine Stimulation des GABAergen Systems [72]: ein Jahr nach VNS war die GABA_A-Rezeptordichte im Hippokampus stark erhöht [73].
- Unspezifische Aktivierung des aufsteigenden retikulären aktivierenden Systems (ARAS) durch die Vagus-Afferenzen? („Aufmerksamkeit ist das beste Antiepileptikum“....) [74].

Weitere Effekte umfassen interiktale EEG-Veränderungen in Tierstudien, die aber nicht im Menschen reproduziert werden konnten [54]. Mittels quantitativem EEG von Kortikographien konnten hingegen Verände-

rungen in den γ -, β - und δ -Bändern festgestellt werden [75]. Weiter zeigten sich über die Zeit in den EEGs eine zunehmende Bündelung („clustering“) der Spike-Wave-Aktivität und folglich zunehmend längere Intervalle frei von epileptischer Aktivität [76]. Insgesamt scheinen sowohl Desynchronisation und Synchronisation eine wichtige Rolle bei den VNS-vermittelten Mechanismen zu spielen [77 - 79].

Interessanterweise verliert die VNS nicht an Wirkung über die Zeit, sondern sie zeichnet sich durch eine Zunahme der Anfallsunterdrückung während Jahren aus [80, 81], und dies auch über die Stimulationszeit hinaus [82]. Dieser Effekt könnte auf Effekten, die die neurogiale Plastizität fördern, beruhen [83]; als molekularer Marker dafür wurde schon früh das neuronale Aktivierung anzeigende nukleär exprimierte Protein c-fos identifiziert [84].

Tiefe Hirnstimulation (DBS)

Bei der tiefen Hirnstimulation (DBS) werden Hirnareale durch hochpräzise neuronavigiert eingebrachte Elektroden stimuliert. Grundsätzlich sind in der DBS der Epilepsie zwei Verfahren validiert, einerseits das „open-loop“-System, bei dem in einem fixierten Zyklus unabhängig von der Anfallsaktivität stimuliert wird [85, 86]. Dem gegenüber steht das „closed loop“-System, das – ähnlich einem modernen Herz-Schrittmacher – am epileptischen Fokus permanent die Aktivität registriert und bei drohendem epileptischem Anfall aufgrund eines spezifischen Algorithmus gezielt eine Stimulation am Fokus auslöst („sense-and-fire“) [87].

Cerebellum:

„Open loop“-Stimulationen wurden zuerst im Cerebellum durchgeführt, da davon ausgegangen wurde, dass eine Stimulation der dort prädominanten GABAergen Purkinje-Zellen anfallsunterdrückend wirken könnten [88]. Dichte Projektionen verlaufen auch vom Cerebellum in den Thalamus, von wo aus theoretisch ein ähnlicher Effekt auf die kortikalen Areale zu erwarten wäre wie bei einer direkten Stimulation im Thalamus selbst (Nucleus anterior und centromedianus, s. unten). Dennoch, die Resultate in Tieren und Menschen waren sehr widersprüchlich [85, 89 - 93].

Basalganglien und Hirnstamm:

Stimulationen an verschiedensten Orten (Caudatum, Nucleus subthalamicus, Substantia nigra, pars reticulata, Locus coeruleus, Raphekerne, Nucleus tracti solitarii) zeigten sowohl tiereperimentell, als auch im Menschen meist widersprüchliche Resultate mit anti- als auch prokonvulsiven Effekten, je nach gewähltem

Stimulationsparadigma und spezifischer Lokalisation [3, 94].

Thalamus:

Aufgrund seiner zentralen Stellung im Gehirn als Umschaltstelle aller endo- und exterozeptiven Afferenzen sowie den immensen Verbindungen zu kortikalen und subkortikalen Strukturen bietet sich der Thalamus als Modulationsort zur Epilepsitherapie an. Dabei stehen zwei Kerngebiete im Vordergrund:

Der Nucleus anterior stellt einen eher unspezifischen Proketions- und Modulationskern dar und ist Teil des (limbischen) Papez'schen Regelkreises. Im Falle epileptischer Aktivität in ihm korreliert diese sehr gut mit parallel gemessener neokortikaler epileptischer Aktivität [95]. Wichtige Neurotransmitter dabei sind Serotonin [96] und Histamin [97]. Auch wenn Tier-experimentell stark divergierende Resultate vorlagen [3, 94], konnte eine grosse, doppel-blinde, randomisierte Multizenter-Studie (SANTE-Trial) beim Menschen durchgeführt werden: 110 Patienten mit absolut therapierefraktärer Epilepsie wurde ein „open loop“- Stimulator implantiert. Alle Patienten erfuhren eine Anfallsreduktion zwischen 19 % und > 90 %; letzteres war bei immerhin 20 % der Patienten der Fall und die mediane Reduktion bei einem Follow-up von 1 - 4 Jahren betrug 63 %. Schwere Nebenwirkungen bei Implantation als auch im Verlauf traten nicht auf. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die Wirkung der Stimulation im Verlauf der Zeit sogar noch weiter zunimmt [86].

Velsasco et al. stellten schon 1987 eine Pilotstudie im Menschen (n=5) mit Stimulation des Nucleus centromedianus zur Behandlung refraktärer primär generalisierter Anfälle vor, obwohl präliminäre Tierversuche fehlten [98]. Die Methode wurde aber eigentlich nur von dieser Gruppe weiterverfolgt, und es bestätigte sich in der Folge die Wirksamkeit vor allem bei generalisierten Anfällen [99, 100], auch über längere Zeit [101]. Erst vor kurzem konnte an einem Patienten mit fokaler kortikaler Dysplasie unter Stimulation des Kerns auch wirklich eine unmittelbare Beeinflussung der paroxysmalen epileptischen Aktivität beobachtet werden [102].

Hypothalamus:

Der Hypothalamus als ebenfalls in den Papez'schen Regelkreis involvierte Struktur wurde auch bezüglich Stimulation zur Behandlung therapierefraktärer Epilepsien untersucht. Tierexperimentell ergaben sich wiederum widersprüchliche Resultate [94]. Eingriffe beim Menschen in diesem Bereich sind nach den Erfahrungen beim refraktären Cluster-Kopfschmerz als sehr riskant anzusehen [103].

Hippokampus:

Trotz des experimentell sehr gut belegten Kindling-Effekts im Tiermodell mit Erzeugung eines epileptischen Fokus wagten Vonck und Mitarbeiter die einseitige amygdalo-hippo-kampale Langzeit-Stimulation in drei nicht-läsionellen therapierefraktären Temporallappenepilepsiepatienten mit teilweise ansprechendem bis gutem Erfolg [104], später wurden die längeren Verläufe von 7 Patienten über median 14 Monate bzw. 9 Patienten mit einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 30 Monaten berichtet [105, 106]. Pathophysiologisch konnten Genfer ForscherInnen zeigen, dass bei ihren 8 Patienten die Abnahme der epileptischen Aktivität nicht direkt mit der Elektrodenlage möglichst nahe am Fokus korrelierte, sondern eher mit der Stimulation in einer Nähe von < 3 mm des benachbarten Subikulums [107]. In neuester Zeit wurde neben der üblichen hochfrequenten (130 Hz)-Stimulation nach tierexperimentell ermutigenden Resultaten [108] auch mit Niederfrequenzstimulation (5 Hz) im Menschen begonnen, wobei eine solche nicht direkt im Hippokampus, sondern am benachbarten Fornix erste positive Resultate erbrachte [109].

Fokus-Stimulation:

In Analogie zu modernen Herzschrittmachern wurde ein „closed loop“-Stimulationsverfahren entwickelt, bei dem eine über dem Fokus intrakraniell („epizerebral“) angebrachte Streifen-Elektrode permanent die Hirnaktivität ermittelt und anhand eines im Stimulationsgerät miteingebauten, individuell optimierten Algorithmus-Sets von Anfallsmustern diese abgeglichen wird. Sobald die fokale Aktivität auf einen beginnenden Anfall hindeutet, erfolgt eine kurze Hochfrequenz-Stimulation am Fokus, um das Ausbrechen eines realen elektroenzephalographisch-klinischen epileptischen Anfalls zu verhindern. Dieses System wurde in einer prospektiven, randomisierten „sham“-kontrollierten Studie mit 191 Patienten evaluiert, wobei sich auch hier ein gutes, signifikant ($p=.012$) besseres Ansprechen gegenüber der „sham“-Stimulation bei den höchst refraktären Epilepsien ergab (38 vs. 17 %) [87]. Über die Zeit scheint sich die Wirkung wie bei den anderen Stimulationsverfahren zu verbessern, ebenso signifikant ($p=.02$) die Lebensqualität; die durchschnittliche Stimulationszeit bei den Patienten betrug bisher 5 Minuten/Tag (persönliche Mitteilung M.M.), so dass von einem echten „closed loop“-Verfahren auszugehen ist. Die Blutungsrate betrug doch beträchtliche 4,5 %, wobei zusätzlich zu bedenken ist, dass bei einem Batterie-Wechsel des Systems wiederum eine Kraniotomie notwendig ist.

Periphere Nervenstimulation (PNS)

Bei der peripheren Nervenstimulation (PNS) wird transkutan über einem Innervationsareal des betreffenden sensiblen Nerven (astes) oder einer seiner Austrittspunkte aus dem Schädel eine intermittierende Stimulation angebracht. Der zugrunde liegende Mechanismus bleibt letztlich unklar, hat aber sicher Gemeinsamkeiten sowohl mit denjenigen der Vagusnerv-Stimulation, als auch mit derjenigen der tiefen Hirnstimulation. Durch die sensorischen Stimuli kommt es zur Reizung eines peripheren (Hirn-)Nerven, welcher diese weiterleitet zum Hirnstamm, wo er unter anderem das aktivierende retikuläre aufsteigende System (ARAS) stimuliert, was schon primär zu einer antikonvulsiv wirksamen Vigilanzsteigerung führt. Der fortgeleitete sensible Impuls wird weiter im Nucleus ventroposteromedialis des Thalamus (VPM) umgeschaltet und dürfte von dort aus über interthalamische nukleäre und thalamo-kortikale Schleifen die Hirnerregbarkeit modulieren (ähnlich auch der DBS) [85].

Trigeminusnerv-Stimulation:

Am meisten Erfahrung besteht hierbei bei der bilateralen Trigeminus-Stimulation (vor allem an der Austrittsstelle des N. supraorbitalis). Nach tierexperimentellen Resultaten [110] und einem klinischen früheren Pilotversuch [111], wurde kürzlich eine randomisierte kontrollierte (120 vs. 2 Hz) Studie veröffentlicht, welche unter je 30 Sekunden on-off-Stimulation abends sowie nachts über 12 h einen guten Erfolg nach 18 Wochen (41 % responders) bei ausgeprägt therapierefraktären Patienten sowie eine signifikante ($p=0.02$) Verbesserung der Stimmung (im Beck Depression Inventory (BDI)) zeigte. Unglücklich war, dass bezüglich der Ausgangsanfallshäufigkeit die aktive und Scheinstimulationsgruppen signifikant unterschiedlich waren (8,7 Anfälle vs. 4,8), was die Resultate abschwächt [112, 113].

Periphere Vagusnerv-Stimulation:

Andere Stimulationsorte mit erster klinischer Erfahrung umfassen die periphere Vagusnerv-Stimulation, wo an der Concha superior (dem sensiblen Hautareal des Nerven) niederfrequent (10 Hz) dreimal eine Stunde lang stimuliert wird. Eine Pilotstudie zeigte vielversprechende Resultate, wobei diese Methode aufgrund der Ähnlichkeit zu den In-Ohr-Kopfhörern zum Musikhören sozial sehr verträglich ist und auch tagsüber ohne aufzufallen anzuwenden ist [114].

Kardial getriggerte Vagusnerv-Stimulation:

Eine physiologisch interessante Methode ist auch die kardial getriggerte Vagusnerv-Stimulation, wo bei einem überschwelligem Herzfrequenzanstieg (der mit einem Anfallsbeginn einhergehen kann [115]) eine VNS-Stimulation begonnen wird [116]; eine erste Studie ist mit dem Herzschrittmacher-ähnlichen Gerät (Activa®) unterwegs [117]. Auch dieses System würde einer „closed loop“-Stimulation entsprechen, allerdings einer peripheren.

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS):

Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) unterscheidet sich von den bisher besprochenen Verfahren vor allem durch die extrem niedrige Stimulationsfrequenz von ≤ 1 Hz mit einer Stimulationsstärke von 70-120 % der motorischen Schwelle. Während 5 Tagen wird täglich zwischen 20 und 100 Minuten lang stimuliert. Experimentell konnte nachgewiesen werden, dass solch niedrige Stimulationsfrequenzen die kortikale „silent period“ verlängern, das heisst die Nervenzellen bleiben länger refraktär für erneute Aktionspotenziale, was die Entstehung epileptischer Aktivität behindert [118]. Weiter konnte gezeigt werden, dass durch rTMS eine synaptische Hemmung induziert wird, ähnlich wie bei der Langzeit-Potenzierung (LTP) [119], ebenso eine Verstärkung GABAerger Effektormechanismen [120]. Bei Anwendung der rTMS muss beachtet werden, dass Stimulation mit höheren Frequenzen die Krampfschwelle erniedrigt und epileptische Anfälle auslösen kann [121]. Mehrfach konnte nachgewiesen werden, dass der Effekt der rTMS weit über die eigentliche Stimulationszeit hinaus anhält, jedoch zeigte sich eine ausgeprägte Variabilität bezüglich Anfallsreduktion [122 - 126] und Kognition [123]. Elektroenzephalographisch konnte in Subgruppen eine Abnahme der interiktalen Spike-Frequenz beobachtet werden, jedoch ohne signifikante Korrelation mit der Anfallshäufigkeit [124 - 126].

Schlussfolgerungen

Nach wie vor ist recht ungenau erforscht, warum fast alle epileptischen Anfälle spontan ohne externe Einwirkung im weitesten Sinne aufhören und sich glücklicherweise so nur wenige zu einem lebensgefährlichen Status epilepticus entwickeln. Auf molekularer Ebene konnten in den letzten Jahrzehnten viele Erkenntnisse durch die Entdeckung und den Gebrauch von antikonvulsiven Medikamenten gewonnen werden. Fast gleich lange schon bekannt ist, dass diätetische oder Stimulationsverfahren epileptische Anfälle beenden oder auch gar nicht erst entstehen lassen kön-

nen. Während bei den diätetischen Verfahren, vor allem der ketogenen Diät, eine grosse Anzahl molekularer und biochemischer Mechanismen genauer beschrieben werden konnten und dadurch eine gewisse Nachvollziehbarkeit der beobachteten Phänomene erreicht wurde, so ist das genauere Verständnis der anfallsunterdrückenden Mechanismen bei den Stimulationsverfahren erschwert dadurch, dass diese Therapien nicht oder nur teilweise auf molekular-biochemischer Ebene eingreifen und vielmehr ihre Wirksamkeit über eine Beeinflussung von Netzwerken entfalten. Einer verwirrenden Vielfalt sich oft widersprechender oder zumindest nicht reproduzierbarer tierexperimenteller Daten steht bereits eine beträchtliche Anzahl von mehr oder weniger gut kontrollierten Behandlungsstudien gegenüber. Viele davon zeigen ein erfreulich gutes Ansprechen, oft unabhängig davon, welches Verfahren angewendet und wo stimuliert wurde, so dass vermutet werden könnte, dass grundsätzlich Stimulationsverfahren eine intrinsische Wirksamkeit aufweisen und somit der vereinfachende Ausspruch „it's not important where and what you stimulate, but stimulate!“ nicht ganz der Wahrheit entbehrt.

In den kommenden Jahren wird sich zeigen müssen, bei welchen PatientInnen welche Verfahren wann, in welcher Reihenfolge ihre optimale Wirkung entfalten können. Gleichzeitig muss die Suche nach den Gründen und Mechanismen der spontanen, hirneigenen Anfallsbeendigung intensiviert werden, damit diese Erkenntnisse möglichst bald den PatientInnen, die bisher an unbehandelbaren Anfällen litten, zu Gute kommen können.

Referenzen

1. Goldberg EM, Coulter DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14: 337-349
2. Aarabi A, Fezal-Rezai R, Aghakhani Y. EEG seizure prediction: measures and challenges. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009; 1864-1867
3. Lado F, Moshe SL. How do seizures stop? *Epilepsia* 2008; 49: 1651-1664
4. Theodore WH, Porter RJ, Penry JK. Complex partial seizures: clinical characteristics and differential diagnosis. *Neurology* 1983; 33: 1115-1121
5. Theodore WH, Porter RJ, Albert P et al. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994; 44: 1403-1407
6. Jenssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2006; 47: 1499-1503
7. Afra P, Jouy CC, Bergey GK. Duration of complex partial seizures: an intracranial EEG study. *Epilepsia* 2008; 49: 677-684
8. DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40: 164-169
9. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL et al. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001; 49: 659-664
10. American Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854-859
11. Stafstrom CE, Rho JM. The ketogenic diet as treatment paradigm for diverse neurological disorders. *Front Pharmacol* 2012; 9: 3: 59
12. Kim SY, Buckwalter M, Soreq H et al. Blood-brain barrier dysfunction-induced inflammatory signaling in brain pathology and epileptogenesis. *Epilepsia* 2012; 53(Suppl 6): 537-44
13. Bergey GK. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. *Exp Neurol* 2013; 244: 87-95
14. Rho JM, Stafstrom CE. The ketogenic diet: what has science taught us? *Epilepsy Res* 2012; 100: 210-217
15. Piet R, Garenne A, Farrugia F et al. State-dependent, bidirectional modulation of neural network activity by endocannabinoids. *J Neurosci* 2011; 31: 16591-16596
16. Boisson D. Adenosine dysfunction in epilepsy. *Glia* 2012; 60: 1234-1243
17. Benarroch EE. Neuropeptide Y: its multiple effects in the CNS and potential clinical significance. *Neurology* 2009; 72: 1016-1020
18. Lu X, Roberts E, Xia F et al. GalR2-positive allosteric modulator exhibits anticonvulsant effects in animal models. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2010; 107: 15229-15234
19. Loacker S, Sayyah M, Wittmann W et al. Endogenous dynorphin in epileptogenesis and epilepsy: anticonvulsant net effect via kappa opioid receptors. *Brain* 2007; 130: 1017-1028
20. Tallent M, Qiu C. Somatostatin: an endogenous antiepileptic. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 286: 96-103
21. Guelpa G, Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la rééducation alimentaire [The fight against epilepsy by detoxification and by food reduction]. *Rev Ther Med Chir (Paris)* 1911; 78: 8-13
22. Wilder RM. The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull* 1921; 2: 307-308
23. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists. *J Child Neurol* 2009; 24: 979-988
24. Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology* 1971; 21: 1097-1103
25. Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet. *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 8): S37-41
26. Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 173-178
27. Hartman AL, Gasior M, Vining EPG et al. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 281-292
28. Bough KJ, Chen RS, Eagles DA. Path analysis shows that increasing ketogenic ratio, but not β -hydroxybutyrate, elevates seizure threshold in the rat. *Dev Neurosci* 1999; 21: 400-406
29. Rho JM, Anderson GD, Donevan SD, White HS. Acetoacetate, acetone, and dibenzylamine (a contaminant in L- β -hydroxybutyrate) exhibit direct anticonvulsant actions in vivo. *Epilepsia* 2002; 43: 358-361
30. Likhodii SS, Serbanescu I, Cortez MA, et al. Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Ann Neurol* 2003; 54: 219-226
31. Gasior M, French A, Joy M et al. The anticonvulsant activity of acetone, the major ketone body in the ketogenic diet, is not dependent on its metabolites acetol, 1,2-propanediol, methylglyoxal or pyruvic acid. *Epilepsia* 2007; 48: 793-800
32. Hori A, Tandon P, Holmes GL et al. Ketogenic diet: effects on expression of kindled seizures and behavior in adult rats. *Epilepsia* 1997; 38: 750-758

33. Nylen K, Likhodii SS, Hum KM et al. A ketogenic diet and diallyl sulfide do not elevate afterdischarge thresholds in adult kindled rats. *Epilepsy Res* 2006; 71: 23-31
34. Seymour KJ, Bluml S, Sutherland J et al. Identification of cerebral acetone by 1H-MRS in patients with epilepsy controlled by ketogenic diet. *MAGMA* 1999; 8: 33-42
35. Nordli DR, de Vivo DC. The ketogenic diet revisited: back to the future. *Epilepsia* 1997; 38: 743-749
36. Dahlin M, Elfving A, Ungerstedt U et al. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 64: 115-125
37. Thio LL, Wong M, Yamada KA. Ketone bodies do not directly alter excitatory or inhibitory hippocampal synaptic transmission. *Neurology* 2000; 54: 325-331
38. Bough KJ, Schwartzkroin PA, Rho JM. Calorie restriction and ketogenic diet diminish neuronal excitability in rat dentate gyrus in vivo. *Epilepsia* 2003; 44: 752-760
39. Erecinska M, Nelson D, Daikhin Y et al. Regulation of GABA level in rat brain synaptosomes: fluxes through enzymes of the GABA shunt and effects of glutamate, calcium, and ketone bodies. *J Neurochem* 1996; 67: 2325-2334
40. Abdul-Ghani AS, Norris PJ, Smith CC et al. Effects of gamma-acetylenic GABA and gamma-vinyl GABA on synaptosomal release and uptake of GABA. *Biochem Pharmacol* 1981; 30: 1203-1209
41. Juge N, Gray JA, Omote H et al. Metabolic control of vesicular glutamate transport and release. *Neuron* 2010; 68: 99-112
42. Danial NN, Hartman AL, Stafstrom CE et al. How does the ketogenic diet work? Four potential mechanisms. *J Child Neurology* 2013; 28: 1027-1033
43. Masino SA, Li T, Theofilas P et al. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A1 receptors. *J Clin Invest* 2011; 121: 2679-2683
44. Szot P, Weinshenker D, Rho JM et al. Norepinephrine is required for the anticonvulsant effect of the ketogenic diet. *Brain Res Dev Brain Res* 2001; 129: 211-214
45. Martillotti J, Weinshenker D, Liles LC et al. A ketogenic diet and knockout of the norepinephrine transporter both reduce seizure severity in mice. *Epilepsy Res* 2006; 68: 207-211
46. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2007; 48: 43-58
47. Ahola-Erkkilä S, Carroll CJ, Peltola-Mjösund K et al. Ketogenic diet slows down mitochondrial myopathy progression in mice. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 1974-1984
48. Milder JB, Liang LP, Patel M. Acute oxidative stress and systemic Nrf2 activation by the ketogenic diet. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 238-244
49. Tanner GR, Lutas A, Martinez-François JR et al. Single K ATP channel opening in response to action potential firing in mouse dentate granule neurons. *J Neurosci* 2011; 31: 8689-8696
50. Voskuyl RA, Vreugdenhil M. Effects of essential fatty acids on voltage-regulated ionic channels and seizure thresholds in animals. In: Mostofsky DI, Yehuda S, Salem N (eds): *Fatty Acids: Physiological and Behavioral Functions*. Totowa, N.J.: Humana Press 2001: 63-78
51. Jeong EA, Jeon BT, Shin HJ et al. Ketogenic diet-induced peroxisome proliferator-activated receptor activation decreases neuroinflammation in the mouse hippocampus after kainic acid-induced seizures. *Exp Neurol* 2011; 232: 195-202
52. Kim do Y, Rho JM. The ketogenic diet and epilepsy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11: 113-120
53. Arsov T, Mullen SA, Rogers S et al. Glucose transporter 1 deficiency in idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012; 72: 807-815
54. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM et al. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia* 2012; 53: 1503-1510
55. Suis A, Dedeken P, Groffin K et al. Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2A1, encoding the glucose transporter GLUT1. *Brain* 2008; 131: 1831-1844
56. Ramm-Petersen A, Nakken KO, Skogseid IM et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Dev Med Child Neurol* 2013; Band 55: 440-447
57. Klepper J, Leidencker B. Glut1 deficiency syndrome and novel ketogenic diets. *J Child Neurol* 2013; 28: 1045-1048
58. Fritsch G, Hitzig E. *International Classics in Epilepsy and Behavior: 1870. Electric excitability of the cerebrum [Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns]*. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 123-130
59. Goddard GV. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 1967; 214: 1020-1021
60. Famm K. A jump-start for electroceuticals. *Comment Nature* 2013; 496: 159-161
61. Bergey GK, Britton JW, Cascino GD et al. Implementation of an external responsive neurostimulator system in patients with intractable epilepsy undergoing intracranial seizure monitoring. (Poster 2.182). *Epilepsia* 2002; 43(Suppl 7): S191
62. Schindler K, Elger CE, Lehnertz K. Increasing synchronization may promote seizure termination: evidence from status epilepticus. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1955-1968
63. Timofeev I, Steriade M. Neocortical seizures: initiation, development and cessation. *Neuroscience* 2004; 123: 299-336
64. Vonck K, Van Laere K, Dedeurwardere S et al. The mechanism of action of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy: the current status. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 394-401
65. Zagon A, Kemeny AA. Slow hyperpolarization in cortical neurons: a possible mechanism behind vagus nerve stimulation therapy for refractory epilepsy? *Epilepsia* 2000; 41: 1382-1389
66. Krahl SE, Senanayake SS, Handforth A. Destruction of peripheral C-fibres does not alter subsequent vagus nerve stimulation-induced seizure suppression in rats. *Epilepsia* 2001; 42: 586-589
67. Ko D, Heck C, Grafton S et al. Vagus nerve stimulation activates central nervous system structures in epileptic patients during PET H215O blood flow imaging. *Neurosurgery* 1996; 39: 426-430
68. Henry TR, Votaw JR, Pennell PB et al. Acute blood flow changes and efficacy of vagus nerve stimulation in partial epilepsy. *Neurology* 1999; 52: 1166-1173
69. Ko D, Grafton ST, Gott P et al. PET 15O cerebral blood flow study of vagus nerve stimulation: progressive changes over time and correlation with efficacy. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 6): S101
70. Henry TR, Bakay RA, Votaw JR et al. Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 983-990
71. Krahl SE, Clark KB, Smith DC et al. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia* 1998; 39: 709-714
72. Carpenter LL, Moreno FA, Kling MA et al. Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients.

- Biol Psychiatry* 2004; 56: 418-426
73. Marrossu F, Serra A, Maleci A et al. Correlation between GABAA receptor density and vagus nerve stimulation in individuals with drug-resistant partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 55: 59-70
 74. Fought E, Tatum W. Trigeminal stimulation: a superhighway to the brain? (Editorial) *Neurology* 2013; 80: 780-781
 75. Thompson JL, Zaveri HP, McCarthy K et al. Vagus nerve stimulation effects on intracranial EEG spectra recorded from cortex and thalamus. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 7): S138
 76. Koo B. EEG changes with vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2001; 18: 434-441
 77. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr* 1999; 134: 563-566
 78. Lundgren J, Amark P, Blennow G et al. Vagus nerve stimulation in 16 children with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 809-813
 79. Vonck K, Boon P, D'Havé M et al. Long-term results of vagus nerve stimulation in refractory epilepsy. *Seizure* 1999; 8: 328-334
 80. Boon P, Vonck K, de Reuck J et al. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Seizure* 2002; 11(Suppl A): A448-455
 81. Elliott RE, Morsi A, Kalhorn SP et al. Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav* 2011; 20: 57-63
 82. Takaya M, Terry WJ, Naritoku DK. Vagus nerve stimulation induces a sustained anticonvulsant effect. *Epilepsia* 1996; 37: 1111-1116
 83. Biggio F, Gorini G, Utzeri C et al. Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 1209-1221
 84. Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995; 22: 53-62
 85. Nagel SJ, Najm IM. Deep brain stimulation for epilepsy. *Neuromodulation* 2009; 12: 270-280
 86. Fisher R, Salanova V, Witt T et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 899-908
 87. Morrell MJ. RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 2011; 77: 1295-1304
 88. Cooper IS, Upton AR. Use of chronic cerebellar stimulation for disorders of disinhibition. *Lancet* 1978; 311: 595-600
 89. Cooper IS, Amin I, Gilman S. The effect of chronic cerebellar stimulation upon epilepsy in man. *Trans Am Neurol Assoc* 1973; 98: 192-196
 90. Krauss GL, Fisher RS. Cerebellar and thalamic stimulation for epilepsy. *Adv Neurol* 1993; 63: 231-245
 91. Van Buren JM, Wood JH, Oakley J et al. Preliminary evaluation of cerebellar stimulation by double-blind stimulation and biological criteria in the treatment of epilepsy. *J Neurosurg* 1978; 48: 407-416
 92. Wright CD, McLellan DL, Brice JG. A double-blind trial of chronic cerebellar stimulation in twelve patients with severe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 769-774
 93. Velasco F, Carrillo-Ruiz JD, Brito F et al. Double-blind, randomized controlled pilot study of bilateral cerebellar stimulation for treatment of intractable motor seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 1071-1081
 94. Graber KD, Fisher RS. Deep brain stimulation for epilepsy: animal models. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA et al. (eds): *Jaspers Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th edition. Oxford: Oxford Press, 2013: 1025-1040
 95. Mirski MA, Tsai YC, Rossell LA et al. Anterior thalamic mediation of experimental seizures: selective EEG spectral coherence. *Epilepsia* 2003; 44: 355-365
 96. Mirski MA, Ziai WC, Chiang J et al. Anticonvulsant serotonergic and deep brain stimulation in anterior thalamus. *Seizure* 2009; 18: 64-70
 97. Nishida N, Huang ZL, Mikuni Y et al. Deep brain stimulation of the posterior hypothalamus activates the histaminergic system to exert antiepileptic effect in rat pentylenetetrazol model. *Exp Neurol* 2007; 205: 132-144
 98. Velasco F, Velasco M, Ogarrio C et al. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report. *Epilepsia* 1987; 28: 421-430
 99. Velasco F, Velasco M, Velasco AL et al. Effect of chronic electrical stimulation of the centromedian thalamic nuclei on various intractable seizure patterns: I. Clinical seizures and paroxysmal EEG activity. *Epilepsia* 1993; 34: 1052-1064
 100. Velasco AL, Velasco F, Jiménez F et al. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47: 1203-1212
 101. Velasco F, Velasco M, Velasco AL et al. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in control of seizures: long-term studies. *Epilepsia* 1995; 36: 63-71
 102. Pasmicu A, Denoyer Y, Haegelen C et al. Modulation of paroxysmal activity in focal cortical dysplasia by centromedian thalamic nucleus stimulation. *Epilepsy Res* 2013; 104: 264-268
 103. Pedersen JL, Barloese M, Jensen RH. Neurostimulation in cluster headache: a Review of current progress. *Cephalalgia* 2013; 33: 1179-1193
 104. Vonck K, Boon P, Achten E et al. Long-term amygdalohippocampal stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 52: 556-565
 105. Vonck K, Boon P, Claeys P et al. Long-term deep brain stimulation for refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl 5): S98-S99
 106. Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA et al. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2013; epub ahead of print August 16. doi:pil: S1059-1311(13)00228-8 10.1016/j.seizure.2013.08.005.
 107. Bondallaz P, Boex C, Rossetti AO et al. Electrode location and clinical outcome in hippocampal electrical stimulation for mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2013; 22: 390-395
 108. Wyckhuys T, Raedt R, Vonck K et al. Comparison of hippocampal deep brain stimulation with high (130 Hz) and low frequency (5 Hz) on afterdischarges in kindled rats. *Epilepsy Res* 2010; 88: 239-246
 109. Koubeissi MZ, Kahrman E, Syed TU et al. Low-frequency electrical stimulation of a fiber tract in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2013; epub ahead of print April 24. doi: 10.1002/ana.23915
 110. Fanselow EE, Reid AP, Nicoletis MA. Reduction of pentylenetetrazole-induced seizure activity in awake rats by seizure-triggered trigeminal nerve stimulation. *J Neurosci* 2000; 20: 8160-8168
 111. Pop J, Murray D, Markovic D et al. Acute and long-term safety of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 574-576
 112. DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology* 2013; 80: 786-791
 113. Pack AM. Trigeminal nerve stimulation may not be effective for the

treatment of refractory partial seizures. *Epilepsy Curr* 2013; 13: 164-165

114. Stefan H, Kreiselmeyer G, Kerling F et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial. *Epilepsia* 2012; 53: e115-118
115. Di Gennaro G, Quarato PP, Sebastiano F et al. Ictal heart rate increase precedes EEG discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1169-1177
116. Harreby KR, Sevencu C, Strujik JJ. Early seizure detection in rats based on vagus nerve activity. *Med Biol Eng Comput* 2011; 49: 143-151
117. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01325623>
118. Cincotta M, Borgheresi A, Gambetti C et al. Suprathreshold 0.3 Hz repetitive TMS prolongs the cortical silent period: potential implications for therapeutic trials in epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1827-1833
119. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117: 847-858
120. Chen R, Classen J, Gerloff C et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1405
121. Lorenzano C, Gilio F, Inghilleri M et al. Spread of electrical activity at cortical level after repetitive stimulation in normal subjects. *Exp Brain Res* 2002; 147: 186-192
122. Theodore WH, Hunter K, Chen R et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology* 2002; 59: 560-562
123. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2002; 60: 447-455
124. Cantello R, Rossi S, Varrasi C et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48: 366-374
125. Joo EY, Han SJ, Chung SH et al. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 702-708
126. Sun W, Mao W, Meng X et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia* 2012; 53: 1782-1789

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

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 eruiertes 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, Phencyklidin). 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].

Tabelle 2: 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: fokal 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, Nortritptilin 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 ischämischem Hirnfarkt (40 %) in der Studie von Bladin et al. [66].

Die Häufigkeit von unprovzierten 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 unprovzierten 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 unprovzierten 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 unprovzierten 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 (Edmont)* 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

Stephan Rüegg

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

Abkürzungen:

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

Zusammenfassung

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

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

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

Epileptologie 2013; 30: 243 – 260

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

Epilepsie symptomatique – quel traitement ?

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

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

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

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

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

Symptomatic Epilepsy – how to treat?

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

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

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

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

Einführung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 2: allgemeine Nebenwirkungen von Antiepileptika

zentralnervöse Nebenwirkungen:

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

Haut:

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

Stoffwechsel:

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

Herz:

Arrhythmien

Blutbild:

Zytopenien

andere:

Haarausfall
Gelenkschmerzen

Tabelle 3: Langzeitfolgen gewisser Antiepileptika

Osteoporose:

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

Polyneuropathie:

Phenytoin

Kleinhirndegeneration:

Phenytoin

kognitive Beeinträchtigung:

Phenobarbital
Topiramat
Pregabalin

Tabelle 4: Teratogenität von Antiepileptika

Teratogenität (meist auch dosisabhängig!):

nachgewiesen:

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

vermutlich:

Oxcarbazepin
Topiramat
Zonisamid
Gabapentin
Pregabalin
Ethosuximid

unklar:

Lacosamid
Retigabin
Perampanel

„sicher“:

Lamotrigin
(Levetiracetam)

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

positive psychiatrische Effekte:

antidepressiv:

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

angstlösend:

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

negative psychiatrische Effekte:

Suizidalität:

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

aggressionsverstärkend:

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

Wesenszüge verstärkend (bis hin zur Psychose!)

Levetiracetam

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

Schmerz (neuropathisch/neuralgisch):

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

Migräne-Prophylaxe:

Valproat
Topiramamat

Tremor:

Topiramamat
Primidon

M. Parkinson:

Zonisamid (motorische Symptome)

Gewichtsabnahme:

Topiramamat
(Zonisamid)
(Lamotrigin)

Die Behandlung akut symptomatischer Anfälle und metabolisch-struktureller Epilepsien

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

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

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

(akutes) strukturelles Ereignis:

Schädel-Hirntrauma

Hirntumore

ischämischer Schlaganfall

intrakranielle Blutung:

- Epidural-Hämatom
- Subarachnoidalblutung
- Subduralhämatom
- intrazerebrale Blutung

Sinusvenen-Thrombose

Infektion (Empyem, Abszess)

Entzündung

Hydrozephalus

(akutes) metabolisches Ereignis:

Medikamente

Drogen

Toxine/Gase/Pestizide

Hypoxie/Anoxie

Elektrolyt-Veränderungen (v.a. Hyponatriämie)

metabolische Veränderungen:

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

Eklampsie

(Hyperthermie/Fieber)

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

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

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

Anfallsfördernde Medikamente [27]

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

Drogen [27 - 29]

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

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

Antiepileptika

wenn überdosiert (alle ausser Benzodiazepine und Barbiturate)

wenn brüsk abgesetzt (CBZ, LEV)

Neuroleptika (in absteigender Stärke)

Clozapin, Chlorpromazin

Olanzepin, Clotiapin, Pipamperon, Levopromazin

Haloperidol, Thioridazin, Risperidon

Queitiapin, Aripiprazol, Flupentixol

Antidepressiva

Maprotilin, Clomipramin, Bupropion, Lithium

Amitryptilin, Nortryptilin, Trimipramin, Imipramin,

Desipramin, Doxepin

Venlafaxin, Duloxetin, Mianserin

SSRI, Mirtazepin, Trazodon

Antibiotika

Gyrase-Hemmer (v.a. Ciprofloxacin)

Penicillin (aber nicht alle anderen substituierten Penicilline)

Carbapeneme

Cefepim

Mefloquin

Ganciclovir, Foscavir

(Clavulansäure)

Immunsuppressiva (selten)

Cyclosporin, Tacrolimus

Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat

Cytostatika

Busulfan, Chlorambucil

Ifosfamid

andere

Methylxanthine (Theophyllin)

intrathecales Baclofen (nur in hohen Dosen)

Tabelle 9: anfallsfördernde Drogen

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

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

hochdosierte Opiate (zB i/v Heroin)

Amphetamine

- Amphetamin ("speed")

- Methamphetamin ("crystal")

- 3,4-Methylen-Dioxy-Methamphetamin

- (MDMA, "ectasy")

- Paroxymethamphetamine ("death", extrem gefährlich)

Gamma-Hydroxy-Butyrat (GHB)

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

Phencyclidin ("angel dust")

Alkohol-Entzug

Benzodiazepin-Entzug

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

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

Eklampsie

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

Postanoxische Enzephalopathie

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

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

Metabolisch-endokrine Veränderungen

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

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

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

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

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

Elektrolyt-Veränderungen [49]

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

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

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

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

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

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

Fieber/Hyperthermie

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

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

Akut und längerfristig zu behandelnde strukturell bedingte Epilepsie

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

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

Schädel-Hirntrauma und intrakranielle Blutung

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

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

Schlaganfall

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

Sinusvenenthrombose

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

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

Zerebrale Infektionen

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

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

Entzündliche, nicht-infektiöse (oft autoimmune) Enzephalitiden

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

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

Hirntumore

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

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

Referenzen

- Beghi E, Carpio A, Forsgren L et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671-675
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676-685
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. An operational clinical definition of epilepsy. Online accessed: <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Documents/DefinitionofEpilepsy.pdf>
- French JA, Pedley TA. Clinical Practice: Initial management of epilepsy. *New Engl J Med* 2008; 359: 166-176
- Patsalos PN, Fröscher W, Pisani F et al. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* 2002; 43: 365-385
- Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interaction between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003; 2: 473-481
- Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61: 246-255
- Johannessen SI, Johannessen Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions – principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010; 8: 254-267
- Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013; epub ahead of print Jun 20
- Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 2: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013; epub ahead of print Jun 22
- Beleza P. Acute symptomatic seizures. A clinically oriented review. *Neurologist* 2012; 18: 109-119
- Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs* 2011; 25: 89-107
- Costa J, Fareleira F, Ascenção R et al. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52: 1280-1291
- Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. *Epilepsia* 2011; 52: 657-678
- Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 1548-1554
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54: 551-563
- Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013; 54: 11-27
- Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 803-813
- Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 244-252
- Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L et al. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Ann Neurol* 2012; 72: 184-191
- Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioral comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012; 380: 1180-1192
- Weintraub D, Buchsbaum R, Resor Jr SR et al. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 105-111
- Mula M, Kanner AM, Schmitz B et al. Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia* 2013; 54: 199-203
- Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders. Relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008; 22: 27-47
- Block F, Dafotakis M. Medikamentös induzierte epileptische Anfälle. *Fortsch Neurol Psychiatr* 2013; 81: 28-34
- Rüegg S. Drogen und Nervensystem. II. Klinisch-neurologisches Drogenbrevier. *Akt Neurol* 2005; 32: 544-565
- Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: Pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention. *Epilepsia* 2012; 53(Suppl 4): S48-S57
- Brathen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E et al. EFNS Task Force on Diagnosis and Treatment of Alcohol-related seizures. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005; 12: 575-581
- Hughes JR. Alcohol withdrawal seizures. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 92-97
- Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ et al. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Dec 8;(12):CD000127. Doi: 10.1002/14651858.CD000127.pub2
- James MF. Magnesium in obstetrics. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24: 327-337
- Kaplan PW. Neurologic aspects of eclampsia. *Neurol Clin* 2004; 22: 841-861
- Sloper JJ, Johnson P, Powell TP. Selective degeneration of interneurons in the motor cortex of infant monkeys following controlled hypoxia: a possible cause of epilepsy. *Brain Res* 1980; 198: 204-209
- Congar P, Khazipov R, Ben-Ari Y. Direct demonstration of functional disconnection by anoxia of inhibitory interneurons from excitatory inputs in rat hippocampus. *J Neurophysiol* 1995; 73: 421-426
- Hallett M. Physiology of human posthypoxic myoclonus. *Mov Disord* 2000; 15(Suppl 1): S8-S13
- Jumao-as A, Brenner RP. Myoclonic status epilepticus: a clinical and electroencephalographic study. *Neurology* 1990; 40: 1199-1202
- Young GB, Gilbert JJ, Zochodne DW. The significance of myoclonic status

- epilepticus in postanoxic coma. *Neurology* 1990; 40: 1843-1848
40. Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L et al. Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009; 72: 744-749
 41. Fugate JE, Wijidicks EF, Mandrekar J et al. Predictors of outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2010; 68: 907-914
 42. Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome prediction for status epilepticus – what really counts. *Nat Rev Neurol* 2013; 9: 525-534
 43. Hottinger A, Sutter R, Marsch S et al. Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: An observational study. *CNS Drugs* 2012; 26: 761-772
 44. Sutter R, Marsch S, Rüegg S. Safety and efficacy of intravenous lacosamide for adjunctive treatment of refractory status epilepticus: A comparative cohort study. *CNS Drugs* 2013; 27: 321-329
 45. Yamamoto Y, Takahashi Y, Suzuki E et al. Risk factors for hyperammonemia associated with valproic acid therapy in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2012; 101: 202-209
 46. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BF et al. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 32-37
 47. Rüegg S. Schilddrüse und Epilepsie. *Epileptologie* 2011; 28: 30-41
 48. Cokar O, Aydin B, Ozer F. Non-ketotic hyperglycemia presenting as epilepsy partialis continua. *Seizure* 2004; 13: 264-269
 49. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MC, Lopez-Chozas JM et al. Electrolyte disturbances and seizures. *Epilepsia* 2006; 47: 1990-1998
 50. Samuels MA, Seiffter JL. Encephalopathies caused by electrolyte disorders. *Semin Neurol* 2011; 31: 135-138
 51. Reeves WB, Bichet DG, Andreoli TE. Posterior pituitary and water metabolism. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM et al. (eds): *William's Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 341-372
 52. Sachedo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ et al. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol* 2002; 51: 613-620
 53. Dong X, Leppik IE, White J et al. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005; 65: 1976-1978
 54. Kuz GM, Manssourian A. Carbamazepine-induced hyponatremia; Assessment of risk factors. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1943-1946
 55. Famularo G, Gasbarrone L, Minisola G. Hypomagnesemia and proton-pump inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 709-716
 56. Barton CH, Pahl M, Vaziri ND et al. Renal magnesium wasting associated with amphotericin B. *Am J Med* 1984; 77: 471-474
 57. Bellin SL, Selim M. Cisplatin-induced hypomagnesemia with seizure: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 104-113
 58. Gupta MM. Medical emergencies associated with disorders of calcium homeostasis. *J Assoc Physicians India* 1989; 37: 629-631
 59. Shiber JR, Mattu A. Serum phosphate abnormalities in the emergency department. *J Emerg Med* 2002; 23: 395-400
 60. Montricol A, Meaudre E, Kenane N et al. Hyperventilation and cerebrospinal fluid acidosis caused by topiramate. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 584-587
 61. Ziemann AE, Schnitzler MK, Albert GW et al. Seizure termination by acidosis depends on ASIC1a. *Nat Neurosci* 2008; 11: 816-822
 62. Siesjö BK. Lactic acidosis in the brain: occurrence, triggering mechanisms and pathophysiological importance. *Ciba Found Symp* 1982; 87: 77-100
 63. Shorvon S. The management of status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(Suppl 2): II22-II27
 64. Holtzman D, Obana K, Olson J. Hyperthermia-induced seizures in rat pup: A model for febrile convulsions in children. *Science* 1981; 213: 1034-1036
 65. Wang YY, Qin J, Han Y et al. Hyperthermia induces epileptiform discharges in cultured rat cortical neurons. *Brain Res* 2011; 1417: 87-102
 66. Vezzani A, French J, Bartfai T et al. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 31-40
 67. Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011; 124: 588-597
 68. Choi TS, Doh KS, Kim SH et al. Clinicopathological and genotypic aspects of anticonvulsant-induced pseudolymphoma syndrome. *Br J Dermatol* 2003; 148: 730-736
 69. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990; 323: 497-502
 70. Chang BS, Lowenstein DH. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 60: 10-16
 71. Naidech AM, Duran IM, Liebling S et al. Anticonvulsant use and outcomes after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3810-3815
 72. Nation RL, Evans AM, Milne RW. Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin (Part I & II). *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 37-60 & 131-150
 73. Putt MT, Udy AA, Jerrett P et al. Phenytoin loading doses in adult critical care patients: does current practice achieve adequate drug levels? *Anaesth Intensive Care* 2013; 41: 602-609
 74. Markowsky SJ, Skaar DJ, Christie JM et al. Phenytoin protein binding and dosage requirements during acute and convalescent phases following brain injury. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 443-448
 75. Ludden TM. Nonlinear pharmacokinetics: Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 429-446
 76. Frend V, Chetty M. Dosing and therapeutic monitoring of phenytoin in young adults after neurotrauma: Are current practices relevant? *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 362-369
 77. Au Yeung SC, Ensom MH. Phenytoin and enteral feedings: Does evidence support an interaction? *Ann Pharmacother* 2000; 34: 896-905
 78. Kitchen D, Smith D. Problems with phenytoin administration in neurology/neurosurgery ITU patients receiving enteral feeding. *Seizure* 2001; 10: 265-268
 79. Lubart E, Berkovitch M, Leibovitz A et al. Phenytoin blood concentrations in hospitalized geriatric patients: Oral versus nasogastric feeding tube administration. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 185-188
 80. Burri E, Rüegg S, Rutishauser J et al. Subtherapeutische Phenytoinspiegel infolge eines Medikationsfehlers. *Praxis* 2007; 96: 687-692
 81. Parchet A, Friesen S, Winkelaar D et al. Beneficial behavioral effects of lamotrigine in traumatic brain injury. *Brain Inj* 2003; 17: 715-722
 82. Anderson GD, Temkin NR, Chandler WL et al. Effect of valproate on hemostatic function in patients with traumatic brain injury. *Epilepsy Res* 2003; 57: 111-119
 83. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: A randomized trial. *J Neurosurg* 1999; 91: 593-600
 84. Kavoussi RJ, Coccaro EF. Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 676-680

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

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

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

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

Felix Rosenow

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

Interessenkonflikt

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

Zusammenfassung

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

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

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

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

Epileptologie 2013; 30: 261 – 266

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

Treatment of Symptomatic Epileptic Seizures: Necessity or Nonsense?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Definition und Epidemiologie

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

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

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

Infektionen, Schlaganfall oder traumatischer Hirnverletzung (TBI) aufgenommen.

Therapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fallbeispiel Hirnabszess

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

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

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

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

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

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

Weiterer Verlauf:

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

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

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



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

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

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

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

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

Referenzen

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

the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2005; 12: 575-581

16. Elger CE. Erster epileptischer Anfall und Epilepsie im Erwachsenenalter. In: Diener HC, Weimar C (Hrsg): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag, 2012
17. Chuang MJ, Chang WN, Chang HW et al. Predictors and long-term outcome of seizures after bacterial brain abscess. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 913-917

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Felix Rosenow, MHBA

Epilepsiezentrum Hessen

Klinik für Neurologie

Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH und

Philipps-Universität Marburg

Baldingerstrasse

D 35043 Marburg

Tel. 0049 6421 58 65348

Fax 0049 6421 58 65228

rosenow@staff.uni-marburg.de

Wenn die Monotherapie nicht mehr ausreicht
MOVE FORWARD




VIMPAT[®]
lacosamide

Wenn die Monotherapie nicht mehr ausreicht^{1,2}

- ✓ Zusätzliche Anfallskontrolle mit hohen Retentionsraten^{3,4}
- ✓ Belegte Wirksamkeit bei Kombination mit häufig verschriebenen AEDs⁵
- ✓ Gute Verträglichkeit unabhängig von der Begleitmedikation^{5,6}

 Inspired by patients.
Driven by science.

UCB-Pharma AG,
Chemin de Croix Blanche 10, CH-1630 Bulle, www.ucb.com
© UCB-Pharma AG, 2013. All rights reserved.

Referenzen: 1. Vimpat[®] Arzneimittelfachinformation. Detaillierte Informationen siehe www.swissmedicinfo.ch. 2. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol.* 2011; 10(5):446-56. 3. Krämer G et al. Lacosamid essenziell. Hrsg. Uigatur, Verlag für Klinik und Praxis, Stuttgart, 2010; ISBN 978-3-940407-30-6. 4. Schmidt D et al. Lacosamid (Vimpat[®]): Bericht eines Expertentreffens zu einem neuen Medikament zur Zusatzbehandlung lokaler Anfälle. *Z Epileptol* 2008; 21 (4):180-189. 5. Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, Rosenfeld W, Fountain NV, Benbadis S, et al. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs.* 2010;24:1041-54. 6. Sake J-K, Hebert D, Isojarvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs.* 2010;24:1055-68.

Kurzfachinformation Vimpat[®]-Filmtabletten, -Sirup und -Infusionslösung. Lacosamid, I: Zusatztherapie zur Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten ab 18 Jahren. **D:** Die Tagesdosis wird aufgeteilt in zwei gleiche Dosen. Initialdosis: 100 mg / Tag. Wöchentliche Dosiserhöhung in Schritten von 100 mg / Tag. Therapeutische Dosis: 200–400 mg / Tag. Maximaldosis: 400 mg / Tag. Infusionslösung: Verabreichung zweimal täglich über einen Zeitraum von 15–60 Minuten, kann ohne weitere Verdünnung intravenös verabreicht werden. Umstellung von intravenös auf oral oder umgekehrt kann direkt und ohne Dosisanpassung erfolgen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialyse sollte die tägliche Dosis entsprechend angepasst werden. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Lacosamid oder einem Hilfsstoff. Bekannter AV-Block 2. oder 3. Grades. **VM:** Wegen Auftreten von Schwindelgefühl und Koordinationsstörungen kann Häufigkeit von unbeabsichtigten Verletzungen und Stürzen erhöht sein. Verlängerung des PR-Intervalls: Vorsicht bei Patienten mit Störungen der Erregungsleitung oder schwerer Herzerkrankung in der Anamnese, bei älteren Patienten, insbesondere in Kombination mit anderem PR-verlängerndem Arzneimittel. Bei Verschlechterung der Stimmung und/oder bei sozialem Rückzug und/oder dem Auftreten von depressiven Symptomen und/oder gereiztem bis feindseligem Verhalten bzw. auch anderen Veränderungen des Verhaltens bzw. der Persönlichkeit, insbesondere aber bei der Ausserung von suizidalen Gedanken sollte sofort ein Arzt oder eine Ärztin kontaktiert werden. **IA:** Keine bekannten klinisch relevanten pharmakokinetischen Interaktionen. **UW:** Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Diplopie und Übelkeit. **Packungen:** Filmtabletten: 50 mg: 14*, 100 mg: 14*, 56*, 168*; 150 mg: 14*, 56*, 168*; 200 mg: 14*, 56*, 168*. Sirup: (10 mg / ml): 200 ml*. Infusionslösung (200 mg / 20 ml): 20 ml, Liste B. * Kassenzulässig (Limitatio: Zusatztherapie zur Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Epilepsiepatienten im Alter von 18 Jahren oder älter). Detaillierte Informationen siehe www.swissmedicinfo.ch. Ein Originalpräparat von UCB-Pharma AG, 1630 Bulle. © UCB-Pharma AG, all rights reserved, 3. Version March 2013. www.ucb.com

Levetiracetam-Mepha® Teva

Der First-line Wirkstoff bei fokaler Epilepsie¹

kassenzulässig



Lactab®
250 mg



Lactab®
500 mg



Lactab®
1000 mg

* Zum Scannen des QR-Codes mit dem Smartphone brauchen Sie eine Applikation, die Sie z.B. im App Store unter «Scan» oder «QR» herunterladen können.

¹ Crepeau AZ et al. Levetiracetam: a comprehensive review, Expert Rev Neurother. 2010 Feb; 10(2): 159-171

Levetiracetam-Mepha® Teva, Z: Lactab® zu 250 mg (blau); Color; E 132; E 133; 500 mg (gelb); Color - E 102, E 132 oder 1000 mg (weiss) Levetiracetam: 1. Monotherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten ab 16 Jahren mit Epilepsie oder als Zusatzbehandlung bei Erwachsenen und Kinder ab 4 Jahren. D: Tagesdosis in 2 Gaben unterteilt mit Flüssigkeit einnehmen. Monotherapie > 16J: initial 2 x 250 mg/Tag nach 2 Wochen 2 x 500 mg/Tag bis max. 2 x 1500 mg/Tag. Zusatzbehandlung (< 18 Jahre) und Jugendliche (12-17 Jahre) ab 40 kg: initial 1000 mg/Tag bis max. 3000 mg/Tag. Kinder von 4-11 Jahren unter 40 kg: initiale therapeutische Dosisierung 10 mg/kg Körpergewicht zweimal pro Tag. Spezielle Dosierungsanweisungen vgl. Arzneimittel-Kompendium. KE Überempfindlichkeit gegenüber Levetiracetam bzw. verwandten Substanzen oder einem der Hilfsstoffe. Schwangerschaft/Säugzeit: V: Psychiatrische Erkrankungen, Suizidversuche und Gedanken. LW: Infektionen, Nasopharyngitis, Thrombozytopenie, Anorexie, Gewichtszunahme, Agitation, Depression, emotionale Labilität/Stimmungsschwankungen, Feinwackeln, Aggression, Schlaflosigkeit, Nervosität, Reizbarkeit, Persönlichkeitsveränderungen, abnormales Denken, Somnolenz, Anämie, Ataxie, Konvulsion, Benommenheit, Kopfschmerzen, Hyperkinesie, Tremor, Gleichgewichtsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Beeinträchtigung des Gedächtnisses, Diplopie, verschwommenes Sehen, Schwindel, Husten, Abdominalschmerzen, Diarrhoe, Dyspepsie, Nausea, Erbrechen, Hautausschlag, Ekzem, Juckreiz, Myalgie, Asthenie, Müdigkeit, unfallbedingte Verletzungen, Ruhelosigkeit. IA: Enzym-induzierende Substanzen. Liste: S. (2312) Weiterführende Informationen siehe Arzneimittelinformation: www.swissmedinfo.ch

Mepha Pharma AG, 4010 Basel, Telefon 061 705 43 43, Fax 061 705 43 85, www.mepha.ch



Bioäquivalenz-Daten und Präparateprofile finden Sie online unter: www.mepha.ch, Fachpersonen, Qualidoc oder via QR-Code.*

Die mit dem Regenbogen

mepha



Der Epilepsie-Bericht 2014 gibt einen Überblick über die Versorgungssituation heute in der Schweiz. Er enthält Informationen über die Häufigkeit von Epilepsie in der Bevölkerung und deren Einstellung zu dieser Krankheit, aber auch über ökonomische Aspekte. Weitere Themen sind die Grundlagenforschung, die Entwicklungen in Diagnostik und Therapie sowie Angebote für Patienten und Angehörige. Ausserdem finden sich darin die wichtigsten Adressen von spezialisierten Institutionen, Patienten- und Fachorganisationen.

Bestellungen des Epilepsie-Berichts 2014 nimmt die Epilepsie-Liga gerne entgegen, Tel. 043 488 67 77 oder info@epi.ch.



Bestellgutschein

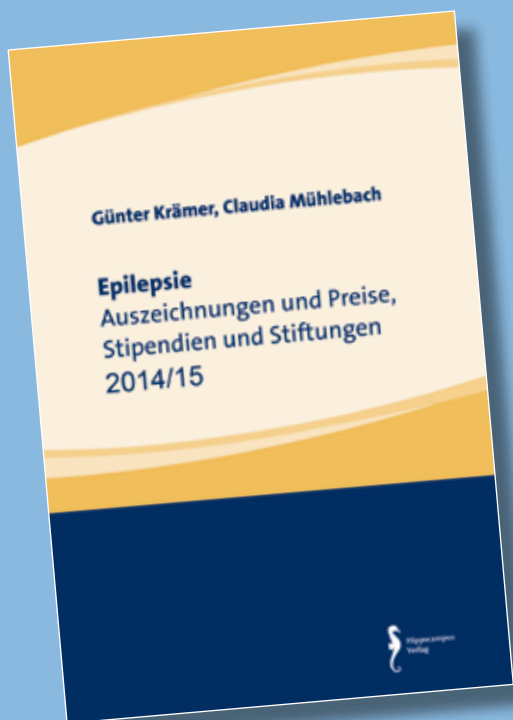
Senden Sie mir bitte:

D	<input type="checkbox"/>	Flyer „Epilepsie im Alter“
F	<input type="checkbox"/>	Flyer „Mann und Epilepsie“
I	<input type="checkbox"/>	Flyer „Was ist Epilepsie“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Ursachen von Epilepsien“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Merkmale von Anfällen“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Häufige Anfallsformen bei Kindern“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Medikamentöse Behandlung“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Frau und Epilepsie“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Reisen und Epilepsie“
	<input type="checkbox"/>	Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Autofahren und Epilepsie“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Sport und Epilepsie“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Arbeit und Epilepsie“
	<input type="checkbox"/>	Fachzeitschrift „Epileptologie“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Ketogene Diäten“
	<input type="checkbox"/>	Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga
	<input type="checkbox"/>	Ratgeber für Legate
	<input type="checkbox"/>	Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Vagusnervstimulation“
	<input type="checkbox"/>	Flyer „Compliance“

DVDs und übrige Publikationen siehe www.epi.ch

Ich (wir) möchte(n):

- Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 50 Franken jährlich.
- Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.



Epilepsie-Preise

Gerne machen wir Sie auf die Broschüre „Epilepsie. Auszeichnungen, Preise, Stipendien und Stiftungen 2014/2015“ von Günter Krämer und Claudia Mühlebach aufmerksam. Darin finden Sie alle Informationen (Termine, Bedingungen), die Sie für eine Bewerbung benötigen. Bitte weisen Sie mögliche Anwärter in Ihrem Umfeld auf die Broschüre hin. Diese können Sie auf www.epi.ch unter Publikationen herunterladen oder bei info@epi.ch bzw. der Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, bestellen.

Name Vorname	
Strasse Nr.	
PLZ Ort	
Telefon	
eMail	

Absender/in

Bitte frankieren

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH 8034 Zürich

Ausschreibung – Forschungsförderung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga)

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

CHF 25'000.—

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandsaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. Dezember 2013

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Seefeldstrasse 84 | Postfach 1084
8034 Zürich
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Vorschau Epileptologie 1 | 2014

Epilepsie und Autoimmunität

Autoimmunity and Epilepsies in Adults
PD Dr. med. Stephan Rüegg | Basel

Autoimmunity and Epilepsies in Children
Dr. med. Christian Korff | Genève

Autoimmune Epilepsies: Treatment Overview
Dr. med. Aurélien Viaccoz and PD Dr. med. Patrice Lalive d'Epiney | Genève

Imaging Autoimmune Epilepsies
PD Dr. med. Maria Isabel Vargas Gomez | Genève

Autoimmunity and Status Epilepticus
Dr. med. Franz Josef Holzer and Prof. Dr. med. Margitta Seeck | Genève

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt alle 3 Jahre einen Preis in Höhe von

CHF 1'000.—

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie.

Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.2015** an die **Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: vier Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, vier Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).



Herzlichen Glückwunsch zum 90. Geburtstag!

Anne(tte) Beaumanoir, seit 2010 Ehrenmitglied unserer Liga, konnte am 30.10. ihren 90. Geburtstag feiern. Sie ist sowohl eine international renommierte klinische Neurophysiologin und Epileptologin als auch seit ihrer Jugend immer politisch sehr engagiert. So wurde sie in Anerkennung ihrer Verdienste während des Widerstands gegen die Nationalsozialisten im Zweiten Weltkrieg zum Ritter der französischen Ehrenlegion ernannt. Ihr Medizinstudium schloss sie 1954 an der Universität Aix-Marseille mit der preisgekrönten Promotion „Contribution à l'étude expérimentale de l'épilepsie partielle“ ab. Anschliessend absolvierte sie bis 1957 eine Weiterbildung in klinischer Neurophysiologie und Epileptologie in Marseille, wo sie zeitweise mit dem Neurologen und Epileptologen J. Roger (1918-2012) verheiratet war und auch zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten unter diesem Namen verfasste. Während des Algerienkrieges unterstützte sie die dortige Nationale Befreiungsfront (FLN), weshalb sie in Frankreich zu einer 10-jährigen Gefängnisstrafe verurteilt wurde. Nach ihrer Begnadigung reiste sie 1960 vorübergehend nach Tunesien aus, später kehrte sie wieder nach Algerien zurück und engagierte sich politisch im Gesundheitsministerium. Nach dem Staatsstreich

von 1965 flüchtete sie in die Schweiz [1], wo sie ab 1968 die Leitung der Abteilung für klinische Neurophysiologie und Epileptologie an der Universität Genf übernahm. 1972 folgte die Habilitation und Ernennung zur Privatdozentin, von 1975 bis 1990 hatte sie eine Professur für klinische Neurophysiologie und Epileptologie in den Abteilungen für Neurologie und Neurochirurgie der Universität Genf inne. Auch nach ihrem Ausscheiden aus der Universität engagiert sie sich weiterhin sowohl epileptologisch als auch politisch. Unter anderem war sie von 1992 bis 2002 Mitglied des wissenschaftlichen Komitees der Mariani-Stiftung in Mailand, und an ihrem Geburtstag mailte sie mir als Antwort auf meinen Glückwunsch, dass sie gerade in Eile unterwegs zu einer politischen Veranstaltung in Berlin sei. Ihre Veröffentlichungen umfassen zahlreiche Artikel [Auswahl: 2-6] und sie ist (Ko-) Autorin bzw. (Mit-) Herausgeberin von vielen Büchern [7-19] inklusive einer 2007 vorgelegten Geschichte der französischen Epileptologie [18] als auch eines 2009 publizierten autobiographischen Berichtes über ihr politisches Engagement [19].

Herzlichen Glückwunsch und weiter so.

Günter Krämer

Referenzen

1. <http://www.ajpn.org/juste-Anne-Beaumanoir-184.html>
2. Beaumanoir A, Martin F. Treatment of generalized epilepsy with acrisuxine. *Confinia Neurol (Basel)* 1969; 31: 198-206
3. Beaumanoir A, Ballis T, Varfis G, Ansari K. Benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes. A clinical, electroencephalographic, and telencephalographic study. *Epilepsia (fourth series)* 1974; 15: 301-315
4. Beaumanoir A. Infantile epilepsy with occipital focus and good prognosis. *Eur Neurol* 1983; 22: 43-52
5. Thomas P, Beaumanoir A, Genton P et al. 'De novo' absence status. Report of 11 cases. *Neurology* 1992; 42: 104-110

6. Ferrie CD, Beaumanoir A, Guerrini R et al. Early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia (fourth series)* 1997; 38: 285-293
7. Roger (Beaumanoir) A. *Contribution à L'Étude Expérimentale de L'Épilepsie Partielle (Thèse, Marseille 1954)*. Paris: Masson, 1955
8. Beaumanoir A. *Les Épilepsies Infantiles. Problèmes de Diagnostic et de Traitement*. Bâle (Basel): Editions Roche, 1976 (19802)
9. Beaumanoir A. *Explorations Fonctionnelles Électrophysiologiques du Système Nerveux*, Genève: Editions Médecine et Hygiène (MH), 1985
10. Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R (eds): *Reflex Seizures and Reflex Epilepsies. International Symposium on Reflex Seizures and Reflex Epilepsies*. Genève, Juin 1988. Genève: Editions Médecine et Hygiène (MH), 1989
11. Andermann F, Beaumanoir A, Mira L et al. (eds): *Occipital Seizures and Epilepsies in Children. Colloquium of the Pierfranco e Luisa Mariani Foundation. Mariana Foundation Pediatric Neurology Series: 1*. London – Paris – Rome: J. Libbey, 1993
12. Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): *Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep. Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions. Mariani Foundation Paediatric Neurology: 3*. London – Paris – Rome: J. Libbey, 1995
13. Beaumanoir A, Andermann F, Avanzini G, Mira L (eds): *Falls in Epileptic and Non-epileptic Seizures During Childhood. Mariani Foundation Paediatric Neurology: 6*. London – Paris – Rome – Sydney: J. Libbey, 1997
14. Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, Rowan AJ (eds): *Reflex Epilepsies and Reflex Seizures. Advances in Neurology, Vol 75*. Philadelphia – New York: Lippincott – Raven, 1998
15. Avanzini G, Beaumanoir A, Mira L (eds): *Limbic Seizures in Children. Mariani Foundation Paediatric Neurology: 8*. Eastleigh: J. Libbey, 2001
16. Beaumanoir A, Andermann F, Chauvel P et al. (eds): *Frontal Lobe Seizures and Epilepsies in Children. Mariani Foundation Paediatric Neurology: 11*. Montrouge: J. Libbey Eurotext, 2003
17. Beaumanoir A, con la collaborazione di Costa P, Grioni D, Manfredi L et al. *L'Anamnesi delle Crisi Epilettiche del Bambino. Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani neurologia infantile ONLUS*. Milano: F. Angeli, 2004
18. Beaumanoir A, Roger J. *Une Histoire de L'Épileptologie Francophone*. Montrouge – Esher: J. Libbey Eurotext, 2007
19. Beaumanoir A. *Le feu de la mémoire: La Résistance, le communisme et l'Algérie, 1940-1965*. Saint Denis: Editions Bouchène, 2009

Mise au concours – Soutien de la recherche

Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

CHF 25'000.—

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Délai de remise des demandes :

31 décembre 2013

Les formulaires, ainsi que le guide pour les candidats peuvent être demandés à l'adresse suivante :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84
Case postale 1084
8034 Zurich
Tél. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Mise au concours – Prix de promotion

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne tous les 3 ans un prix d'un montant de

CHF 1'000.—

pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie (Seefeldstrasse 84, case postale 1084, 8034 Zurich) jusqu'au

31.12.2015

et comporter les pièces suivantes :

- quatre exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- quatre exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).



Nos meilleurs vœux pour un 90^{ème} anniversaire!

Anne(tte) Beaumanoir, membre honoraire de notre ligue depuis 2010, a fêté ses 90 ans le 30 octobre dernier. Elle jouit non seulement d'une renommée internationale en neurophysiologie clinique et en épileptologie, mais s'est également engagée en politique au cours de sa jeunesse. En reconnaissance de ses mérites au sein de la Résistance contre le national-socialisme durant la seconde guerre mondiale, elle a été décorée de l'ordre de chevalier de la légion d'honneur. C'est en 1954 qu'elle termine ses études à l'université d'Aix-Marseille avec la distinction « Contribution à l'étude expérimentale de l'épilepsie partielle ». Jusqu'en 1957 elle se spécialise en neurophysiologie clinique et en épileptologie à Marseille. C'est dans cette ville qu'elle sera un certain temps l'épouse du neurologue et épileptologue J. Roger (1918-2012). Elle rédigea des travaux d'ordre scientifique sous ce patronyme. Durant la guerre d'Algérie elle soutient le Front de libération nationale (FLN) et est condamnée, en France, à une peine de prison de 10 ans. Après avoir été graciée en 1960, elle se rend temporairement en Tunisie, pour retourner plus tard en Algérie où elle s'engagera politiquement au sein du Ministère de la Santé. C'est en 1965, après

le coup d'État qu'elle se réfugie en Suisse [1], où elle reprend, dès 1968, la direction du service de neurophysiologie clinique et d'épileptologie à l'université de Genève. Suivent en 1972 une qualification pour l'enseignement supérieur et sa nomination de maître de conférences, une chaire en neurophysiologie clinique et en épileptologie de 1975 à 1990 au sein du service de neurologie et de neurochirurgie à l'université de Genève. Elle continue de s'engager également après sa démission aussi bien dans le domaine de l'épileptologie que celui de la politique. Elle a été membre, entre autres de 1992 à 2002, du comité scientifique de la fondation Mariani à Milan et elle m'a envoyé un courriel en réponse à mes vœux formulés à l'occasion de son anniversaire, disant qu'elle était pressée pour se rendre à une manifestation politique à Berlin. Ses publications comprennent de nombreux articles [choix: 2-6] et elle est (co-) auteure, resp. (co-) éditrice de nombreux ouvrages [7-19] incluant en 2007, une histoire de l'épileptologie française [18] ainsi qu'un récit autobiographique publié en 2009 au sujet de son engagement politique [19].

Avec tous mes meilleurs vœux et une bonne continuation.

Günter Krämer

Referenzen

1. <http://www.ajpn.org/juste-Anne-Beaumanoir-184.html>
2. Beaumanoir A, Martin F. Treatment of generalized epilepsy with acrisuxine. *Confinia Neurol (Basel)* 1969; 31: 198-206
3. Beaumanoir A, Ballis T, Varfis G, Ansari K. Benign epilepsy of childhood with Rolandic spikes. A clinical, electroencephalographic, and telencephalographic study. *Epilepsia (fourth series)* 1974; 15: 301-315
4. Beaumanoir A. Infantile epilepsy with occipital focus and good prognosis. *Eur Neurol* 1983; 22: 43-52

5. Thomas P, Beaumanoir A, Genton P et al. 'De novo' absence status. Report of 11 cases. *Neurology* 1992; 42: 104-110
6. Ferrie CD, Beaumanoir A, Guerrini R et al. Early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia (fourth series)* 1997; 38: 285-293
7. Roger (Beaumanoir) A. Contribution à L'Étude Expérimentale de L'Épilepsie Partielle (Thèse, Marseille 1954). Paris: Masson, 1955
8. Beaumanoir A. Les Épilepsies Infantiles. Problèmes de Diagnostic et de Traitement. Bâle (Basel): Editiones Roche, 1976 (19802)
9. Beaumanoir A. Explorations Fonctionnelles Électrophysiologiques du Système Nerveux, Genève: Editions Médecine et Hygiène (MH), 1985
10. Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R (eds): Reflex Seizures and Reflex Epilepsies. International Symposium on Reflex Seizures and Reflex Epilepsies. Genève, Juin 1988. Genève: Editions Médecine et Hygiène (MH), 1989
11. Andermann F, Beaumanoir A, Mira L et al. (eds): Occipital Seizures and Epilepsies in Children. Colloquium of the Pierfranco e Luisa Mariano Foundation. Mariana Foundation Paediatric Neurologie Series: 1. London – Paris – Rome: J. Libbey, 1993
12. Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T et al. (eds): Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. Electrical Status Epilepticus during Slow Sleep. Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions. Mariani Foundation Paediatric Neurology: 3. London – Paris – Rome: J. Libbey, 1995
13. Beaumanoir A, Andermann F, Avanzini G, Mira L (eds): Falls in Epileptic and Non-epileptic Seizures During Childhood. Mariani Foundation Paediatric Neurology: 6. London – Paris – Rome – Sydney: J. Libbey, 1997
14. Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, Rowan AJ (eds): Reflex Epilepsies and Reflex Seizures. *Advances in Neurology*, Vol 75. Philadelphia – New York: Lippincott – Raven, 1998
15. Avanzini G, Beaumanoir A, Mira L (eds): Limbic Seizures in Children. Mariani Foundation Paediatric Neurology: 8. Eastleigh: J. Libbey, 2001
16. Beaumanoir A, Andermann F, Chauvel P et al. (eds): Frontal Lobe Seizures and Epilepsies in Children. Mariani Foundation Paediatric Neurology: 11. Montrouge: J. Libbey Eurotext, 2003
17. Beaumanoir A, con la collaborazione di Costa P, Grioni D, Manfredi L et al. L'Anamnesi delle Crisi Epilettiche del Bambino. Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani neurologia infantile ONLUS. Milano: F. Angeli, 2004
18. Beaumanoir A, Roger J. Une Histoire de L'Épileptologie Francophone. Montrouge – Esher: J. Libbey Eurotext, 2007
19. Beaumanoir A. Le feu de la mémoire: La Résistance, le communisme et l'Algérie, 1940-1965. Saint Denis: Editions Bouchène, 2009

2014

18.-25.1.2014 | Grindelwald

53. Fachtagung für Neurophysiologie und angrenzende Gebiete

Information: Prof. Dr. med. Johannes Mathis, Leiter am Schlaf-Wach-Zentrum, Leitender Arzt, Abt. Klin. Neurophysiologie, Universitätsspital Bern
Tel. 0041 / 31 / 6323054,
Fax 0041 / 31 / 6329448,
e-mail: johannes.mathis@no-spaminsel.ch

23.1.2014 | Lausanne, Hotel Alpha Palmiers

6ème journée romande d'épileptologie

Information: andrea.rossetti@chuv.ch

24.1.2014 | Basel, ZLF, Universitätsspital

Swiss Neurosurgery Update

Information: Marianne Schulz, Neurochirurgie, Universitätsspital Basel, Spitalstrasse 21, 4031 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 3287923,
Fax 0041 / 61 / 2657138,
e-mail: swissnch.update@usb.ch

19.-21.2.2014 | München, Deutschland

48. Münchner EEG-Tage – Forum für Fortbildung und Wissenschaft in Klinischer Neurophysiologie und Funktioneller Bildgebung

Information: Prof. Dr. Oliver Pogarell und PD Dr. Dipl. Psych. Susanne Karch, Klinische Neurophysiologie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nussbaumstr. 7, D 80336 München, Deutschland,
Tel. 0049 / 89 / 51605541,
Fax 0049 / 89 / 51605542,
e-mail: anmeldung@eeg-tage.de,
www.eeg-tage.de

20.-22.3.2014 | Berlin, Deutschland

58. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN)

Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Carl-Pulfrich-Str. 1, D 07745 Jena, Deutschland,
Tel. 0049 / 3641 / 31160,
Fax 0049 / 3641 / 3116243,
e-mail: post@conventus.de

26.4.-3.5.2014 | Philadelphia, USA

66th Annual Meeting of the American Academy of Neurology

Information: American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116, USA,
Tel. 001 / 651 / 6952717,
Fax 001 / 651 / 6952791,
e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com

8.-11.5.2014 | Berlin, Deutschland

8th World Congress 2014 – Controversies in Neurology

Information: comtecMED, Medical Congresses, 53 Rothschild Boulevard, PO Box 68, Tel Aviv, 6100001, Israel,
Tel. 00972 / 3 / 5666166,
Fax 00972 / 3 / 5666177,
e-mail: Info@comtecmed.com,
www.comtecmed.com

14.-17.5.2014 | Berlin, Deutschland

52. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

Information: www.epilepsie2014.ch

22.5.2014 | Luzern, 17 Uhr

Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga

Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch
www.epi.ch

22.5.2014 | Luzern, 19.30 Uhr

Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga

Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch
www.epi.ch

22.-24.5.2014 | Cape Town, Südafrika

2nd African Epilepsy Congress (AEC)

Information: ILAE/IBE-Congress Secretariat, 7 Priory Hall, Stillorgan Road, Blackrock, Co. Dublin, Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720,
Fax 00353 / 1 / 2056156,
e-mail: capetown@epilepsycongress.org

28.-30.5.2014 | Marburg, Deutschland
7. International Epilepsy Colloquium „Diagnostic and therapeutic use of intracranial electrodes“ sowie Satellitensymposium „Status epilepticus“
Information: Congrex Deutschland GmbH,
Hauptstr. 18, D 79576 Weil am Rhein,
Tel. 0049 / 7621 / 9833-0,
Fax 0049 / 7621 / 78714,
e-mail: weil@congrex.com

29.6.-3.7.2014 | Stockholm Schweden
11th European Congress on Epileptology
Information: ILAE/IBE-Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan Road, Blackrock,
Co. Dublin, Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720,
Fax 00353 / 1 / 2056156,
e-mail: Stockholm@epilepsycongress.org
www.epilepsystockholm2014.org

3.-8.8.2014 | Trakai, Litauen
8th Baltic Sea Summer School on Epilepsy
Information: petra.novotny@wolfstiftung.org,
www.epilepsie-stiftung-wolf.de

7.-10.8.2014 | Singapur
7th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
Information: ILAE/IBE-Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan Road, Blackrock, Co. Dublin,
Ireland,
Tel. 00353 / 1 / 2056720,
Fax 00353 / 1 / 2056156,
e-mail: singapore@epilepsycongress.org,
www.epilepsysingapore2014.org

04.-07.09.2014 | Basel
The World Congress on NeuroTherapeutics: Dilemmas, Debates & Discussions (DDD)
Information: NeuroTherapeutics Secretariat,
CongressMed, 20 Lincoln St., Floor 13,
Tel Aviv 67134, Israel,
Tel. 00972 / 73 / 7066950,
e-mail: dddn@congressmed.com,
www.congressmed.com/neurology/

18.-20.09.2014 | Oldenburg, Deutschland
29. Jahrestagung der Gesellschaft für Neuropsychologie
Information: Valerie Stähler, Kongress- und
MesseBüro Lentzsch GmbH,
Gartenstr. 29, D 61352 Bad Homburg, Deutschland
Tel. 0049 / 6172 / 67960,
Fax 0049 / 6172 / 679626,
e-mail: valerie.staehler@kmb-lentzsch.de
www.kmb-lentzsch.de

21.-24.09.2014 | Gargnano, Italien
26. Praxisseminar über Epilepsie und EEG
Information: Stiftung Michael Alsstrasse 12,
53227 Bonn, Deutschland,
unterstützt von Desitin,
Tel. 0049 / 228 / 94554540,
Fax 0049 / 228 / 94554542,
e-mail: post@stiftung-michael.de,
www.stiftungmichael.de

25.9.2014 | Lugano, 14 Uhr
Fachveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga,
Seefeldstrasse 84,
Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch
www.epi.ch

25.9.2014 | Lugano, 19.30 Uhr
Publikumsveranstaltung der Epilepsie-Liga
Information: Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84,
Postfach 1084, 8034 Zürich,
Tel. 0041 / 43 / 4886777,
Fax 0041 / 43 / 4886778,
e-mail: info@epi.ch
www.epi.ch

29.10.-31.10.2014 | Interlaken
SNG-Tagung - Gemeinsame Jahrestagung mit der Schweizerischen Gesellschaft für Intensivmedizin (SGI), Schweizerischen Gesellschaft für Neurologie (SNG), Schweizerischen Gesellschaft für Neuroradiologie (SGNR), Schweizerischen Hirnschlaggesellschaft (SHG), Schweizerischen Gesellschaft für Notfall- und Rettungsmedizin (SGNOR), Gäste: Schweizerische Gesellschaft für Verhaltensneurologie (SGVN), Schweizerische Liga gegen Epilepsie SLgE

5.-9.12.2014 | Seattle, Washington, USA
68th Annual Meeting of the American Epilepsy Society
Information: American Epilepsy Society, 342 North
Main Street, West Hartford, CT 06117-2507 USA,
Tel. 001 / 860 / 5867505,
Fax 001 / 860 / 5867550,
e-mail: info@aesnet.org,
www.aesnet.org

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion
Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
CH-8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 79
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung
screenblue Büro für Design | Birgit Depping
Gazellenkamp 99, D-22529 Hamburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Belichtung | Druck
J.C.C. Bruns Betriebs GmbH
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

Auflage
1.500 Exemplare

Versand
Eingliederungs- und Dauerwerkstätte
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich

- **Abela E, Rummel C, Hauf M, Weisstanner C, Schindler K and Wiest R**
Neuroimaging of Temporal Lobe Epilepsy: Lesions and Networks
131 – 137
- **Bonelli S** siehe Haag A
101 – 108
- **Bürki SE** siehe Lemke JR
5 – 13
- **Dorn T**
Epilepsie bei Tuberöser Sklerose
22 – 27
- **Eisermann M**
Les spasmes épileptiques à début tardif
61 – 71
- **Eitel H** siehe Holthausen H
28 – 33
- **Flügel D**
Epidemiologie symptomatischer epileptischer Anfälle
232 – 242
- **Garibotto V and Picard F**
Nuclear Medicine Imaging in Epilepsy
109 – 121
- **Grunwald T** siehe Huppertz H-J
90 – 100
- **Haag A and Bonelli S**
Clinical Application of Language and Memory fMRI in Epilepsy
101 – 108
- **Hasselmann O**
Sind hohe Preise für “Orphan Drugs” ethisch zu rechtfertigen?
72 – 78
- **Hauf M** siehe Abela E
131 – 137
- **Holthausen H, Pieper T, Eitel H and Kudernatsch M**
Epilepsy Surgery in Patients with Tuberous Sclerosis
28 – 33
- **Huppertz H-J, Kröll J, Kurthen M and Grunwald T**
Postprocessing of Structural MRI in the Presurgical Evaluation of Epilepsy Patients
90 – 100
- **Keimer R und Kluger G**
Das Dravet-Syndrom (DS): neue Erkenntnisse – bessere und umfassendere Therapie?
34 – 42
- **Kluger G** siehe Keimer R
34 – 42
- **Kohlschütter A** siehe Tönz O
167 – 174
- **Köhling R**
Warum hören Anfälle auf?
204 – 211
- **Kröll J** siehe Huppertz H-J
90 – 100
- **Kuchukhidze G and Trinka E**
Structure, Function and Genes: What Can We Learn from MRI
158 – 166
- **Kudernatsch M** siehe Holthausen H
28 – 33
- **Kurthen M** siehe Huppertz H-J
90 – 100
- **Lemke RJ und Bürki SE**
Genetik der infantilen epileptischen Enzephalopathien
5 – 13
- **Mégevand P and Vulliémoz S**
Electric and Magnetic Source Imaging of Epileptic Activity
122 – 130
- **Michel CM**
Combination of Electroencephalographic and Magnetic Resonance Imaging to Characterize Epileptic Networks
150 – 157

- Picard F siehe Garibotto V
109 – 121
- Pieper T siehe Holthausen H
28 – 33
- Plecko B
Epilepsie bei metabolischen Enzephalopathien
49 – 60
- Rosenow F
Behandlung symptomatischer epileptischer Anfälle:
Notwendigkeit oder Unsinn
261 – 266
- Rüegg S
Warum hören epileptische Anfälle auf? –
Nicht-medikamentöse Mechanismen
218 – 231
- Rüegg S
Symptomatische Epilepsie – womit behandeln?
243 – 260
- Rummel C siehe Abela E
131 – 137
- Schindler K
Seizures and Systems
212 – 217
- Schindler K siehe Abela E
131 – 137
- Schossig A siehe Tönz O
167 – 174
- Steiner B siehe Tönz O
167 – 174
- Tönz O, Steiner B, Schossig A, Zschocke J und
Kohlschütter A
Hereditäre epileptische Enzephalopathie mit
Amelogenesis imperfecta
Kohlschütter-Tönz-Syndrom (KTZS)
Bericht über einen weiteren, postum erfassten
Patienten aus der Zentralschweiz
167 – 174
- Trinkä E siehe Kuchukhidze G
158 – 166
- Ubiato C
Das Leben mit einem Kind mit Dravet-Syndrom
43 – 48
- Vulliémoz S siehe Mégevand P
122 – 130
- Weisstanner C siehe Abela E
131 – 137
- Wiest R siehe Abela E
131 – 137
- Wohlrab G
Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC) – Epilepsie im
Kindesalter: ein kurzer Überblick
14 – 21
- Zschocke J siehe Tönz O
167 – 174

Nummer 1 – April 2013
Orphan Diseases

Vorwort	1
Editorial	2 – 4
Genetik der infantilen epileptischen Enzephalopathien <i>Johannes R. Lemke und Sarah E. Bürki</i>	5 – 13
Tuberöse Sklerose-Komplex (TSC) – Epilepsie im Kindesalter: ein kurzer Überblick <i>Gabriele Wohlrab</i>	14 – 21
Epilepsie bei Tuberöser Sklerose <i>Thomas Dorn</i>	22 – 27
Epilepsy Surgery in Patients with Tuberous Sclerosis <i>Hans Holthausen, Tom Pieper, Hans Eitel and Manfred Kudernatsch</i>	28 – 33
Das Dravet-Syndrom (DS): neue Erkenntnisse – bessere und umfassendere Therapie? <i>Reinhard Keimer und Gerhard Kluger</i>	34 – 42
Das Leben mit einem Kind mit Dravet-Syndrom <i>Caroline Ubiato</i>	43 – 48
Epilepsie bei metabolischen Enzephalopathien <i>Barbara Plecko</i>	49 – 60
Les spasmes épileptiques à début tardif <i>Monika Eisermann</i>	61 – 71
Sind hohe Preise für « Orphan Drugs » ethisch zu rechtfertigen? <i>Oswald Hasselmann</i>	72 – 78
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	79 – 83
Kongresskalender	84 – 86

Nummer 2 – Juni 2013
Advanced Imaging in Epilepsy

Editorial	87 – 89
Postprocessing of Structural MRI in the Presurgical Evaluation of Epilepsy Patients <i>Hans-Jürgen Huppertz, Judith Kröll, Martin Kurthen and Thomas Grunwald</i>	90 – 100
Clinical Application of Language and Memory fMRI in Epilepsy <i>Anja Haag and Silvia Bonelli</i>	101 – 108
Nuclear Medicine Imaging in Epilepsy <i>Valentina Garibotto and Fabienne Picard</i>	109 – 121
Electric and Magnetic Source Imaging of Epileptic Activity <i>Pierre Mégevand and Serge Vulliémot</i>	122 – 130
Neuroimaging of Temporal Lobe Epilepsy: Lesions and Networks <i>Eugenio Abela, Christian Rummel, Martinus Hauf, Christian Weisstanner, Kaspar Schindler and Roland Wiest</i>	131 – 137
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	138 – 143
Kongresskalender	144 – 146

Nummer 3 – September 2013

Editorial	147 – 149
Combination of Electroencephalographic and Magnetic Resonance Imaging to Characterize Epileptic Networks <i>Christoph M. Michel</i>	150 – 157
Structure, Function and Genes: What Can We Learn from MRI <i>Giorgi Kuchukhidze, Eugen Trinka</i>	158 – 166
Hereditäre epileptische Enzephalopathie mit Amelogenesis imperfecta Kohlschütter-Tönz-Syndrom (KTZS). Bericht über einen weiteren, postum erfassten Patienten aus der Zentralschweiz. <i>Otmar Tönz, Bernhard Steiner, Anna Schossig, Johannes Zschocke, Alfried Kohlschütter</i>	167– 174
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	175 – 198
Kongresskalender	199 – 200

Nummer 4 – Dezember 2013

Anfallsmechanismen/akut symptomatische Anfälle

Editorial	201 – 203
Warum hören Anfälle auf? <i>Rüdiger Köhling</i>	204 – 211
Seizures and Systems <i>Kaspar Schindler</i>	212 – 223
Warum hören epileptische Anfälle auf? – Nicht-medikamentöse Mechanismen <i>Stephan Rüegg</i>	224 – 231
Epidemiologie symptomatischer epileptischer Anfälle <i>Dominique Flügel</i>	232 – 242
Symptomatische Epilepsie – womit behandeln? <i>Stephan Rüegg</i>	243 – 260
Behandlung symptomatischer epileptischer Anfälle: Notwendigkeit oder Unsinn <i>Felix Rosenow</i>	261 – 266
Epilepsie-Liga-Mitteilungen	267 – 272
Kongresskalender	273 – 275

Acute symptomatic seizure(s)	232, 244, 262	Electroencéphalographie	122, 150
Adenosin(e)	204	Electroencephalography	122, 150
Adénosine	204	Elektroenzephalographie	123, 150
Adverse effects	244	Elektrodenimplantation	91
Akute symptomatische Anfälle	243, 261	Encéphalopathies épileptique(s)	5, 168
Amelogenesis imperfecta	167, 168	Epidemiologie	232
Analyse complémentaire de l'IRM	91	Epidemiology	232
Anfallsbeendigung	204, 218	Epilepsie	28, 29, 91, 109, 122, 123, 150, 159, 232
Anfälle	232	Epilepsie de l'enfant	61
Anterior temporal lobe resection	101	Epilepsie du lobe temporal	131
Anteriore Temporallappenresektion	102	Epilepsie héréditaire	168
Antiepileptic drugs	22, 244, 262	Epilepsie im Kindesalter	61
Antiepileptika	22, 243, 261	Epilepsie myoclonique grave	35
Antiepileptiques	23, 244, 262	Epilepsie structurelle métabolique	244
Biomedical ethics	73	Epilepsiechirurgie	22, 28, 102
Cessation d'une crise	204	Epilepsy	28, 90, 109, 122, 150, 158
Childhood epilepsy	61	Epilepsy surgery	22, 28, 101
Chirurgie de l'épilepsie	23, 29, 101	Epileptic encephalopathies	5
Connectivité fonctionnelle	131	Epileptic encephalopathy	167
Convulsions fébriles	35	Epileptic spasms	61
Coûts d'opportunité	72	Epileptische Enzephalopathie(n)	5, 167
Crises	232	Epileptische Spasmen	61
Crises aiguës symptomatiques	244, 262	Episodic memory	101
Critical transitions	212	Episodisches Gedächtnis	102
Deep brain stimulation	219	Equité	61
Délétion dans SCN1a	35	Ethik	72
Dominance hémisphérique	101	Ethique	72
Dravet syndrome	5, 34	Everolimus	22
Dravet-Syndrom	5, 34	Évérolimus	23
Dynamique non linéaire	212	Febrile seizures	34
Dysplasie corticale focale	91	Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung	159
Early treatment	14	Fieberkrämpfe	34
Effets indésirables	244	Focal cortical dysplasia	90
EEG	123	Fokale kortikale Dysplasie	91
EEG quantitatif	212	Frühbehandlung	14
Effet des réseaux	131	Functional connectivity	131
Efficacité thérapeutique	72	Functional imaging	101
Electrode implantation	90	Functional magnetic resonance imaging	150
		Functional neuroimaging	122
		Funktionelle Bildgebung	102, 123
		Funktionelle Konnektivität	132
		Funktionelle Magnetresonanztomographie	150

Gene(s)	158, 159	Magnetic resonance imaging	90
Gènes	159	Magnétoencéphalographie	122
Genetics	5, 49	Magnetoenzephalographie	123
Genetik	5, 49	Magnetoencephalography	122
Génétiq�ue	5, 49	Magnetresonanztomografie	91
Gerechtigkeit	72	Maladies rares	72
Hemisph�arendominanz	102	Malformations du développement cortical	159
Hemispheric dominance	101	Malformations of cortical development	158
Hereditäre Epilepsie	167	Médicaments orphelins	72
Hereditary epilepsy	167	Mémoire �pisodesique	101
Imagerie fonctionnelle	101	Mental retardation	28
Imagerie par résonance magnétique	91	Mentale Retardierung	28
Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle	150	Métabolisme	49
Implantation d'électrodes	91	Morphometric analysis	90
Inborn errors of metabolism	49	Morphometrische Analyse	91
Infantile severe myoclonic epilepsy	34	MRI	158
Integrated care	22	MRI postprocessing	90
Integrierte Versorgung	22	MRT	159
Interactions	244	MRT-Nachverarbeitung	91
Interaktionen	243	mTOR	14
IRM	159	Mutation dans le g�ne ROGDI	168
Justice	73	Mutation dans PCDH19	35
K+	204	Mutation im ROGDI-Gen	167
Ketogene Di�t	218	Mutation in RODGI gene	167
Ketogenic diet	219	Nebenwirkungen	243
Kritische �berg�nge	212	Network effects	131
Langage	101	Netzwerkeffekt	132
Language	101	Neuroimagerie fonctionnelle	122
L�sionslokalisation	132	Neuromodulatoren	204
Lateralisation	102	Neuromodulateurs	204
Lateralization	101	Neuromodulators	204
Lesion localization	131	Neurotransmission	109
Lobectomy temporale ant�rieure	101	Nicht lineare Dynamik	212
Localisation	101	Nonlinear dynamics	212
Localization	101	Ohtahara syndrome	5
Lokalisation	102, 131	Ohtahara-Syndrom	5
		Opportunit�tskosten	72
		Opportunity costs	73
		Orphan diseases	73
		Orphan drugs	72, 73

Passages critiques	212	Stimulation nerveuse périphérique	219
PCDH19-Mutation	34	Stoffwechsel	49
Peripheral nerve stimulation	219	Structural-metabolic epilepsy	244
Periphere Nervenstimulation	218	Strukturell-metabolische Epilepsie	243
PET	109	Symptomatic seizures	232
PET/MRI	109	Symptomatique	232
pH	204	Symptomatisch	232
Präventive Therapie	14	Syndrome de Dravet	5, 35
Prévention primaire	262	Syndrome de Ohtahara	5
Prévention secondaire	262	Syndrome de West	5
Preventive treatment	14	Temporal lobe epilepsy	131
Primäre Prophylaxe	261	Temporallappenepilepsie	132
Primary prophylaxis	262	Términaison d'une crise	219
Prise en charge intégrée	23	Thérapie préventive	14
Quantitative EEG	212	Therapieeffektivität	72
Quantitatives EEG	212	Tiefe Hirnstimulation	218
Radiotracers	109	Traitement précoce	14
Radiotraceurs	109	Treatment effectivity	73
Régime cétogène	219	TSC networking	14
Repetitive transcranial magnetic stimulation	219	TSC	14
Repetitive transkranielle Magnetstimulation	218	TSC-Netzwerke	14
Réseaux STB	14	Tuberöse Sklerose	22, 28
Retard mental	29	Tuberous sclerosis complex	28
Review	61	Tuberous sclerosis	22
Revue	61	Übersicht	61
Schwere myoklonische Epilepsie	3	Unprovoked seizure	232
Sclérose tubéreuse	23, 29	Unprovozierter Anfall	232
SCN1a-Deletion	34	Vagusnervstimulation	218
Secondary prophylaxis treatment	262	Vagus nerve stimulation	219
Seizure termination	204, 219	Vigabatrin	14
Sekundäre prophylaktische Behandlung	261	Vitamin B6	49
Seltene Erkrankungen	72	West syndrome	5
Spasmes épileptiques	61	West-Syndrom	5
SPECT	109		
Sprache	102		
Source localization	150		
Stimulation cérébrale profonde	219		
Stimulation du nerf vague	219		
Stimulation magnétique transcrânienne répétitive	219		