

Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie

Mitteilungen



Vorstand:

Martha Feucht
(1. Vorsitzende)
Christoph Baumgartner
(2. Vorsitzender)
Bruno Mamoli
(3. Vorsitzender)
Eugen Trinka
(1. Sekretär)
Barbara Plecko
(2. Sekretärin)
Martin Graf
(Kassier)

Sekretariat der Gesellschaft:

p.A. Univ.-Klinik für Neurologie
Währinger Gürtel 18–20
A-1090 Wien
Sekretärin:
Frau Ch. Adler
Tel.: 01/40 400–37 28
Fax: 01/40 400–31 41
E-Mail:
oe.sektion-ILAE@meduniwien.ac.at

Redaktion:

M. Graf
Abteilung für Neurologie
SMZ-Ost – Donauspital
A-1220 Wien
Langobardenstraße 122
E-Mail: mcgraf@aon.at
E. Trinka
Univ.-Klinik f. Neurologie
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35

Homepage:

www.medicalnet.at/oe.sektion-ILAE

Verlag:
Krause & Pachernegg GmbH,
A-3003 Gablitz,
Mozartgasse 10
Druck: Floramedia Austria,
Missindorfstraße 21,
A-1140 Wien

Graf M, Trinka E, Visani P

**Prophylaktische Gabe von Antiepileptika bei
neurologischen Erkrankungen: Schädel-Hirn-Trauma
entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schlaganfall
Hirntumoren und supratentorielle intrakranielle
Eingriffe**

Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga
gegen Epilepsie 2004; 4 (1), 3-12

Homepage:

www.kup.at/ilae

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Prophylaktische Gabe von Antiepileptika bei neurologischen Erkrankungen: Schädel-Hirn-Trauma, entzündliche ZNS-Erkrankungen, Schlaganfall, Hirntumoren und supratentorielle intrakranielle Eingriffe

M. Graf, E. Trinka, P. Visani

Präambel

Das Ziel einer prophylaktischen Gabe von Antiepileptika ist sowohl das Auftreten von epileptischen Anfällen (Anfallsprophylaxe) als auch die Entstehung einer symptomatischen Epilepsie (Epilepsieprophylaxe) zu verhindern. Obwohl die prophylaktische Gabe von Antiepileptika weit verbreitet ist, gibt es nur wenige systematische Studien, um die Wirksamkeit dieser Maßnahme zu untersuchen. Voraussetzungen für die Rechtfertigung einer solchen Maßnahme sind: (i) Nachweis der Wirksamkeit, (ii) Vorhersagbarkeit des Epilepsierisikos und dessen zeitlicher Verlauf sowie (iii) die Möglichkeit einer über den Antiepileptikaspiegel gesteuerten Behandlung [1].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, eine Übersicht der Literatur zu diesem Thema und die daraus resultierenden Empfehlungen zur prophylaktischen Gabe von Antiepileptika nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma (SHT), entzündlichen ZNS-Erkrankungen (Meningitis, Enzephalitis, Hirnabszeß), Schlaganfällen (Ischämie, Hämorrhagie) und nach supratentoriellen intrakraniellen neurochirurgischen Eingriffen darzustellen. Die Bewertung der vorliegenden Studien erfolgt nach der Terminologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, <http://www.awmf-online.de>) und der Einteilung der Empfehlungsklassen nach der ACPR 1994 sowie der danach in den Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Neurologie (Heft 2/2004) publizierten Evidenzgrade (siehe Anhang). Es wird betont, daß es sich hierbei um keine formelle Erstellung von Leitlinien auf diesem Gebiet handelt, sondern um eine aktuelle Übersicht der Literatur. Sind Leitlinien anderer Fachgesellschaften bereits erstellt worden, wird explizit darauf hingewiesen. Die Angaben beziehen sich auf Erwachsene, da es, wie leider allzu häufig, kaum verwertbare evidenzbasierende Studien zu diesem Thema bei Kindern gibt.

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Martin Graf, Neurologische Abteilung, Donauspital Wien/SMZ Ost, 1220 Wien, Langobardenstraße 122; E-Mail: mcgraf@aon.at

Prophylaxe mit Antiepileptika beim schweren Schädel-Hirn-Trauma

E. Trinka (Innsbruck)

Epilepsierisiko nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma

Das Epilepsierisiko nach einem Schädel-Hirn-Trauma (SHT) ist erhöht: 2 % aller Patienten entwickeln eine posttraumatische Epilepsie, wobei Überlebende nach einem schweren SHT, vor allem solche mit penetrierenden Schädelverletzungen, mit bis zu 50 % das höchste Risiko tragen [2–5]. Definitionsgemäß werden *Frühanfälle* (innerhalb der ersten Woche) von *Spätanfällen* unterschieden. In einer Studie an Vietnamveteranen war das Risiko für posttraumatische Spätanfälle innerhalb der ersten 12 Monate 580fach und nach 10–15 Jahren noch 25fach erhöht [5–7]. In der Rochester-Studie – einer retrospektiven Kohortenuntersuchung in Minnesota, USA – war das Epilepsierisiko mit der Schwere des SHT korreliert. Für ein mildes SHT mit Bewußtlosigkeit oder posttraumatischer Amnesie unter 30 Minuten war das Epilepsierisiko im Vergleich zur Normalbevölkerung 1,5fach (statistisch nicht signifikant!), für mittelgradiges SHT mit Bewußtlosigkeit bis zu 24 Stunden 4fach und für schweres SHT mit Bewußtlosigkeit oder Amnesie für mehr als 24 Stunden, Kontusionsherden oder traumatischem intrazerebralem Hämatom 29fach erhöht [2, 8].

Prophylaktische Antiepileptikagabe nach schwerem Schädel-Hirn-Trauma

Die Behandlung von Patienten mit posttraumatischer Epilepsie steht außer Zweifel. Die schwerwiegenden Konsequenzen der epileptischen Anfälle, sowohl in der Frühphase als auch in der Spätphase, sowie die negativen Auswirkungen auf die nötige Neurorehabilitation müssen den Risiken einer antiepileptischen Dauertherapie gegenübergestellt werden. Der Einsatz einer prophylaktischen Gabe von Antiepileptika ist zwar weit verbreitet, aber uneinheitlich bezüglich der Dauer, der Indikation und der Auswahl des Antiepileptikums [9–11].

Kann die prophylaktische Gabe von Antiepileptika das Auftreten von posttraumatischen Frühanfällen verhindern?

Diese Frage wird von 4 Studien bearbeitet [1, 12–14], zwei davon sind randomisiert und placebokontrolliert [12, 13].

Tabelle 1: Randomisierte Studien zur Prophylaxe posttraumatischer Frühfälle.

Autor	Evidenzklasse	Randomisierung	Vergleichsgruppen, N=		Follow up Rate (1.Wo)	Antiepileptikum	Frühfälle %		Konfidenzintervall RR (95% CI)
			Placebo	Therapiegruppe			Therapiegruppe	Kontrollgruppe	
Young et al. 1983 [12]	1	Ja	Ja	137	100%	PHE	3,6	3,7	0,99 (0,27-3,58)
Temkin et al. 1990 [13]	1	Ja	Ja	208	94,6%	PHE	3,4	13,3	0,25 (0,11-0,57)
Glötzner et al. 1983 [1]	2	Quasi	Ja	75	100%	CBZ	10,7	28,9	0,37 (0,18-0,78)
Pechadre et al. 1991 [14]	3	Quasi	Nein	34	100%	PHE	5,9	25,0	0,24 (0,06-0,98)

Tabelle 2: Randomisierte Studien zur Prophylaxe posttraumatischer Spätanfalle

Autor	Evidenzklasse	Randomisierung	Kohorten		Therapiedauer	Follow up Dauer	Follow up Rate	Spätanfalle, %		Konf.-Intervall RR (95% CI)
			Placebo	Therapiegruppe				AED Kontrolle	Kontrolle	
Mc Queen et al. 1983 [17]	1	Ja	Ja	84	1 J	2 J	98,8 %	9,5	8,8	1,09 (0,41-2,86)
Young et al. 1983 [16]	1	Ja	Ja	119	18 M	18 M	93,0 %	10,9	8,4	1,29 (0,56-3,00)
Glötzner et al. 1983 [1]	2	Quasi	Ja	76	2 J	2 J	92,0 %	18,6	26,3	0,78 (0,51-1,22)
Temkin et al. 1990 [13]	2	Ja	Ja	208	1 J	2 J	76,0 %	21,2	17,0	1,25 (0,79-1,96)
Temkin et al. 1999 [18]	2	Ja	Ja	247	1 M od. 6 M	2 J	88,6 %	15,8	12,9	1,23 (0,72-2,08)
Manaka et al. 1995 [19]	3	Ja	Nein	50	2 J	5 J	NC	16,0	10,5	1,52 (0,61-3,79)
Pechadre et al. 1991 [14]	3	Quasi	Nein	34	3 M od. 1 J	2 J	100 %	5,9	42,8	0,14 (0,04-0,55)
Servit und Musil 1981 [20]	3	Nein	Nein	143	Minnd. 2 J	Minnd. 8 J	73,7 %	2,1	25,0	0,08 (0,02-0,31)

Beide untersuchen die Wirksamkeit von intravenösem Phenytoin (i.v.PHE) und sind als Klasse-1-Studien einzustufen. Eine Studie, die Carbamazepin (CBZ) mit Placebo verglichen hat, wird als Klasse 2 eingestuft [1], eine weitere (PHE im Vergleich zu keiner Behandlung) als Klasse 3 [14]. Eine Klasse-1-Studie, die i.v.PHE verwendete, konnte eine signifikante Reduktion des Auftretens von Frühfällen (RR 0,25; 95 %-CI 0,11-0,57) (RR = relative risk, CI = confidence interval) zeigen [13]. Die zweite Klasse-1-Studie, die ebenfalls i.v.PHE untersuchte, konnte diese Resultate nicht replizieren, wobei allerdings die Frequenzen der Frühfälle insgesamt außergewöhnlich gering waren und die Konfidenzintervalle sehr weit [12]. Daher ist anzunehmen, daß die statistische Power in dieser Studie zu gering war [15]. Die beiden anderen vorliegenden Studien fanden eine signifikante Reduktion von Frühfällen durch den Einsatz von CBZ (RR 0,37; 95 %-CI 0,18-0,78) [1] oder i.v.PHE (RR 0,24; 95 %-CI 0,06-0,98) [14] (Tab. 1).

Kann die prophylaktische Gabe von Antiepileptika das Auftreten von posttraumatischen Spätanfällen verhindern?

Zu dieser Frage sind 8 Studien verfügbar [1, 13, 14, 16-20]. Darunter sind zwei randomisierte Studien, die die Wirksamkeit von i.v.PHE untersucht haben und als Klasse 1 einzustufen sind [16, 17]. Drei Studien, die als Klasse 2 einzustufen sind, untersuchten CBZ [1], PHE [13] und VPA [18]. In der letztgenannten Studie wurde eine Gruppe mit VPA für einen oder 6 Monate behandelt und gegen eine Gruppe mit PHE durch eine Woche, gefolgt von Placebo verglichen. Dabei wurde fast ein Viertel der Patienten nach 2 Jahren verloren (lost at follow up), sodaß dadurch die Aussagekraft deutlich eingeschränkt ist.

Keine der Klasse-1- oder Klasse-2-Studien konnte eine Wirksamkeit einer prophylaktischen Antiepileptikagabe auf die Entwicklung von posttraumatischen Spätanfällen zeigen. Die einzigen beiden Studien, die eine Reduktion der posttraumatischen Spätanfalle zeigten, werden als Evidenzklasse 3 eingestuft, da die Studien weder randomisiert noch placebokontrolliert waren (Tab. 2).

In einer Metaanalyse wurden die Daten aller Klasse-1- und -2-Studien gepoolt, um engere Konfidenzintervalle zu erzielen, obwohl dadurch möglicherweise auch Studien mit einem höheren Risiko eines Bias eingeschlossen wurden [15]. **Auch aus dieser Metaanalyse ergab sich keinerlei signifikanter Effekt einer prophylaktischen Antiepileptikagabe auf die Entwicklung einer posttraumatischen Spät epilepsie.**

Im Hinblick auf die Nebenwirkungen zeigte sich in zwei von den Klasse-1-Studien ein signifikant schlechteres Abschneiden der PHE-Gruppe im Vergleich zu Placebo: In einer Studie traten bei 6 % der Patienten allergische Hautexantheme auf [17], in einer anderen mußte PHE in 17,6 % wegen Nebenwirkungen abgesetzt werden [12]. In einer Klasse-2-Studie wurde PHE in 34,1 % der Fälle (Placebo in 20,9 %) aufgrund von Nebenwirkungen nach der

ersten Woche abgesetzt [13]. In der Studie, die VPA zur Anfallsprophylaxe verwendete, sind im Vergleich zu Placebo keine signifikanten Unterschiede in bezug auf die Abbruchraten festgestellt worden (11 % bei VPA vs. 15,2 % bei Placebo) [18]. Im Gegensatz zu PHE hatte die Gabe von VPA keinen negativen Effekt auf die neuropsychologischen Leistungen nach 1, 6 und 12 Monaten [21]. Lethargie und Sedierung waren die häufigsten beobachteten Nebenwirkungen unter PHE [13]. Die Gabe von PHE hatte einen negativen Einfluß auf die Kognition sowohl nach einem Monat Behandlungsdauer als auch nach zwei Jahren [22]. Die Klasse-2-Studie, die CBZ zur Anfallsprophylaxe untersuchte, berichtet nicht explizit über die Nebenwirkungen [1].

Die gepoolten Daten aller Studien der Klassen 1 und 2, die PHE, VPA und CBZ untersuchten, zeigten, daß die prophylaktische Gabe von Antiepileptika das Auftreten von posttraumatischen Spätanfällen nicht signifikant reduzieren kann [15].

Empfehlungen zur Anfallsprophylaxe bei Schädel-Hirn-Trauma

Anhand der Datenlage hat die American Academy of Neurology (AAN, Quality Standards Subcommittee) eine Praxisempfehlung veröffentlicht. Diese beruht auf der systematischen Beurteilung der Aussagekraft aller dazu publizierten Studien und deren Kategorisierung nach Evidenzklassen. Die daraus resultierende Stärke der Empfehlung wird mit Grad A, B, C, D oder E angegeben (siehe Anhang).

Bei Erwachsenen nach *schwerem SHT* (Bewußtlosigkeit oder Amnesie für mehr als 24 Stunden, Kontusionsherde oder traumatisches intrazerebrales Hämatom) verringert die prophylaktische Gabe von i.v.PHE signifikant das Risiko von posttraumatischen Anfällen innerhalb der ersten 7 Tage nach SHT (*posttraumatische Frühanfälle*) [Empfehlungsgrad A].

Die prophylaktische Verabreichung von PHE, VPA oder CBZ über die erste Woche nach einem schweren SHT hinaus, kann das Auftreten von posttraumatischen Anfällen nach dem 7. Tag (*posttraumatische Spätanfälle*) oder das Auftreten einer posttraumatischen Epilepsie nicht verringern und wird daher nicht empfohlen [Empfehlungsgrad B].

Inhaltlich gleichlautende Empfehlungen liegen auch von anderen medizinischen Fachgesellschaften der USA (American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation 1998, American Association of Neurological Surgeons 2000) und der Cochrane Library [23, 24] (<http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB000173.htm>) vor.

Die Empfehlungen beziehen sich ausschließlich auf **Erwachsene mit schwerem SHT**. Obwohl einige Studien auch Patienten unter 16 Jahren eingeschlossen haben,

wurden die Ergebnisse nicht gesondert für diese Altersgruppe berichtet. Die Empfehlungen sind nicht auf leichtere Formen des SHT, die mit einem geringeren Epilepsierisiko verbunden sind, übertragbar. Studien zum leichten und mittelgradigen SHT liegen nicht vor.

Prophylaxe mit Antiepileptika bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen

P. Visani, E. Trinka (Innsbruck)

Epilepsierisiko nach Meningitis, Enzephalitis und Hirnabszeß

Infektionserkrankungen des ZNS – Meningitis, Enzephalitis, Abszeß – sind mit einem erhöhten Epilepsierisiko verbunden [25–27]. Eine postinflammatorische Epilepsie kann sich **innerhalb** der ersten Woche *post infectionem* (provozierte oder akut symptomatische Anfälle) oder **nach** der ersten Woche bis Jahre später (unprovozierte oder späte Anfälle) manifestieren.

Unter Kindern mit komplex fokalen Anfällen war das Risiko nach einer viralen Enzephalitis 31fach erhöht [28]. In der retrospektiven Kohortenstudie aus Rochester, USA, die Patienten aller Altersgruppen erfaßte, war das Epilepsierisiko nach ZNS-Infektionen 11fach erhöht [27]. Das Risiko variierte nach der Art der Infektion: 16fach erhöht nach Enzephalitis, 4fach nach bakterieller Meningitis, zweifach erhöht nach aseptischer Meningitis. Fast alle unprovozierten postinfektiösen Epilepsien traten innerhalb der ersten fünf Jahre nach der ZNS-Infektion auf. Erregerspezifische Studien liegen nur vereinzelt vor. Bei Japanischer Enzephalitis Typ B wurde ein Epilepsierisiko für akut symptomatische Anfälle von 46 % gefunden [29]. Kinder hatten ein höheres Risiko (58 %) als Erwachsene (32 %). Fünfzehn der 30 Patienten hatten einen einzelnen akut symptomatischen Anfall und ebenso viele hatten rezidivierende Anfälle. In einer prospektiven Studie anhand von 144 Kindern und Erwachsenen mit Japanischer Enzephalitis Typ B zeigte sich eine Epilepsieinzidenz von 41 % [30]. Rezidivierende Anfälle während der akuten Phase und Status epilepticus waren mit einem schlechteren funktionellen Outcome assoziiert.

Das Risiko für eine Epilepsie nach Hirnabszeß wird in der Literatur mit 10–55 % [31–35] und nach Abszeßoperation mit 27 % [36] angegeben.

Epilepsien sind die häufigste klinische Manifestationsform einer Neurozystizerkose [37]. Laut einer Studie von Ferreira et al. manifestierten 70–90 % aller Kinder mit der parenchymalen Form dieser Erkrankung epileptische Anfälle, wobei der zugrundeliegende Pathomechanismus nicht ganz geklärt scheint (in inaktiven Läsionen wahrscheinlich durch Gliose und in aktiven durch die Entzündungsreaktion).

Die pathophysiologischen Mechanismen, die dem Entstehen einer postinflammatorischen Epilepsie zugrunde

liegen, sind in Diskussion. Neben direkter neuronaler Schädigung durch bakterielle Toxine oder Virusreplikation könnten auch chronische entzündliche Reaktionen eine postinflammatorische Epilepsie unterhalten (weitere Literatur dazu: [26, 38–46]).

Prophylaktische Antiepileptikagabe nach Meningitis, Enzephalitis und Hirnabszeß

Hier ist die Situation analog zu den posttraumatischen Anfällen: Posttraumatische Epilepsien werden behandelt; eine prophylaktische Antiepileptikagabe in der Akutphase wird zwar oft geübt, entbehrt aber bisher einer auf Fakten begründeten Rechtfertigung. Dies gilt insbesondere für kindliche Infektionserkrankungen [34, 47–49].

Kann die prophylaktische Gabe von Antiepileptika das Auftreten von postinfektiösen Frühanfällen oder Spätanfällen verhindern?

Es liegen lediglich 2 randomisierte Studien zur Anfallsprophylaxe bei zerebraler Malaria mit PB mit insgesamt 388 Patienten vor [50, 51]. Beide zeigten zwar eine signifikante Reduktion der Anfallsraten (nicht nach Früh- oder Spätanfällen unterschieden), waren aber mit einer signifikant erhöhten Mortalität in der Therapiegruppe assoziiert (18 % vs. 8 %; Odds Ratio 2,39; 95 %-CI 1,28–4,64), sodaß diese Art von Anfallsprophylaxe definitiv nicht empfohlen wird. Andere kontrollierte Studien zu dieser Fragestellung liegen nicht vor.

Über Epilepsien nach Hirnabszeß gibt es nur wenige Studien und keine validen Empfehlungen. Es ist zu beachten, daß eine frühe prophylaktische PHE-Gabe gegen akut symptomatische Anfälle zwar häufig unkontrolliert durchgeführt wird [31, 35, 47, 49], jedoch mit großer Vorsicht verabreicht werden soll, da PHE den bereits erhöhten intrakraniellen Druck weiter steigern kann [52].

Ähnlich unbefriedigend ist die Datenlage zur Anfallsprophylaxe bei Enzephalitiden. Einige Autoren empfehlen hochdosierte intravenöse Barbituratgabe in der Akutphase, gefolgt von hochdosierter PB- oder PHE-Gabe in der Spätphase [53, 54]. Alternativ stünden in der Spätphase CLZ, Zonisamid oder Kaliumbromid zur Verfügung. Ein Beleg für die Wirkung dieser Maßnahmen wurde jedoch nicht erbracht. Auch in unkontrollierten Serien bei Patienten mit Japanischer Enzephalitis Typ B wurden Patienten mit PHE, CBZ, oder PB behandelt [29, 30]. Da eine Vergleichsgruppe fehlte, kann daraus kein Beleg zur Wirksamkeit abgeleitet werden. Einige Autoren empfehlen auch bei bakteriellen Meningitiden eine Antiepileptikaprophylaxe ohne Wirkungsnachweis [48].

In einer Klasse-2b-Studie konnte bei Patienten mit Neurozystizerkose ein Zusammenhang zwischen Anzahl von Läsionen, Parasitenstadium und Anfallshäufigkeit unter AED-Therapie gezeigt werden. Ein positiver Beleg einer antiepileptischen Prophylaxe wurde jedoch nicht erbracht [37, 55].

Empfehlungen zur Anfallsprophylaxe bei entzündlichen ZNS-Erkrankungen

Aus der bereits erwähnten Literatur ergibt sich kein Hinweis auf eine sinnvolle und nützliche antiepileptische Prophylaxe gegen postinfektiöse Früh- oder Spätanfälle.

Prophylaxe mit Antiepileptika bei vaskulären Erkrankungen des ZNS

M. Graf (Wien)

Epilepsierisiko bei vaskulären Erkrankungen des ZNS

In einer vielzitierten Studie von [4] wird auf die Zunahme der Epilepsien im höheren Alter hingewiesen. Nach dem 75. Lebensjahr kommt es zu einem Überwiegen der spät-symptomatischen Anfälle über idiopathische bzw. kryptogene Anfälle [56]. Es ist anzunehmen, daß die Häufigkeit epileptischer Anfälle im höheren Alter zumindest zu einem Teil aufgrund vaskulärer Prozesse zu erklären ist [57]. Ein vaskulär bedingter nichtkonvulsiver Status epilepticus dürfte allgemein unterdiagnostiziert sein [58].

In Analogie zu den posttraumatischen und postinflammatorischen Anfällen und Epilepsien unterscheidet man nach zerebrovaskulären Ereignissen *Frühanfälle* (innerhalb der ersten Woche) und *Spätanfälle* (oder *post stroke epilepsy sensu strictu*) [59].

Dahanuka und Mitarbeiter haben in einer prospektiven Studie bei 269 konsekutiven Patienten mit Schlaganfällen gezeigt, daß 13 % dieser Patienten in einem Durchschnittszeitraum von 15,9 Monaten epileptische Anfälle erlitten [60]. Zwanzig dieser Patienten hatten ischämische Infarkte und 15 hatten Hämorrhagien. 86 % der Läsionen betrafen kortikale Strukturen (CT-Untersuchungen). Andere mögliche Ursachen, wie Infektionen, metabolische Erkrankungen oder andere strukturelle Veränderungen, wurden ausgeschlossen. 77 % entwickelten Frühanfälle, 2/3 davon hatten Immediatanfälle. Keiner der Patienten mit Frühanfällen entwickelte später auch ohne antiepileptische Einstellung eine Epilepsie, während 50 % der Spätanfälle eine Epilepsie entwickelten. Demgegenüber wurden in einer retrospektiven Studie lediglich bei 2,4 % Frühanfälle festgestellt [61]. Anfälle waren häufiger bei Patienten mit Hämorrhagien (4,3 %) als bei Patienten mit ischämischen Insulten (2 %). Patienten mit Anfällen waren signifikant jünger und hatten häufiger akute Verwirrheitszustände, kortikale Läsionen, große Insultareale. Die Mortalität im Krankenhaus betrug 37,9 % in der Gruppe der Patienten mit Anfällen und 14,4 % in der Patientengruppe ohne epileptische Anfälle ($p < 0,0005$). Nach einer multivariaten Analyse waren nur kortikale Läsionen und akute Verwirrheitszustände unabhängige Risikofaktoren für spätere epileptische Anfälle.

An dieser Stelle ist allerdings hervorzuheben, daß frühe epileptische Anfälle nach ischämischem Insult mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden sind [62].

Labovitz und Mitarbeiter untersuchten retrospektiv 904 Erwachsene mit einem ersten Insult [63]: Frühe Anfälle ereigneten sich in 4,1 % der Patienten, ein Status epilepticus ereignete sich bei insgesamt 1,1 % bzw. 27 % der Patienten mit frühen Anfällen. Die Häufigkeit früher Anfälle lag bei tiefen Infarkten bei 0,6 %, bei lobären Infarkten bei 5,9 % (20/341), bei tiefen intrazerebralen Hämorrhagien (IZH) bei 4,0 % (4/101), bei lobären IZH bei 14,3 % (7/49) und bei Subarachnoidalblutungen bei 8,0 % (4/50). Diabetes mellitus, Hypertonie, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Alter, Geschlecht und Herkunft waren keine signifikanten Faktoren für Frühfälle. Bei IZH können auch nichtkonvulsive Anfälle auftreten, wobei Anfälle an sich mit Mittellinien-Verlagerung assoziiert sein sollen [64].

Devuyst und Mitarbeiter fanden eine höhere Inzidenz früher Anfälle bei Patienten mit niedrigem Serum-Cholesterin [65]. In dieser prospektiven Studie wird weiters angeführt, daß die Anfallshäufigkeit (von Frühfällen) bei Patienten mit IZH bei 4,8 % und bei ischämischen Infarkten bei 0,8 % lag ($p < 0,001$). Eine annähernd gleiche Häufigkeit von epileptischen Anfällen bei IZH (6–7 %) fand sich in einer weiteren Studie [66]. Die gleichen Autoren führen übrigens eine Häufigkeit nichtkonvulsiver Anfälle mit ≤ 10 % der „komatösen“ Patienten an.

Die Seizures after Stroke Study Group fand in einer konsekutiven Kohorte von 1897 Patienten eine Inzidenz von 8,9 % für epileptische Anfälle und 2,5 % für eine vaskuläre Epilepsie bei einem Nachuntersuchungszeitraum von 9 Monaten. Anfälle traten bei hämorrhagischen Schlaganfällen (10,6 % vs. 8,6 %; HR 1,85) und bei kortikaler Lokalisation (HR 2,9 % bei ischämischen Infarkten; 3,16 bei hämorrhagischen Infarkten) häufiger auf [67]. Eine populationsbezogene Studie epileptischer Anfälle nach einem Schlaganfall ($n = 535$) fand bei 6 % der Patienten Frühfälle, 78 % davon innerhalb der ersten 24 Stunden. Prädiktiv waren Schlaganfälle in der vorderen Zirkulation (Odds Ratio 16,4; 95 %-CI 1,2–13,7) [68]. Im Oxfordshire Community Stroke Project wurden 675 Patienten bis über 6,5 Jahre beobachtet, wobei 11,5 % aller Patienten einen oder mehrere epileptische Anfälle nach einem Schlaganfall erlitten. Das relative Risiko im ersten Jahr betrug 35,2, im zweiten Jahr 19,0 [69].

Das Risiko epileptischer Anfälle in Zusammenhang mit Subarachnoidalblutungen (SAB) wird gelegentlich höher als bei (ischämischen) Insulten eingeschätzt. So zeigte sich auch in dem Oxfordshire Community Stroke Project ein 10,7fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu einem ischämischen Schlaganfall [69]. Rabinowitz und Mitarbeiter haben 21 Patienten retrospektiv untersucht und fanden bei 15,7 % der Patienten epileptische Anfälle [70]. Rhoney und Mitarbeiter haben 95 SAB-Patienten nachuntersucht [71]. In der Prähospitalphase ereigneten sich bei 17,9 % (17/95) der Patienten Anfälle; nach der Hospitalisierung ereigneten sich bei 4,1 % (4/95) der Patienten Anfälle, im Mittel

14,5 \pm 13,7 Tage nach der SAB. Drei dieser vier Patienten erhielten Antiepileptika gleich nach der SAB. 99 % der Patienten erhielten Antiepileptika für durchschnittlich 12 (1–68) Tage. Etwa 8 % erlitten in der Zeit nach der Hospitalisierung epileptische Anfälle, 50 % dieser wiederum erhielten Antiepileptika erst zum Zeitpunkt des Anfalles. Nebenwirkungen traten immerhin bei 4,1 % auf [71].

In einer jüngst durchgeführten eigenen prospektiven Nachuntersuchung an 59 Patienten mit operierten Aneurysmen fand sich hingegen nach 15 Monaten kein einziger Patient mit epileptischen Anfällen (unpubliziert). Claassen und Mitarbeiter führten eine Nachuntersuchung über 12 Monate nach SAB durch und fanden bei 7 % ($n = 17$) der Patienten eine neu aufgetretene Epilepsie (2 oder mehr Anfälle); weitere 4 % ($n = 10$) hatten einen singulären Anfall [72]. Prädiktoren für Epilepsie waren Subduralhämatome und zerebrale Infarkte. Patienten mit Epilepsien nach SAB hatten zudem ein schlechtes funktionelles Outcome (Messung mittels Rankin-Scale) zwischen 3 und 12 Monaten nach SAB. Die Autoren ziehen den Schluß, daß das Auftreten fokaler Pathologien für das Entstehen einer konsekutiven Epilepsie verantwortlich ist, und nicht eine diffuse kortikale Schädigung durch Blutbeimengungen im Subarachnoidalraum.

Bei Sinus-Thrombosen wurde in einer rezenten Studie [73] eine Häufigkeit epileptischer Anfälle von 10,6 % gefunden. Spätanfälle wurden bei Patienten mit Frühfällen und bei Patienten mit initialer Hämorrhagie (CT/MR) häufiger beobachtet.

Die Häufigkeit epileptischer Anfälle bei entzündlichen Gefäßerkrankungen scheint nach einer Medline-Abfrage noch weniger systematisch bearbeitet zu sein.

Prophylaktische Antiepileptikagabe bei vaskulären Erkrankungen des ZNS

Geht man davon aus, daß Frühfälle nach Insulten kein Prädiktor für Spätanfälle bzw. eine sich später entwickelnde Epilepsie sind [60, 68] und die zugrundeliegende Pathologie [61–63, 67–69, 72] eine Rolle für die Entwicklung einer Epilepsie spielen dürfte, könnte man meinen, daß letzterem Umstand eine größere Bedeutung zugemessen werden könnte. Arboix und Mitarbeiter stellen daher die Forderung nach einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden klinischen Studie mit Einbeziehung von Subgruppen von Patienten mit erhöhtem Epilepsierisiko auf [61]. Die diese Arbeit heranziehenden Autoren [67, 74–76] verweisen auch rezent auf fehlende Daten für eine präzise Einschätzung des Epilepsierisikos und abzuleitende Therapieempfehlungen.

Leibovitz und Mitarbeiter argumentieren allgemein gegen eine antiepileptische „Prophylaxe“ – außer bei Patienten, die durch Hirndruck und konsekutive Herniation oder durch Ruptur eines Aneurysmas gefährdet sind [63]. Ferner wird in dieser Arbeit argumentiert, daß lediglich eine vorübergehende antikonvulsive Einstellung über 24 Stunden sinnvoll sein könnte, da sich über 90 % der Frühfälle in dieser Zeit bei Patienten mit lobären Blutungen oder bei Subarachnoidal-

blutungen einstellen. Broderick und Mitarbeiter geben als mögliche Prophylaxe die Gabe von Phenytoin an, wobei eine Zieldosis mit Serumspiegel von 14–23 µg/ml angeführt wird, die Therapie sollte demnach für einen Monat fortgesetzt und danach die Medikation bei Anfallsfreiheit wieder ausgeschlichen werden [66]. Allerdings wird auch darauf verwiesen, daß diese „Empfehlung“ (Evidenzklasse 5/III, Empfehlung Grad C) nur geringe Aussagekraft hat.

Eine Cochrane-Abfrage (11. 6. 2004) hat diesbezüglich keine Informationserweiterung erbracht.

Insgesamt kann daraus keine verbindliche Empfehlung für Früh- oder Spätanfälle nach vaskulär bedingten Erkrankungen des ZNS abgeleitet werden.

Prophylaxe mit Antiepileptika bei Hirntumoren und supratentoriellen intrakraniellen Eingriffen

M. Graf (Wien)

Epilepsierisiko bei Hirntumoren und supratentoriellen intrakraniellen Eingriffen

In den USA werden im Jahr bei mehr als 170.000 Patienten Hirnmetastasen und bei mehr als 34.000 Patienten primäre Hirntumoren diagnostiziert [77–80]. Zwanzig bis 40 % aller Hirntumorpatienten erleiden epileptische Anfälle. Für diese Patienten ist eine antiepileptische Therapie klar indiziert. Inwieweit eine Anfallsprophylaxe sinnvoll erscheint, wird unterschiedlich wahrgenommen, dies mag das Beispiel einer Umfrage in den USA erläutern [81] (Tab. 3).

Unterschiedlich wird auch das Risiko epileptischer Anfälle in Zusammenhang mit neurochirurgischen supratentoriellen Eingriffen wahrgenommen. Bei einem „Risiko von über 10–15 %“ empfehlen Deutschman und Haines [31] eine antiepileptische Einstellung. Als Gruppe mit hohem Epilepsierisiko wurden solche mit Melanom, hämorrhagischen Läsionen, multiplen Metastasen, Tumoren nahe der Rolandischen Fissur und langsam wachsenden primären Hirntumoren angesehen (nach [82]). Allerdings gibt es keine Evidenz, daß eine antikonvulsive Prophylaxe in dieser Subgruppe effektiver wäre.

Prophylaktische Antiepileptikagabe bei Hirntumoren und supratentoriellen intrakraniellen Eingriffen

Einzelne Publikationen sprechen sich für eine antikonvulsive Prophylaxe aus: North und Mitarbeiter [83] empfehlen we-

Tabelle 3: Prophylaktische antikonvulsive Behandlung – Praxis von Ärzten auf Rhode Island. Mod. nach Moots et al. [81].

	Anzahl Ärzte	Anzahl (%), die Prophylaxe durchführen
Onkologie	42	21 (50)
Neurologie	38	20 (53)
Neurochirurgie	21	17 (81)
Radio-Onkologie	12	4 (33)
Gesamt	115	62 (55)

gen signifikanter Reduktion von Epilepsien in einer Patientengruppe, die bis zur 10. postoperativen Woche eine Medikation erhielt. Die Hälfte der Anfälle ereignete sich in den ersten zwei Wochen und ein Drittel innerhalb eines Monats nach dem neurochirurgischen Eingriff. Eine hohe Inzidenz wurde bei Meningiomen, Metastasen, Aneurysmen und SHT beobachtet. Eine Routineprophylaxe mit Phenytoin (in einer Dosis von 5 bis 6 mg/kg/Tag) wurde von diesen Autoren als indiziert angesehen, und der Therapiebeginn eine Woche präoperativ empfohlen.

Lee und Mitarbeiter verabreichten PHE (15 mg/kg) intravenös bei 189 Patienten unmittelbar vor einem intrakraniellen/supratentoriellen Eingriff und setzten die Behandlung mit 5–6 mg/kg/d auf 3 Tagesgaben verteilt bis zum 3. postoperativen Tag fort [84]. Therapeutische Serumspiegel (10–20 µg/ml) wurden angestrebt und bei 113 (59,8 %) Patienten erreicht. Eine prophylaktische antikonvulsive Medikation spätestens 20 Minuten vor Ende des Wundverschlusses wird von diesen Autoren empfohlen. Franceschetti und Mitarbeiter diskutieren ebenfalls den Benefit einer kurzzeitigen Gabe von Antikonvulsiva (PB und PHE), berichten aber mangelnde Langzeiterfolge [85].

Temkin und Mitarbeiter führten eine Metaanalyse kontrollierter Untersuchungen durch: 47 Untersuchungen evaluierten 7 Medikamente oder Kombinationen [86] (siehe Tabelle im Anhang). Effektive oder „vielversprechende“ Resultate lagen vorwiegend für provozierte (akute, symptomatische) Anfälle vor; PHE für provozierte Anfälle bzw. nach Kraniotomie (RR 0,42; CI 0,25–0,71).

Gegen eine „Prophylaxe“ sprechen sich Foy und Mitarbeiter in einer randomisierten Studie aus und verweisen auf mögliche Nebenwirkungen der Antiepileptika [87]. Bei bislang anfallsfreien Patienten sprechen sich Forsyth und Mitarbeiter in einer prospektiven, randomisierten, nicht-verblindeten Studie gegen eine antiepileptische Einstellung aus [88].

Nicht zuletzt haben Glantz und Mitarbeiter [82] Leitlinien für die American Academy of Neurology erstellt. Die Grundlage der Leitlinien erfolgte ebenfalls auf Medline- und Cochrane-Abfragen. Die wesentlichen Aussagen sind:

1. Bei Patienten mit neu diagnostizierten Hirntumoren ist eine Antiepileptikagabe nicht effektiv, um einen ersten Anfall zu vermeiden. Wegen des Mangels an Effizienz und der möglichen Nebenwirkungen, sollte eine prophylaktische antikonvulsive Behandlung routinemäßig bei Patienten mit neu diagnostizierten Hirntumoren nicht angewendet werden (Standard).
2. Bei Patienten mit Hirntumoren ohne vorherigen Anfall sind die Reduktion und das nachfolgende Absetzen der antiepileptischen Medikation nach der ersten postoperativen Woche angebracht, insbesondere bei medizinisch stabilen Patienten und bei Patienten, die Nebenwirkungen der antiepileptischen Medikation aufweisen (Leitlinie).

Zusammenfassung

Analog zum Statement von Pohlmann-Eden [89] zur Therapie nach einem ersten epileptischen Anfall, könnte man empfehlen, bei einer Diagnose eines epileptischen Syndroms mit hoher Rezidivwahrscheinlichkeit, großen oder multiplen intrazerebralen Läsionen, hoher Frequenz epilepsiesoziiierter Potentiale im EEG, positiver Familienanamnese für Epilepsie, psychosozialer Exponiertheit des Patienten und/oder subjektivem Sicherheitsbedürfnis, eine antiepileptische Dauermedikation einzuleiten. **Nach wie vor fehlen aber klare und durch EBM gestützte Daten bei der Mehrzahl der symptomatischen Epilepsien.** Darüber hinaus beziehen sich ältere Publikationen auf „konventionelle“ Antiepileptika, neuere Therapiemöglichkeiten, die etwa eine putative Neuroprotektion oder eine spezifische Wirkung auf bestimmte Substrate, z. B. primäre Hirntumoren [90], mitberücksichtigen würden, liegen derzeit in keinem ausreichenden Ausmaß vor.

Aufgrund der Datenlage kann daher nur im Falle von posttraumatischen Frühfällen eine definitive Therapieempfehlung gegeben werden. Dringender Handlungsbedarf zur Klärung der Lage besteht bei allen anderen Indikationen und speziell im Hinblick auf kindliche Epilepsiesyndrome, da hierzu so gut wie keine validen Daten erhältlich sind. Eine allgemeine Empfehlung zur Prophylaxe kann hier zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben werden.

Anhang

Qualitätsbeurteilung der Evidenz einer Maßnahme

- I Evidenz aufgrund mindestens einer adäquat randomisierten kontrollierten Studie.
- IIa Evidenz aufgrund einer kontrollierten, nichtrandomisierten Studie mit adäquatem Design.
- IIb Evidenz aufgrund von Kohortenstudie oder Fall-Kontroll-Studie mit adäquatem Design, nach Möglichkeit von mehreren Forschungszentren oder Forschungsgruppen durchgeführt.
- IIc Evidenz aufgrund von Vergleichsstudien, die Populationen in verschiedenen Zeitabschnitten oder an verschiedenen Orten mit oder ohne Intervention vergleichen.
- III Meinungen von respektierten Experten, gemäß klinischer Erfahrung, beschreibender Studien oder Berichten von Expertengremien.

Klassifikation von Interventionsempfehlungen

- A Gute Evidenz, eine Maßnahme zu empfehlen.
- B Ausreichende Evidenz, eine Maßnahme zu empfehlen.
- C Ungenügende Evidenz, eine Maßnahme zu empfehlen oder nicht zu empfehlen. Eine Interventionsempfehlung kann aufgrund bestimmter Gegebenheiten gerechtfertigt sein.
- D Ausreichende Evidenz, eine Maßnahme nicht zu empfehlen.
- E Gute Evidenz, eine Maßnahme nicht zu empfehlen.

Quality of evidence definitions (AAN)

- Class I: Evidence provided by one or more well-designed randomized, controlled clinical trials, including overviews (meta-analyses) of such trials.

Nach: Temkin NR. Antiepileptogenesis and Seizure Prevention Trials with Antiepileptic Drugs: Meta-Analysis of Controlled Trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515–24 [86]

Autor	Diagnose	Antiepileptika	Patientenzahl	Kontrollgruppe
Glantz	Hirntumoren	Valproat	74	Placebo
Franceschetti	Hirntumoren	Phenobarbital, Phenytoin	63	Keine Therapie
Glatz	Hirntumoren	Phenytoin	100	Placebo
North	Kraniotomie	Phenytoin	281	Placebo
Lee	Kraniotomie	Phenytoin	374	Placebo
Foy, Shaw	Kraniotomie	Phenytoin, Carbamazepin	276	Keine Therapie
Temkin	SHT	Valproat	379	Phenytoin (1 Woche), dann Placebo
Temkin	SHT	Phenobarbital, Phenytoin, Phenytoin und Phenobarbital	303	Placebo
Manaka	SHT	Phenobarbital	126	Keine Therapie
Popek	SHT	Phenytoin und Phenobarbital	73	Keine Therapie
Penry	SHT	Phenytoin und Phenobarbital	125	Placebo
Temkin	SHT	Phenytoin und Phenobarbital	49	Placebo
Temkin	SHT	Phenytoin und Phenobarbital	152	Placebo
Hoff	SHT	Phenytoin	94	Keine Therapie
McQueen	SHT	Phenytoin	164	Placebo
Young	SHT	Phenytoin	244	Placebo
Temkin	SHT	Phenytoin	404	Placebo
Pechadre	SHT	Phenytoin	86	Keine Therapie
Glötzner	SHT	Carbamazepin	139	Placebo

Class II: Evidence provided by one or more well designed observational studies with concurrent controls such as case-control or cohort studies.

Class III: Evidence provided by expert opinion, case series, case reports, and studies with nonrandomized historical controls.

Strength of recommendations

Standard: A principle for patient management that reflects a high degree of clinical certainty. Usually this requires class I evidence that addresses directly the clinical question, or overwhelming class II evidence when circumstances preclude randomized clinical trials.

Guideline: A recommendation for patient management that reflects moderate clinical certainty. Usually this requires class II evidence or a strong consensus of class III evidence.

Practice option: A strategy for patient management for which the clinical utility is uncertain because of inconclusive or conflicting evidence or opinion.

Literatur:

- Glötzner FL, Haubitz I, Miltner F, Kapp G, Pflughaupt KW. Anfallsprophylaxe mit Carbamazepin nach schweren Schädelhirnverletzungen. *Neurochirurgia (Stuttg)* 1983; 26: 66–79.
- Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, Laws ER Jr, Elveback LR, Kurland LT. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology* 1980; 30: 683–9.
- Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998; 338: 20–4.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453–68.
- Salazar AM, Jabbari B, Vance SC, Grafman J, Amin D, Dillon JD. Epilepsy after penetrating head injury. I. Clinical correlates: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1985; 35: 1406–14.
- Caveness WF, Meironsky AM, Rish BL, Mohr JP, Kistler JP, Dillon JD et al. The nature of posttraumatic epilepsy. *J Neurosurg* 1979; 50: 545–53.
- Caveness WF. Incidence of craniocerebral trauma in the United States in 1976 with trend from 1970 to 1975. *Adv Neurol* 1979; 22: 1–3.
- Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure* 2000; 9: 453–7.
- Rapport RL, Penry JK. A survey of attitudes toward the pharmacological prophylaxis of posttraumatic epilepsy. *J Neurosurg* 1973; 38: 159–66.
- Dauch WA, Schutze M, Guttinger M, Bauer BL. [Post-traumatic seizure prevention – results of a survey of 127 neurosurgery clinics]. *Zentralbl Neurochir* 1996; 57: 190–5.
- Soroker N, Groswasser Z, Costeff H. Practice of prophylactic anticonvulsant treatment in head injury. *Brain Inj* 1989; 3: 137–40.
- Young B, Rapp RP, Norton JA, Haack D, Tibbs PA, Bean JR. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent early posttraumatic seizures. *J Neurosurg* 1983; 58: 231–5.
- Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990; 323: 497–502.
- Pechadre JC, Lauxerois M, Colnet G, Commun C, Dimicoli C, Bonnard M et al. [Prevention of late post-traumatic epilepsy by phenytoin in severe brain injuries. 2 years' follow-up]. *Presse Med* 1991; 20: 841–5.
- 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: 10–6.
- Young B, Rapp RP, Norton JA, Haack D, Tibbs PA, Bean JR. Failure of prophylactically administered phenytoin to prevent late posttraumatic seizures. *J Neurosurg* 1983; 58: 236–41.
- McQueen JK, Blackwood DH, Harris P, Kalbag RM, Johnson AL. Low risk of late post-traumatic seizures following severe head injury: implications for clinical trials of prophylaxis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 899–904.
- Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, Wilensky AJ, Holmes MD, Cohen W et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg* 1999; 91: 593–600.
- Manaka S. Cooperative prospective study on posttraumatic epilepsy: risk factors and the effect of prophylactic anticonvulsant. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992; 46: 311–5.
- Servit Z, Musil F. Prophylactic treatment of posttraumatic epilepsy: results of a long-term follow-up in Czechoslovakia. *Epilepsia* 1981; 22: 315–20.
- Dikmen SS, Machamer JE, Winn HR, Anderson GD, Temkin NR. Neuropsychological effects of valproate in traumatic brain injury: a randomized trial. *Neurology* 2000; 54: 895–902.
- Dikmen SS, Temkin NR, Miller B, Machamer J, Winn HR. Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of post-traumatic seizures. *JAMA* 1991; 265: 1271–7.
- Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD000173.
- Schierhout G, Roberts I. Prophylactic antiepileptic agents after head injury: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 108–12.
- Schmutzhard E. *Entzündliche Erkrankungen des Nervensystems*. Thieme, Stuttgart, New York, 2000.
- Trinka E. Presurgical evaluation in patients with inflammatory lesions: meningitis, encephalitis, and Rasmussen's syndrome. *Handbook of Clinical Neurophysiology* 2004; 3: 423–40.
- Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988; 38: 1407–10.
- Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS. Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Ann Neurol* 1987; 21: 22–31.
- Misra UK, Kalita J. Seizures in Japanese encephalitis. *J Neurol Sci* 2001; 190: 57–60.
- Solomon T, Dung NM, Kneen R, Thao IT, Gainsborough M, Nisalak A et al. Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. *Brain* 2002; 125: 1084–93.
- Deutschman CS, Haines SJ. Anticonvulsant prophylaxis in neurological surgery. *Neurosurgery* 1985; 17: 510–7.
- Nielsen H, Harmsen A, Gyldensted C. Cerebral abscess. A long-term follow-up. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 330–7.
- Koszewski W. Epilepsy following brain abscess. The evaluation of possible risk factors with emphasis on new concept of epileptic focus formation. *Acta Neurochir (Wien)* 1991; 113: 110–7.
- Szenasy J, Nagy A. Epilepsy and brain abscess. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1979; 20: 255–9.
- Stroobandt G, Zech F, Thauvoy C, Mathurin P, de Nijs C, Gilliard C. Treatment by aspiration of brain abscesses. *Acta Neurochir (Wien)* 1987; 85: 138–47.

36. Pellone M, Rubini L, Carteri A. Considerations on the results of surgical treatment of cerebral abscesses. *J Neurosurg Sci* 1975; 19: 152–8.
37. Monteiro L, Nunes B, Mendonca D, Lopes J. Spectrum of epilepsy in neurocysticercosis: a long-term follow-up of 143 patients. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 33–40.
38. Trinkka E, Dubeau F, Andermann F, Bastos A, Hui A, Li LM et al. Clinical findings, imaging characteristics and outcome in catastrophic post-encephalitic epilepsy. *Epileptic Disord* 2000; 2: 153–62.
39. Trinkka E, Dubeau F, Andermann F, Hui A, Bastos A, Li LM et al. Successful epilepsy surgery in catastrophic postencephalitic epilepsy. *Neurology* 2000; 54: 2170–3.
40. Nau R, Eiffert H. Modulation of release of proinflammatory bacterial compounds by antibacterials: potential impact on course of inflammation and outcome in sepsis and meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 95–110.
41. Nau R, Soto A, Bruck W. Apoptosis of neurons in the dentate gyrus in humans suffering from bacterial meningitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 265–74.
42. Nau R, Bruck W. Neuronal injury in bacterial meningitis: mechanisms and implications for therapy. *Trends Neurosci* 2002; 25: 38–45.
43. Nau R, Gerber J, Bunkowski S, Bruck W. Axonal injury, a neglected cause of CNS damage in bacterial meningitis. *Neurology* 2004; 62: 509–11.
44. Bien CG, Widman G, Urbach H, Sassen R, Kuczaty S, Wiestler OD et al. The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 2002; 125: 1751–9.
45. Bien CG, Schulze-Bonhage A, Deckert M, Urbach H, Helmstaedter C, Grunwald T et al. Limbic encephalitis not associated with neoplasm as a cause of temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2000; 55: 1823–8.
46. Korn-Lubetzki I, Bien CG, Bauer J, Gomori M, Wiendl H, Trajo L et al. Rasmussen encephalitis with active inflammation and delayed seizures onset. *Neurology* 2004; 62: 984–6.
47. Takeshita M, Kagawa M, Yato S, Izawa M, Onda H, Takakura K et al. Current treatment of brain abscess in patients with congenital cyanotic heart disease. *Neurosurgery* 1997; 41: 1270–8.
48. Tefuarani N, Vince JD. Purulent meningitis in children: outcome using a standard management regimen with chloramphenicol. *Ann Trop Paediatr* 1992; 12: 375–83.
49. Visani P, Schmutzhard E, Benke T. Neurologische und neuropsychologische Langzeitfolgen von Patienten nach Hirnabszess. 2004; in press.
50. Crawley J, Waruiru C, Mithwani S, Mwangi I, Watkins W, Ouma D et al. Effect of phenobarbital on seizure frequency and mortality in childhood cerebral malaria: a randomised, controlled intervention study. *Lancet* 2000; 355: 701–6.
51. White NJ, Looareesuwan S, Phillips RE, Chanthavanich P, Warrell DA. Single dose phenobarbitone prevents convulsions in cerebral malaria. *Lancet* 1988; 2: 64–6.
52. Davis LE, Baldwin NG. Brain Abscess. *Curr Treat Options Neurol* 1999; 1: 157–66.
53. Sakuma H, Fukumizu M, Kohyama J. [Efficacy of anticonvulsants on acute encephalitis with refractory, repetitive partial seizures (AERRPS)]. *No To Hattatsu* 2001; 33: 385–90.
54. Takusa Y, Hori D, Saito K, Kanai R, Sejima H, Kimura M et al. [A case of peculiar type of post-encephalitic/encephalopathic epilepsy: efficacy of bromide in the control of intractable seizures]. *No To Hattatsu* 2001; 33: 351–6.
55. Ferreira LS, Li LM, Zanardi VA, Guerreiro MM. Number and viability of parasite influence seizure frequency in children with neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 909–11.
56. Trinkka E. Epilepsy: comorbidity in the elderly. *Acta Neurol Scand Suppl* 2003; 180: 33–6.
57. Zartl, et al. Etiology of seizures/epilepsy in the elderly. 2004; unveröffentlicht.
58. Afsar N, Kaya D, Aktan S, Sykut-Bingol C. Stroke and status epilepticus: stroke type, type of status epilepticus, and prognosis. *Seizure* 2003; 12: 23–7.
59. Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in thrombotic stroke. *J Neurol* 1990; 237: 166–70.
60. Dhanuka AK, Misra UK, Kalita J. Seizures after stroke: a prospective clinical study. *Neurol India* 2001; 49: 33–6.
61. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28: 1590–4.
62. Arboix A, Comes E, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Balcells M. Prognostic value of very early seizures for in-hospital mortality in atherothrombotic infarction. *Eur Neurol* 2003; 50: 78–84.
63. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology* 2001; 57: 200–6.
64. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology* 2003; 60: 1441–6.
65. Devuyst G, Karapanayiotides T, Hottinger I, Van Melle G, Bogousslavsky J. Prodromal and early epileptic seizures in acute stroke: does higher serum cholesterol protect? *Neurology* 2003; 61: 249–52.
66. Broderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, Feinberg W, Feldmann E, Grotta J et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1999; 30: 905–15.
67. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R et al. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol* 2000; 57: 1617–22.
68. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996; 46: 350–5.
69. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1997; 315: 1582–7.
70. Rabinowicz AL, Ginsburg DL, DeGiorgio CM, Gott PS, Giannotta SL. Unruptured intracranial aneurysms: seizures and antiepileptic drug treatment following surgery. *J Neurosurg* 1991; 75: 371–3.
71. Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, Basham MC, Michael DB, Coplin WM. Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000; 55: 258–65.
72. Claassen J, Peery S, Kreiter KT, Hirsch LJ, Du EY, Connolly ES et al. Predictors and clinical impact of epilepsy after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2003; 60: 208–14.
73. Ferro JM, Canhao P, Stam J, Bousser MG, Barinagarrementeria F. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664–70.
74. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 1769–75.
75. Lamy C, Domingo V, Semah F, Arquizan C, Trystram D, Coste J et al. Early and late seizures after cryptogenic ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2003; 60: 400–4.
76. Silverman IE, Restrepo L, Mathews GC. Poststroke seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 195–201.
77. Davis F, Surawicz T, Barlas S, Propp J. Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS), Chicago, 1997.
78. Surawicz TS, Davis F, Freels S, Laws ER Jr, Menck HR. Brain tumor survival: results from the National Cancer Data Base. *J Neurooncol* 1998; 40: 151–60.
79. Posner JB. Management of brain metastases. *Rev Neurol (Paris)* 1992; 148: 477–87.
80. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8–31.

81. Moots PL, Maciunas RJ, Eisert DR, Parker RA, Laporte K, Abou-Khalil B. The course of seizure disorders in patients with malignant gliomas. *Arch Neurol* 1995; 52: 717–24.
82. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886–93.
83. North JB, Penhall RK, Hanieh A, Frewin DB, Taylor WB. Phenytoin and postoperative epilepsy. A double-blind study. *J Neurosurg* 1983; 58: 672–7.
84. Lee ST, Lui TN, Chang CN, Cheng WC, Wang DJ, Heimburger RF et al. Prophylactic anticonvulsants for prevention of immediate and early postcraniotomy seizures. *Surg Neurol* 1989; 31: 361–4.
85. Franceschetti S, Binelli S, Casazza M, Lodrini S, Panzica F, Pluchino F et al. Influence of surgery and antiepileptic drugs on seizures symptomatic of cerebral tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 1990; 103: 47–51.
86. Temkin NR. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 2001; 42: 515–24.
87. Foy PM, Chadwick DW, Rajgopalan N, Johnson AL, Shaw MD. Do prophylactic anticonvulsant drugs alter the pattern of seizures after craniotomy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 753–7.
88. Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, Brasher PM, Sutherland G, Stewart D et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumour. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 106–12.
89. Pohlmann-Eden B. Erster epileptischer Anfall im Erwachsenenalter – Überblick zu einem kontroversen Thema. *Akt Neurol* 2001; 28: 333–9.
90. Striano S, Striano P, Boccella P, Nocerino C, Bilo L. Tiagabine in glial tumors. *Epilepsy Res* 2002; 49: 81–5.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)