

Die Epilepsien

Grundlagen, Klinik, Behandlung

Herausgegeben von W. Fröscher und F. Vassella



Walter de Gruyter · Berlin · New York 1994

080974853
019692455

Prof. Dr. med. W. Fröscher
Psychiatrisches Landeskrankenhaus Weissenau
(Abteilung Psychiatrie I der Universität Ulm),
Neurologische Abteilung
D-88190 Ravensburg-Weissenau

Prof. Dr. med. F. Vassella
Abteilung für Kinderneurologie
Medizinische Univ.-Kinderklinik – Inselspital
CH-3010 Bern

Dieses Buch enthält 193 Abbildungen und 94 Tabellen

Die Deutsche Bibliothek – CIP Einheitsaufnahme

Die Epilepsien : Grundlagen, Klinik, Behandlung / hrsg. von
W. Fröscher und F. Vassella. Mit Beitr. von G. Bauer ... – Berlin ;
New York : de Gruyter, 1993
ISBN 3-11-012113-1
NE: Fröscher, Walter [Hrsg.]; Bauer, G.

Universitäts-
Bibliothek
München

94 94/6

© Copyright 1993 by Walter de Gruyter & Co.,
D-10785 Berlin

Dieses Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Der Verlag hat für die Wiedergabe aller in diesem Buch enthaltenen Informationen (Programme, Verfahren, Mengen, Dosierungen, Applikationen etc.) mit Autoren bzw. Herausgebern große Mühe darauf verwandt, diese Angaben genau entsprechend dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes abzudrucken. Trotz sorgfältiger Manuskriptherstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ganz ausgeschlossen

werden. Autoren bzw. Herausgeber und Verlag übernehmen infolgedessen keine Verantwortung und keine daraus folgende oder sonstige Haftung, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem Werk enthaltenen Informationen oder Teilen davon entsteht.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dergleichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, daß solche Namen ohne weiteres von jedermann benutzt werden dürfen. Vielmehr handelt es sich häufig um gesetzlich geschützte, eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht eigens als solche gekennzeichnet sind.

Satz und Druck: Arthur Collignon GmbH, Berlin – Buchbinderische Verarbeitung: Lüderitz & Bauer GmbH, Berlin – Umschlagentwurf: Rudolf Hübler, Berlin

Printed in Germany

Inhalt

1.	Meilensteine in der Geschichte der Epileptologie	1
	<i>K. Karbowski</i>	
1.1	Hippokratische Aera	1
1.2	Aretaeus und Galen	2
1.3	Mittelalter, Paracelsus	3
1.4	18. Jahrhundert, S. A. Tissot	4
1.5	Epileptologie in der 1. Hälfte des 19. Jahrhunderts	5
1.6	2. Hälfte des 19. Jahrhunderts, die Sternstunden der Epileptologie	7
1.7	20. Jahrhundert, Schlußbemerkungen	9
2.	Klassifikation der Anfälle und der Epilepsien	13
2.1	Definitionen	13
	<i>G. Rabending</i>	
2.1.1	Epilepsie	13
2.1.2	Monoepilepsie, Oligoepilepsie	13
2.1.3	Gelegenheitsanfälle, akute epileptische Anfälle (epileptische Reaktionen)	14
2.1.4	Chronische Epilepsien	14
2.1.5	Residualepilepsie	14
2.1.6	Prozeßepilepsie	14
2.1.7	Reflexepilepsie	14
2.1.8	Aktive Epilepsie	15
2.1.9	Latente Epilepsie	15
2.1.10	Maskierte Epilepsie	15
2.1.11	Epileptische Äquivalente	15
2.2	Klassifikation der Anfallstypen	16
	<i>G. Rabending</i>	
2.2.1	Revidierte Klassifikation der ILAE	16
2.2.2	Vergleiche zur deutschsprachigen Nomenklatur	20
2.3	Klassifikation der Epilepsien und der epileptischen Syndrome	21
	<i>M. Egli</i>	
2.3.1	Kriterien der Einteilung	21
2.3.2	Idiopathische Epilepsien und Syndrome	23
2.3.3	Symptomatische und kryptogene Epilepsien und Syndrome	24
2.3.4	Schlußbemerkung	27
2.4	Grundlagen für eine EEG-Klassifikation der Epilepsien	28
	<i>G. Dumermuth</i>	
2.4.1	Vorbemerkungen	28
2.4.2	Iktuale und interiktuale, subiktuale und subklinische epileptische EEG-Veränderungen	28

2.4.3	Epileptische EEG-Aktivität	29
2.4.4	Elektroklinische Syndrome	38
2.4.5	EEG-Klassifikation der Epilepsien	38
3.	Epidemiologie der Epilepsien	43
	<i>W. Greulich, U. Gerber</i>	
3.1	Einleitung	43
3.2	Inzidenz und Prävalenz der Epilepsien	44
3.2.1	Definition	44
3.2.2	Inzidenz	44
3.2.3	Prävalenz	45
3.2.4	Prävalenz der Epilepsien in den Entwicklungsländern	46
3.3	Häufigkeit epileptischer Anfälle bei speziellen Erkrankungen	51
3.4	Epidemiologie der Fieberkrämpfe	51
3.5	Mortalität	52
4.	Ätiologie der Anfälle und Epilepsien	57
	<i>G. Groß-Selbeck</i>	
4.1	Idiopathische und symptomatische Epilepsien	57
4.2	Genetische Disposition	58
4.2.1	Zwillingsuntersuchungen	58
4.2.2	Familienuntersuchungen	58
4.2.3	EEG-Untersuchungen	60
4.2.4	Erbgang	65
4.2.5	Genetische Beratung	68
4.3	Ursachen symptomatischer Epilepsien	72
4.3.1	Symptomatische Epilepsien im Kindesalter	72
4.3.2	Symptomatische Epilepsien der Erwachsenen	78
	<i>F.-L. Glötzner</i>	
5.	Pathogenese der Anfälle und Epilepsien	89
5.1	Neurophysiologische Grundlagen	89
	<i>E.-J. Speckmann, H. Straub</i>	
5.1.1	Tierexperimentelle Modelle	89
5.1.2	Epileptische Aktivität einzelner Neurone	93
5.1.3	Elementarprozesse der epilepsiespezifischen neuronalen Aktivität	94
5.1.4	Räumliche und zeitliche Ausdehnung epileptischer Aktivität	96
5.1.5	Entstehung epileptischer Entladungen in Abhängigkeit vom Erregungsniveau des Zentralnervensystems	102
5.2	Biochemische Grundlagen	104
	<i>L. S. Wolfe, N. M. van Gelder</i>	
5.2.1	Einleitung	104
5.2.2	Gamma-Aminobuttersäure und L-Glutamat	106
5.2.3	Biochemische Folgen von Anfällen	117

5.2.4	Mechanismen von anfallsbedingten neuronalen Schädigungen	119
5.2.5	„Frühe“ Gene (immediate early genes) und Anfälle	121
6.	Pathologisch-anatomische Befunde bei Epilepsien	127
	<i>F. Gullotta</i>	
6.1	Einleitung	127
6.2	Allgemeiner Teil	127
6.3	Spezieller Teil	131
6.3.1	Temporallappen und Ammonshornsklerose	131
6.3.2	Altersgebundene Anfälle (West-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom)	138
6.3.3	Myoklonus-Epilepsien	138
6.3.4	Iatrogene Schäden des ZNS	139
6.3.5	Tod im Anfall, Mors subita	141
7.	Klinik der epileptischen Anfälle und der Epilepsiesyndrome	145
7.1	Symptomatik der epileptischen Anfallsformen nach dem ILAE-Schema	145
7.1.1	Einfach fokale Anfälle	145
	<i>G. Bauer</i>	
7.1.2	Fokale Anfälle mit komplexer Symptomatik	152
	<i>G. Bauer</i>	
7.1.3	Generalisierte Anfälle	158
	<i>H. E. Boenigk</i>	
7.1.4	Nicht klassifizierbare epileptische Anfälle	168
	<i>H. M. Weinmann</i>	
7.2	Epilepsien und epileptische Syndrome	172
7.2.1	Lokalisationsbezogene Epilepsien	172
7.2.1.1	Benigne Epilepsie mit zentrottemporalen spikes	172
	<i>R. Kruse</i>	
7.2.1.2	Symptomatische Epilepsien des Frontal-, Temporal-, Parietal- und Okzipitallappens	177
	<i>H. G. Wieser, A. M. Siegel</i>	
7.2.2	Generalisierte Epilepsien	195
7.2.2.1	Idiopathische altersgebundene generalisierte Epilepsien	195
7.2.2.1.1	Benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe	195
	<i>H. M. Weinmann</i>	
7.2.2.1.2	Benigne idiopathische Neugeborenenkrämpfe	196
	<i>H. M. Weinmann</i>	
7.2.2.1.3	Benigne myoklonische Epilepsie des Kindesalters	197
	<i>A. von Moers, D. Scheffner</i>	
7.2.2.1.4	Epilepsie mit pyknoleptischen Absencen	198
	<i>A. von Moers, D. Scheffner</i>	
7.2.2.1.5	Juvenile Absence-Epilepsie	200
	<i>A. von Moers, D. Scheffner</i>	
7.2.2.1.6	Impulsiv-Petit mal-Epilepsie	202
	<i>A. von Moers, D. Scheffner</i>	

7.2.2.1.7	Aufwach-Grand mal-Epilepsie	204
	<i>A. von Moers, D. Scheffner</i>	
7.2.2.2	Generalisierte kryptogene oder symptomatische altersgebundene Epilepsien . . .	207
7.2.2.2.1	West-Syndrom	207
	<i>F. Hanefeld</i>	
7.2.2.2.2	Lennox-Gastaut-Syndrom	213
	<i>H. Schneble</i>	
7.2.2.2.3	Epilepsie mit myoklonisch-astatischen Anfällen des frühen Kindesalters	225
	<i>R. Degen</i>	
7.2.2.2.4	Epilepsie mit myoklonischen Absencen	230
	<i>R. Degen</i>	
7.2.2.3	Symptomatische Epilepsien	233
	<i>B. Schmitt, G. Jacobi</i>	
7.2.3	Epilepsien mit generalisierten und fokalen Anfällen	239
7.2.3.1	Neugeborenenkrämpfe	239
	<i>H. M. Weinmann</i>	
7.2.3.2	Schwere myoklonische Epilepsie des Kindesalters	248
	<i>Ch. Dravet, M. Bureau, N. Giraud, R. Guerrini</i>	
7.2.3.3	Epilepsie mit anhaltenden spike wave-Entladungen im Schlaf (ESES)	252
	<i>M. Bureau, C. Dravet, S. Cordova, C. A. Tassinari</i>	
7.2.3.4	Landau-Kleffner-Syndrom	256
	<i>Th. Deonna</i>	
7.2.4	Epilepsien und Syndrome ohne eindeutige generalisierte oder fokale Hinweise . .	260
	<i>E. Deisenhammer</i>	
7.2.5	Spezielle Syndrome	263
7.2.5.1	Gelegenheitsanfälle (einschl. Auslösefaktoren epileptischer Anfälle)	263
7.2.5.1.1	Kindesalter	263
	<i>F. Vassella</i>	
7.2.5.1.2	Gelegenheitsanfälle im Erwachsenenalter	267
	<i>W. Fröscher</i>	
7.2.5.2	Oligoepilepsie	270
	<i>M. Egli</i>	
7.2.5.3	Epilepsien mit spezieller Anfallsauslösung	270
	<i>M. Egli</i>	
7.2.5.4	Epilepsia partialis continua des Kindesalters	273
	<i>H. G. Wieser, M. Hajek</i>	
7.3	Status epilepticus und epileptische Dämmerzustände	280
	<i>G. Rabending</i>	
7.3.1	Definitionen, allgemeine Angaben	280
7.3.2	Generalisierte Status epileptici	281
7.3.3	Status fokaler Anfälle	287
7.3.4	Verwirrheitszustände mit periodischen lateralisierten epileptiformen Entladungen (PLED)	294
7.3.5	Sogenannter Pseudostatus epilepticus	294
7.4	Psychische Störungen	295
	<i>A. A. Möller, W. Mombour</i>	
7.4.1	Angaben zur Systematik und Häufigkeit	295

Inhalt	XIX	
7.4.2	Zuordnung zum Anfallsgeschehen	297
7.4.3	Zuordnung nach syndromalen und ätiologischen Gesichtspunkten	310
7.4.4	Suizide und Suizidversuche	318
7.5	Sexualität, Fortpflanzung, Schwangerschaft	326
	<i>W. Fröscher</i>	
7.5.1	Sexualität	326
7.5.2	Fertilität	328
7.5.3	Kontrazeption	329
7.5.4	Pubertät	329
7.5.5	Katameniale Epilepsie	330
7.5.6	Schwangerschaft	330
7.6	Epilepsie und Schlaf	341
	<i>F. Vassella, W. Fröscher</i>	
7.6.1	Einleitung, allgemeine Angaben	341
7.6.2	Altersgebundene Epilepsien	342
7.6.3	Nicht altersgebundene epileptische Anfälle im Schlaf	344
7.6.4	Epilepsie und Schlaf-Übergangsstadien	345
7.6.5	Schlafarchitektur und Morphologie der epilepsietypischen Potentiale im Schlaf	346
7.6.6	Schlaf und Schlafentzug in der Epilepsiediagnostik	348
7.6.7	Antiepileptika und Schlaf	350
8.	Diagnostik	353
8.1	Allgemeine Abklärung bei Verdacht auf Epilepsie	353
	<i>H. Klepel</i>	
8.2	Anamnese und klinischer Befund	354
	<i>H. Klepel</i>	
8.2.1	Anamnese	354
8.2.2	Klinischer Befund	358
8.3	Neurophysiologische Untersuchungen und Sonographie	360
8.3.1	EEG (einschl. Provokationsmethoden, Video-SDA, Langzeit-EEG und spezieller Ableitungen)	360
	<i>G. Dumermuth</i>	
8.3.1.1	Vorbemerkung	360
8.3.1.2	Methodik und Technik der EEG-Untersuchung	361
8.3.1.3	Konventionelle Auswertung des EEG in der Epilepsiediagnostik	369
8.3.1.4	Analyse und Quantifizierung des EEG	374
8.3.1.5	Artefakte	377
8.3.1.6	Aktivierungsverfahren	379
8.3.1.7	Ambulante Langzeit-EEG-Registrierung	381
8.3.1.8	Videoaufzeichnung von Anfällen und EEG	387
8.3.2	Magnetoenzephalographie	393
	<i>J. Vieth</i>	
8.3.3	Evozierte Potentiale (EP)	396
	<i>J. Rothmeier</i>	
8.3.4	Zerebrale Sonographie	399
	<i>H. Bode</i>	

XX	Inhalt
8.4	Röntgen und andere bildgebende Verfahren 402 <i>D.-K. Böker, L. Solymosi</i>
8.4.1	Röntgennativaufnahmen 403
8.4.2	Zerebrale Angiographie 407
8.4.3	Computertomographie 409
8.4.4	Magnetresonanztomographie 426
8.4.5	Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) 430
8.4.6	Positronen-Emissions-Tomographie (PET) 435
8.5	Laboruntersuchungen 437
8.5.1	Routinelaboruntersuchungen 437 <i>H. Fichsel</i>
8.5.2	Spezielle Laboruntersuchungen zur Anfallsdiagnostik: CPK, Prolaktin 439 <i>H. Fichsel</i>
8.5.3	Gezielte Abklärungen für Stoffwechseldefekte 440 <i>F. Vassella</i>
8.6	Psychologische Abklärung 447
8.6.1	Psychiatrisch-psychologische Abklärung im Kindesalter 447 <i>J. Martinius</i>
8.6.2	Psychologische Abklärung im Erwachsenenalter 452 <i>M. Regard, Th. Landis</i>
8.7	Präoperative Diagnostik 459 <i>H. G. Wieser</i>
8.7.1	Selektionskriterien 459
8.7.2	Das diagnostische Armamentarium 460
8.8	Computergestützte Diagnostik 466 <i>D. Graf v. Keyserlingk</i>
8.9	Methoden zur Messung von Antiepileptika in Körperflüssigkeiten 471 <i>B. Rambeck</i>
9.	Differentialdiagnose 475
9.1	Besondere Manifestationen epileptischer Anfälle 475 <i>R. Degen</i>
9.1.1	Schmerz 475
9.1.2	Autonome (vegetative) Symptome 477
9.1.3	Angst 478
9.1.4	Aggression 479
9.1.5	Lachen 480
9.1.6	Nystagmus 481
9.1.7	Halluzinationen 481
9.1.8	Andere isolierte Auren 482
9.2	Nichtepileptische Anfälle 486 <i>Ch. W. Hess</i>
9.2.1	Begriffsbestimmung und grundsätzliche Anmerkungen zur Anamnese 486
9.2.2	Synkopale Bewußtseinsstörungen 488

Inhalt		XXI
9.2.3	Sturzattacken	492
9.2.4	Nichtepileptische absencenartige Bewußtseinsstörung ohne Sturz	493
9.2.5	Apparative Diagnostik	494
9.3	Psychogene Anfälle <i>F. Rabe</i>	496
9.4	Affektkrämpfe des Kindes <i>F. Vassella</i>	500
9.5	Bewußtseinsstörungen im Zusammenhang mit Migräneanfällen <i>Ch. W. Hess</i>	502
9.6	Paroxysmale Choreoathetosen <i>F. Vassella</i>	506
9.7	Hypererekplexie <i>F. Vassella</i>	508
10.	Therapie, Prophylaxe	511
10.1	Indikationen zur Behandlung <i>W. Fröscher</i>	511
10.1.1	Gelegenheitsanfälle	511
10.1.2	Oligoepilepsien	512
10.1.3	Chronische Epilepsie	513
10.1.4	Latente und maskierte Epilepsie	514
10.1.5	Prophylaktische Antiepileptikagabe <i>F. L. Glötzner</i>	516
10.2	Klinische Pharmakologie der Antiepileptika <i>B. F. C. Bourgeois</i>	519
10.2.1	Klassifizierung in Antiepileptika 1. und 2. Ordnung	519
10.2.2	Antiepileptika 1. Ordnung	519
10.2.3	Antiepileptika 2. Ordnung	530
10.2.4	Neue Antiepileptika <i>H. Meinardi, R. J. Porter</i>	535
10.2.5	Interaktionen <i>G. Krämer</i>	545
10.3	Auswahl der Antiepileptika	552
10.3.1	Allgemeine Angaben <i>W. Fröscher</i>	552
10.3.2	Kindes- und Jugendalter <i>H. Fichsel</i>	552
10.3.3	Jugend- und Erwachsenenalter <i>W. Fröscher</i>	566
10.3.4	Status epilepticus <i>W. Fröscher</i>	574
10.3.5	Antiepileptika in der Schwangerschaft, Mißbildungen, Wachstums- und Entwicklungsstörungen <i>W. Fröscher</i>	586

10.4	Spezielle Behandlungsprobleme	596
10.4.1	Fieberkrämpfe <i>J. Penzien, F. Vassella</i>	596
10.4.2	Eklamptische Anfälle <i>J. Penzien, F. Vassella</i>	599
10.4.3	Interkurrente Erkrankungen und Operationen bei Epilepsiepatienten <i>E. Stenzel</i>	600
10.4.4	Anfallssteigernde Medikamente <i>W. Fröscher</i>	603
10.5	Behandlung psychischer Störungen <i>A. A. Möller, W. Mombour, W. Zieglgänsberger</i>	607
10.6	Klinisch-psychologische Verfahren <i>B. Rockstroh</i>	612
10.7	Operative Therapie <i>A. M. Siegel, H. G. Wieser</i>	615
10.7.1	Kausale resektive Epilepsiechirurgie	616
10.7.2	Palliative Operationen	620
10.8	Weitere Therapiemaßnahmen, Lebensführung <i>W. Fröscher</i>	628
10.8.1	Psychotherapie	628
10.8.2	Zerebelläre Stimulation	629
10.8.3	Stimulation des N. vagus	629
10.8.4	Diät	629
10.8.5	Außenseitermethoden	629
10.8.6	Lebensführung	630
10.9	Allgemeine Behandlungsrichtlinien <i>W. Fröscher</i>	633
10.9.1	Diagnostische Gesichtspunkte	633
10.9.2	Therapieziel	634
10.9.3	Gespräch mit Patienten und Bezugspersonen	634
10.9.4	Einstellung auf ein Antiepileptikum	634
10.9.5	Beurteilung des Therapieerfolges und Dokumentation	635
10.9.6	Wechsel des Antiepileptikums	635
10.9.7	Therapieresistenz, Therapieverzicht	635
10.9.8	Compliance	636
10.9.9	Vorgehen während und nach einem Anfall	636
10.10	EEG in der Therapieführung <i>R. Spatz</i>	637
10.10.1	Zeitgitter der EEG-Kontrollen	637
10.10.2	Stellenwert des mobilen Langzeit-EEG in der Therapieführung	638
10.10.3	Beitrag des EEG zur Auswahl des Antikonvulsivums	639
10.10.4	EEG als Indikator für Überdosierungen und Intoxikationen	639
10.10.5	EEG und Verlaufsprognose der Epilepsien	640
10.10.6	Aussagekraft des EEG zur Dauer und zur Beendigung der antikonvulsiven Therapie	641

10.11	Antiepileptikaspiegel in der Therapieführung	643
	<i>W. Fröscher</i>	
10.11.1	Aussagen und Untersuchungen zur klinischen Relevanz der Serumspiegelbestimmung	643
10.11.2	Voraussetzungen zur Anwendung der Serumspiegelbestimmung der Antiepileptika	644
10.11.3	Indikationen zur Serumspiegelbestimmung	645
10.11.4	Messung des freien (nicht eiweißgebundenen) Anteils der Antiepileptika	647
10.11.5	Grenzen und Gefahren der Serumspiegeluntersuchung	648
10.12	Therapiebeendigung	649
	<i>E. Stenzel</i>	
10.12.1	Art der Epilepsie	649
10.12.2	Dauer der Anfallsfreiheit unter Medikamenten	650
10.12.3	Epilepsieverlauf	650
10.12.4	EEG-Verlauf	650
10.12.5	Strategie der Therapiebeendigung	650
10.12.6	Rezidivprognose	651
10.12.7	Psychosoziale Aspekte	651
10.13	Pharmakoresistenz, Therapieresistenz (Ursachen)	652
	<i>G. Scollo-Lavizzari</i>	
10.13.1	Begriffsbestimmung	652
10.13.2	Ursachen der Therapieresistenz	653
10.13.3	Prognostische Kriterien	654
10.13.4	Therapeutische Strategien bei Pharmakoresistenz	655
10.14	Rehabilitation, Heilverfahren und Kuren	656
	<i>C. G. Lipinski</i>	
10.14.1	Voraussetzung zur Rehabilitation	656
10.14.2	Berufliche Rehabilitation	656
10.14.3	Kuren und Heilverfahren	658
10.15	Nebenwirkungen der Antiepileptika	660
	<i>K.-H. Krause</i>	
10.15.1	Nebenwirkungen bestimmter Antiepileptika	661
10.15.1.1	Antiepileptika 1. Ordnung	661
10.15.1.2	Antiepileptika 2. Ordnung	669
10.15.2	Nebenwirkungen an bestimmten Organen	672
10.15.2.1	Nervensystem	672
10.15.2.2	Blutbildung	674
10.15.2.3	Gastrointestinaltrakt, Leber	675
10.15.2.4	Haut	676
10.15.2.5	Bindegewebe	677
10.15.2.6	Knochen	679
10.15.2.7	Zähne	680
10.15.2.8	Muskeln	680
10.15.2.9	Sonstige Organe	681
10.15.2.10	Endokrine und neuroendokrine Veränderungen	682
10.15.2.11	Stoffwechsel	684
10.15.2.12	Kanzerogenität	688
10.15.2.13	Mutagenität	688

11.	Prognose	699
	<i>E. Rodin</i>	
11.1	Einleitung	699
11.2	Neugeborenenkrämpfe	700
11.3	Infantile Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe, Hypsarrhythmie	700
11.4	Fieberkrämpfe	701
11.5	Andere Krampfanfälle während des ersten Lebensjahres	701
11.6	Petit mal-Absencen	702
11.7	Partielle Anfälle im Kindesalter	702
11.8	Zusätzliche allgemeine Betrachtungen	703
11.9	Absetzen von Antikonvulsiva	704
11.10	Weitere Bemerkungen zu Anfällen bei Erwachsenen	705
11.11	Prognose für das Berufsleben	706
11.12	Mortalität und plötzlicher, unerwarteter Tod	707
11.13	Schlußfolgerungen	707
12.	Soziale Fragen	711
12.1	Familie, Ehe	711
	<i>C. G. Lipinski</i>	
12.1.1	Ehe und Partnerschaft	711
12.1.2	Familie und anfallskrankes Kind	711
12.2	Kindergarten	712
	<i>C. G. Lipinski</i>	
12.2.1	Regelkindergarten	712
12.2.2	Sonderkindergarten	712
12.2.3	Schulkindergarten, Vorschule	712
12.3	Schulerziehung	713
	<i>C. G. Lipinski</i>	
12.3.1	Fragen der Einschulung	713
12.3.2	Probleme während der Schulzeit	713
12.4	Berufsvorbereitung, Berufsfindung, Berufsausbildung	715
	<i>C. G. Lipinski</i>	
12.5	Wehrdienst	718
	<i>C. G. Lipinski</i>	
12.6	Sport	719
	<i>H. Klepel</i>	
12.6.1	Sport und Unfallrisiko	719
12.6.2	Wassersport, eine besondere Gefahrensituation	720
12.6.3	Anfallsauslösung durch Sport	720
12.6.4	Schul- und Freizeitsport	720
12.7	Invalidity	722
	<i>H. Penin</i>	
12.7.1	Begriffsbestimmung, Statistik, Rentenzugang	722
12.7.2	Beurteilung der Berufs- und Erwerbsfähigkeit	722
12.7.3	Berufs- und Erwerbsunfähigkeit bei Rentenbewerbern mit Epilepsie	722

Inhalt	XXV
12.7.4	Invalidisierungsgründe 724
12.7.5	Vermeidung von Frühinvalidität 725
12.8	Heimunterbringung 727 <i>C. G. Lipinski</i>
12.8.1	Teilzeit-Unterbringung 727
12.8.2	Langzeit-Unterbringung 727
12.8.3	Kurzzeit-Unterbringung 727
12.9	Versicherungen 728 <i>C. G. Lipinski</i>
12.9.1	Private Krankenversicherung 728
12.9.2	Private Unfallversicherung 728
12.9.3	Lebensversicherungen 728
12.9.4	Kraftfahrzeugversicherung 729
12.10	Kraftfahrzeugtauglichkeit 729 <i>H. Penin</i>
12.10.1	Anspruch auf Führerschein 729
12.10.2	Statistik 729
12.10.3	Bewertung der Fahrtauglichkeit 730
12.10.4	Zulassung zum Straßenverkehr 732
12.11	Selbsthilfegruppen 734 <i>C. G. Lipinski</i>
12.12	Hilfen des Gesetzgebers 735
12.12.1	Deutschland 735 <i>C. G. Lipinski</i>
12.12.2	Österreich 736 <i>M. Graf</i>
12.12.3	Schweiz 738 <i>V. Köppel-Köppel</i>
12.13	Selbsthilfegruppen für Patienten mit Epilepsie aus der Sicht der Selbsthilfegruppen 741
12.13.1	In Deutschland 741 <i>U. Schuster, J. Spiller</i>
12.13.2	In Österreich 741 <i>A. Pucher, U. Pucher</i>
12.13.3	In der Schweiz 742 <i>V. Köppel-Köppel</i>
13.	Impfungen, Reisen 745 <i>F. Vassella</i>
14.	Forensisch-psychiatrische Fragen 751 <i>K. Foerster</i>
14.1	Strafrechtliche Fragen 751
14.2	Zivilrechtliche Fragen 754
15.	Computergestützte Dokumentation 755 <i>G. Rabending</i>

Anhang

I.	Substanznamen (Freiname, generic name) der Antiepileptika und international gebräuchliche Abkürzungen	759
	<i>W. Fröscher</i>	
II.	Antiepileptika in Deutschland, Österreich und der Schweiz (tabellarische Übersicht)	761
	<i>H. Baumbauer</i>	
III.	Kontaktadressen der Selbsthilfegruppen in Deutschland, Österreich und der Schweiz	769
Register	775

10.15 Nebenwirkungen der Antiepileptika

K.-H. Krause

Mehrere Formen von Nebenwirkungen sind voneinander abzugrenzen. Leicht zu diagnostizieren sind in der Regel die *Hypersensitivitätsreaktionen* bzw. *Idiosynkrasien*, etwa in Form von Dermatosen, Hepatitiden, Agranulozytosen oder Lymphadenopathien, die auf einer klinisch signifikanten Antigen-Antikörper-Reaktion beruhen und sich meist akut in der Anfangsphase der Medikation manifestieren. Sie zählen zu den individuellen Medikamenteneffekten. Unter Idiosynkrasien im engeren Sinn werden vielfach

ausschließlich Reaktionen verstanden, die durch selten auftretende definierte Anomalien einzelner Gene gekennzeichnet sind. Ein Beispiel für eine Idiosynkrasie gemäß dieser restriktiven Definition ist die autosomal vererbte Störung der Hydroxylierung von Phenytoin. Nebenwirkungen, die durch das Vorliegen einer zusätzlichen Krankheit unter Einnahme von Antiepileptika bedingt sind, rechnen ebenfalls zu den individuellen Reaktionen. Im Gegensatz zu den seltenen individuellen Effekten, die meist dosisunabhän-

gig und teilweise irreversibel sind, zeichnen sich generelle Nebenwirkungen dadurch aus, daß sie bei einem größeren Teil der Patienten auftreten und meist dosisabhängig und reversibel sind. Zu den generellen Nebenwirkungen gehören somit einerseits die Erscheinungen bei Überdosierung oder bei Interaktionen aufgrund gleichzeitiger Verabreichung mehrerer Medikamente, deren freie Plasmaspiegel dann in den toxischen Bereich kommen können, andererseits Effekte, die bei therapeutischen Dosen auftreten, wenn das Medikament über lange Zeit verabreicht wird. Unter praktischen Gesichtspunkten erscheint es darüber hinaus wesentlich, zwischen akuter und chronischer Toxizität zu unterscheiden.

Phenytoin dürfte aufgrund des jahrzehntelangen Gebrauchs als insgesamt – speziell auch in Monotherapie – am häufigsten eingesetztes Antiepileptikum der ersten Wahl am besten hinsichtlich seiner Nebenwirkungen erforscht sein, so daß die Besprechung der Toxizität dieses Wirkstoffs einen breiten Raum einnehmen wird. Nach der Beschreibung der Nebenwirkungen weiterer Antiepileptika sollen dann in einer Gesamtschau die möglichen Einflüsse auf die einzelnen Organsysteme dargestellt werden. Generell werden nach neueren vergleichenden Untersuchungen die höchsten Nebenwirkungsraten für Phenytoin angenommen, gefolgt von Phenytoin, Carbamazepin und Valproat.

10.15.1 Nebenwirkungen bestimmter Antiepileptika

10.15.1.1 Antiepileptika 1. Ordnung

10.15.1.1.1 Phenytoin

Akute Toxizität

Nervensystem: Zerebelläre Störungen mit histologisch nachgewiesenem Untergang von Purkinje-Zellen wurden bei Epilepsiepatienten bereits lange vor der Einführung von Phenytoin in die Anfallsbehandlung gesehen. Andererseits ist unbestritten, daß die bei Phenytoin-Intoxikation auftretenden Kleinhirnsymptome persistieren

können. Als zusätzliche Faktoren, die zu dauernder Kleinhirnschädigung führen, wurde dabei ein Status epilepticus, eine zerebrale Hypoxie, eine Enzephalitis, eine Demenz oder eine mit Elektroschock behandelte epileptische Psychose angesehen [235]. Es wird daher heute die Ansicht vertreten, daß Phenytoin in der Regel nur in Kombination mit weiteren Faktoren für die Entstehung von zerebellären Schäden verantwortlich gemacht werden kann. Abgehoben wird in diesem Zusammenhang speziell auch auf die Zahl der erlittenen Anfälle. Zu beachten ist eine erhebliche interindividuelle Variation bei der Ausprägung der klinischen Symptome, so daß Nystagmus und Doppelbilder im Einzelfall trotz vorhandener Kleinhirnschädigung fehlen können. Das Auftreten von Ataxie bei Patienten unter Phenytoin legt in jedem Fall den Verdacht auf eine toxische Wirkung nahe, wobei im Einzelfall auch andere Ursachen einer Kleinhirnschädigung (Tumor, Metastasen) auszuschließen sind. Die Einordnung zerebellärer Störungen ausschließlich als Zeichen einer akuten Toxizität erscheint problematisch, da auch bei chronischer Einnahme von Antiepileptika ohne Änderung der Medikation Ataxien beobachtet wurden, die sich dann bei Dosisreduktion besserten, aber selten vollständig verschwanden [191]. Eine exakte Zuordnung ataktischer Symptome zu bestimmten Plasmaspiegeln des Phenytoins scheidet aufgrund erheblicher interindividueller Unterschiede, wobei davon auszugehen ist, daß bei Spiegeln unter 20 µg/ml nur in Ausnahmefällen ataktische Symptome zu erwarten sind. Einen positiven Effekt von Thiamin auf die zerebelläre Ataxie teilten Botez et al. mit [33].

Extrapiramidale Störungen: Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen sind unter Phenytoin reversible Dyskinesien beschrieben, die Gesicht, Extremitäten und Rumpf betreffen können und klinisch nicht von entsprechenden Neuroleptika-Nebenwirkungen unterscheidbar sind [61]. Die Mehrzahl der Patienten stand unter Kombinationsbehandlung. Bei vielen Anfallskranken manifestierten sich die Bewegungsstörungen kurz nach Beginn der Phenytoin-Medikation, nach einer Erhöhung der Dosis oder bei

zusätzlicher Gabe weiterer Antiepileptika. Manche, aber keineswegs alle Patienten mit dieser Nebenwirkung wiesen hohe Plasmaspiegel auf. Die Dyskinesien dauerten Stunden bis Monate, verschwanden zum Teil spontan, zum Teil nach Reduktion oder Absetzen des Phenytoin. Besserungen nach oraler oder intravenöser Applikation von Diazepam wurden beobachtet. Häufig wurden vorbestehende zerebrale Schädigungen, gelegentlich auch speziell in den Basalganglien lokalisierte Läsionen, beschrieben [61].

Exazerbation der Epilepsie: Eine praktisch sehr wichtige, wenn auch seltene mögliche Folge einer akuten Phenytoin-Intoxikation ist die Exazerbation des Anfallsleidens mit Zunahme der Anfallsfrequenz bis hin zum Auftreten eines Status epilepticus [272]. In diesen Fällen führt die Korrektur der toxischen Serumwerte durch Reduktion der Phenytoin-Dosis zur Abnahme der Anfallsfrequenz.

Psychische Störungen: Bei akuter Phenytoin-Intoxikation sind mentale Störungen wie Psychose oder Enzephalopathie mit Merkfähigkeits- und Konzentrationsstörungen sowie Benommenheit und Somnolenz bis hin zu schwereren Bewußtseinsstörungen und selten sogar Koma beschrieben, wobei bei gleichzeitigem Vorliegen zerebellärer Störungen die Diagnose ohne größere Probleme gestellt werden kann [236]. Dosisreduktion oder Absetzen von Phenytoin beseitigt die Symptome, die durchaus auch bei Patienten auftreten können, die irgendwann im Rahmen einer Langzeitbehandlung vorübergehend im toxischen Bereich liegende Serumspiegel aufweisen.

Hypersensitivitätsreaktionen: Diese seltenen allergischen Reaktionen treten in den ersten Tagen und Wochen einer Behandlung mit Phenytoin, ausnahmsweise auch in den ersten Monaten auf. Am häufigsten kommt es zu Hautveränderungen, weiterhin zu Blutbildveränderungen (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphozytose mit atypischen Lymphozyten, Eosinophilie), Fieber, Hepatitis, lymphatischer Hyperplasie, Serumkrankheit, Lupus erythematodes, Albuminurie und Nierenversagen [103].

Die Hautveränderungen bestehen in makulopapulären, morbilliformen oder scharlacharti-

gen Exanthemen, wobei über die Hälfte der betroffenen Patienten Fieber aufweist. Exfoliative Dermatitis als schwere Hautveränderung wird seltener beobachtet. Die Hauterscheinungen können begleitet sein von Hepatitis, Hepatosplenomegalie, Juckreiz, Fieber, Myalgien, Eosinophilie und Lymphadenopathie. Ebenfalls selten sind das Stevens-Johnson-Syndrom mit Erythema exsudativum multiforme, fakultativ begleitet von Konjunktivitis, Iritis, Keratitis, Stomatitis, Vulvitis, Fieber und Arthralgien, sowie die toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) mit potentiell tödlichem Ausgang [238]; beim Auftreten solcher Hautveränderungen muß die Phenytoin-Gabe sofort beendet werden. Hinsichtlich der möglichen Einflüsse auf das hämatopoetische System ist das Auftreten einer aplastischen Anämie, einer Thrombozytopenie oder einer Agranulozytose äußerst selten [209]; von 11 in den USA beschriebenen Fällen mit Agranulozytose endete einer letal. Eine leichtere vorübergehende Leukopenie in den ersten Monaten der Behandlung ist dagegen häufiger. Hepatitis unter Phenytoin in Monotherapie wurde bei 32 Patienten mitgeteilt [127], wobei in der Mehrzahl der Fälle die Erkrankung innerhalb der ersten fünf Wochen nach Therapiebeginn auftrat und verbunden war mit einem Exanthem, Fieber, Lymphadenopathie, Eosinophilie und Juckreiz. Eine überwiegend zervikale Lymphadenopathie ohne Kombination mit Hepatitis in den ersten vier Monaten der Therapie ist gewöhnlich benigne und bildet sich innerhalb von zwei Wochen nach Absetzen des Phenytoin zurück [231]. Es existieren zwar Mitteilungen über maligne Lymphome unter Langzeittherapie mit Phenytoin nach zwei bis 28 Jahren, der Zusammenhang mit der Phenytoin-Gabe gilt aber nicht als erwiesen [236]. Das Auftreten eines reversiblen systemischen Lupus erythematodes wurde unter Phenytoin und anderen Antiepileptika mitgeteilt, wobei der Kausalzusammenhang ebenso zweifelhaft ist wie bei gelegentlich beobachteten Dermatomyositiden, Sklerodermie und myasthenischem Syndrom [220]. Humorale und zelluläre Immunantworten können prinzipiell durch Phenytoin beeinträchtigt sein, wobei am häufigsten eine IgA-Vermin-derung mitgeteilt wurde [2, 257].

Chronische Toxizität

Die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Toxizität des Phenytoins ist keineswegs in jedem Fall eindeutig zu treffen, wie oben etwa bei den zerebellären Störungen ausgeführt wurde. Insbesondere gilt aber für die psychischen Symptome, daß kognitive Störungen oder Verhaltensauffälligkeiten nicht nur als Zeichen einer akuten Toxizität auftreten können. Psychometrische Untersuchungen bei Normalpersonen, chronisch behandelten Anfallskranken und neudiagnostizierten Epileptikern erbrachten Hinweise darauf, daß durch Phenytoin auch in therapeutischen Dosen Gedächtnis, Konzentration und Reaktionsfähigkeit in Abhängigkeit von den Serumspiegeln beeinträchtigt sein könnten [60, 268]. Im Rahmen der Heidelberger Antiepileptika-Studie durchgeführte Untersuchungen der Konzentrationsleistung zeigten aber bei den mit Phenytoin monotherapierten 20–40jährigen Patienten im Mittel keine Erniedrigung im Aufmerksamkeits-Belastungstest [142].

Polyneuropathie: Eine reversible Verlangsamung von Nervenleitgeschwindigkeiten peripherer Nerven im Rahmen einer akuten Phenytoin-Intoxikation ist gesichert [247]. Hinsichtlich einer durch Phenytoin induzierten Polyneuropathie bei Langzeiteinnahme ist die Diskussion kontrovers; zu dieser Frage durchgeführte Studien erbrachten unterschiedliche Resultate mit einer Häufigkeit elektrophysiologisch faßbarer Anomalien zwischen 0% und 89% [142]. Im Rahmen der Heidelberger Antiepileptika-Studie konnte eine leichte generelle Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeiten unter Antiepileptika bestätigt werden, wobei aber kein spezieller Einfluß von Phenytoin nachweisbar war [143], so daß der Begriff der „Hydantoin-Polyneuropathie“ sehr fragwürdig erscheint. In den weitaus meisten Fällen mit Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit handelt es sich lediglich um neurophysiologische Auffälligkeiten ohne subjektive Beschwerden oder objektiven klinischen Befund (Reflexauffälligkeiten, sensible Defizite) [145].

Gingivahyperplasie und Veränderungen des Gesichtes: Die Gingivahyperplasie ist die zuerst

bekannt gewordene chronische Nebenwirkung bei Phenytoin-Gabe. Die Literaturangaben zur Häufigkeit der Gingivahyperplasie bei mit Phenytoin behandelten Anfallskranken schwanken zwischen 10% bei präpubertären Kindern [177] und 50% bei jungen hochdosiert behandelten institutionalisierten Patienten mit schlechter oraler Hygiene [9]. Einen Wert von etwa einem Drittel aller mit Phenytoin behandelten Patienten nehmen Houck et al. [117] an. Bei der Heidelberger Antiepileptika-Studie wurde eine Inzidenz von 34,5% der männlichen und 40,6% der weiblichen Anfallskranken im Alter von 20–40 Jahren gefunden [142]. Nach Beendigung der Phenytoin-Therapie bilden sich die Zahnfleischveränderungen innerhalb von drei bis sechs Monaten zurück [220]. Als weiterer Effekt auf bindegewebige Strukturen wurden Vergrößerungen der Gesichtszüge mit Vergrößerung von Lippen und Nase aufgrund einer Verdickung des subkutanen Gewebes als Folge chronischer Phenytoin-Medikation in Kombination mit anderen Antiepileptika mitgeteilt [279].

Osteopathie: Eine spezielle Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch Phenytoin scheint nach den bisherigen Untersuchungen nicht vorzuliegen, so daß auf Kapitel 10.15.2.6 verwiesen wird.

Einfluß auf Folsäure und andere Vitamine: Auch mögliche Einflüsse auf den Vitaminstatus sind nicht exklusiv auf Phenytoin beschränkt; prinzipiell scheinen alle Antiepileptika mit enzym-induzierter Potenz hier ähnlich zu wirken, so daß eine zusammenfassende Besprechung in Kapitel 10.15.2.1.1 erfolgen soll.

Einflüsse auf andere laborchemische Parameter: Das gleiche gilt für Einflüsse auf weitere laborchemische Parameter wie Leber- und Nierenwerte, Harnsäure, Immunglobuline, Schilddrüsen- und Sexualhormone, Insulin und Blutbild. Hier sei auf entsprechende Abschnitte von Kap. 10.15.2 verwiesen.

Mutagenität: Mögliche mutagene Einflüsse werden in Kapitel 10.15.2.13 besprochen. Die höhere Rate von Malformationen bei Kindern epi-

leptischer Mütter ist kein spezifisches Problem der Therapie mit Phenytoin (siehe hierzu Kapitel 10.3.5).

10.15.1.1.2 Carbamazepin

Nachdem Carbamazepin als Mittel der ersten Wahl bei symptomatischen Epilepsien vielerorts inzwischen dem Phenytoin vorgezogen wird und somit insgesamt in den letzten Jahren wohl weltweit das am häufigsten eingesetzte Antiepileptikum sein dürfte, erscheint die Betrachtung möglicher Nebenwirkungen von besonderem Interesse. Generell wird Carbamazepin dem Phenytoin unter anderem wegen der geringeren Toxizität, speziell im Hinblick auf zerebelläre Störungen und Gingivahyperplasie, vorgezogen. Gleichwohl werden Nebenwirkungen unter Carbamazepin in einer Häufigkeit von einem Drittel bis zur Hälfte der Behandelten beschrieben, wobei ein Absetzen des Präparates wegen der Nebenwirkungen nur in 5% erforderlich war [109, 133].

Akute Toxizität

Die häufigsten am Nervensystem beschriebenen akuten Nebenwirkungen von Carbamazepin sind Kopfschmerzen, Übelkeit, Benommenheit und Doppeltsehen. Diese sind dosisabhängig und reversibel. Oftmals treten sie in der Anfangsphase der Therapie auf, wobei sich meist rasch eine Toleranz entwickelt, die nach vorübergehender Dosisreduktion eine Fortführung der Therapie ermöglicht. Gerade bei ambulant auf Carbamazepin einzustellenden Patienten sollte daher eine langsame Dosissteigerung auf eine mittlere Dosierung von ca. 600 mg (in Abhängigkeit vom Körpergewicht) in etwa zwei Wochen erfolgen; um Spitzen der Plasmaspiegel zu vermeiden, ist Retard-Präparaten generell der Vorzug zu geben. Bei älteren Patienten ist eher mit Nebenwirkungen auf neurologischem Gebiet zu rechnen als bei jüngeren, ebenso bei Patienten, die unter einer Polytherapie mit Antiepileptika stehen [236]. Wie beim Phenytoin wurde auch unter Carbamazepin bei Intoxikationen eine Exazerbation von Anfällen beobachtet [140].

Einflüsse des Carbamazepin auf das EEG im Sinne einer Verlangsamung der Alpha-Aktivität in einer Zunahme der Teta- und Delta-Aktivität sind bekannt [23].

Gastrointestinale Beschwerden in Form von Erbrechen, Übelkeit und Durchfall liegen anteilmäßig bei 6,5% aller unter Carbamazepin beschriebenen Nebenwirkungen [248]. Ein Verdachtsfall mit Pankreatitis wurde mitgeteilt [255], einer mit akuter Cholangitis [154].

Hypersensitivitätsreaktionen: Eine Hepatitis ist eine seltene Nebenwirkung unter Carbamazepin; in seiner Zusammenstellung von durch Antiepileptika verursachten Hepatitiden beschrieb Jeavons 18 Fälle unter Carbamazepin, davon 12 mit Monotherapie. Bei 14 der 18 Patienten waren die Symptome innerhalb des ersten Monats nach Therapiebeginn aufgetreten; 5 Patienten starben [127]. Die Hepatitis ist meist verbunden mit Fieber, Hautausschlag und Eosinophilie. Generell ist ein Exanthem von makulopapulärem, morbilliformem oder urtikariellem Typ häufiges Symptom einer Hypersensitivität, wobei die Ausprägung in der Regel milde ist und die Symptome auch bei Fortsetzung der Therapie reversibel sind [248]. Mit dem Auftreten solcher Hauterscheinungen in den ersten drei Wochen nach Therapiebeginn ist bei über 5% der Patienten zu rechnen [31]. Schwerere Hauterscheinungen mit exfoliativer Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell's Syndrom, Fieber oder Lymphadenopathie sind dagegen selten [248]; in wenigen Fällen wurde die Induktion eines Lupus erythematodes durch Carbamazepin mitgeteilt [16, 181], wobei im Gegensatz zur frühen Manifestation sonstiger Hauterscheinungen dieses Krankheitsbild sich meist erst sechs bis zwölf Monate nach Beginn der Therapie manifestiert. Selten wurden auch Vaskulitis, Myokarditis, interstitielle Pneumonie und Nephritis als Hypersensitivitätsreaktionen unter Carbamazepin gesehen [90].

Von besonderem Interesse sind wegen ihrer Konsequenzen mit zum Teil tödlichem Ausgang die hämatotoxischen Nebenwirkungen unter Carbamazepin-Therapie. Aplastischen Anämien und Agranulozytosen manifestieren sich meist

in den ersten Wochen einer Carbamazepin-Medikation. Allerdings sind bei den insgesamt weniger als 30 mitgeteilten, zur Hälfte tödlich verlaufenden Fällen mit aplastischer Anämie Therapiedauern bis zu zwei Jahren beschrieben. Generell wird das Risiko einer aplastischen Anämie unter Carbamazepin auf zwischen 1 : 20 000 bis 1 : 50 000 [102] geschätzt, somit nicht höher als das Risiko ernsthafter idiosyncratischer Nebenwirkungen unter anderen Antiepileptika [213]. Schwere Leukopenien bzw. Agranulozytosen wurden bei weniger als 20 Patienten berichtet, davon einmal mit tödlichem Ausgang [209]. Eine nicht lebensbedrohliche vorübergehende Leukopenie ist eine häufige bei 10% der Patienten unter Carbamazepin zu beobachtende Nebenwirkung, meist zu Beginn der Behandlung mit Rückbildung innerhalb von vier Monaten. Nur bei 2% der Patienten kann eine persistierende Leukopenie ein Absetzen erforderlich machen [102], wobei die Grenze bei Werten von 2000 bis 3000 Leukozyten anzusetzen ist. Während ein leichter vorübergehender Abfall der Thrombozyten zu Beginn der Therapie häufiger auftritt, sind ausgeprägte Thrombozytopenien bei chronischer Einnahme selten [139]. Eine Eosinophilie von über 7% wurde unter Carbamazepin bei 5,5% eines großen Patientenkollektivs beschrieben [175]. Zur Beeinflussung der hämatologischen Parameter durch Carbamazepin bei Langzeitbehandlung sei im übrigen auf Kapitel 10.15.2.2 verwiesen.

Chronische Toxizität

Die möglichen Veränderungen der Leberenzyme sowie des Bilirubins im Plasma sollen in Kapitel 10.15.2.3 behandelt werden. Bei zwei Patienten mit noch im Normbereich liegenden Carbamazepin-Spiegeln wurde eine dosisabhängige Ammoniak-Erhöhung im Blut mit Asterixis ohne sonstige Zeichen einer hepatischen Dysfunktion beobachtet [5]. Obwohl hinsichtlich des Effektes auf ADH widersprüchliche Ergebnisse mit sowohl erhöhten als auch unveränderten und erniedrigten Werten vorliegen, ist seit vielen Jahren ein antidiuretischer Effekt mit Wasserretention und Hyponatriämie unter Carbamazepin

bekannt [176]. Diese Komplikation ist jedoch selten so ausgeprägt, daß neurologische Symptome wie Kopfschmerz, Dyspnoe und Verwirrheitszustände auftreten [139]. Meist sind dann ältere Patienten betroffen, die wegen einer Trigeminalneuralgie behandelt werden und häufig zusätzliche kardiale Probleme aufweisen. Unter Demeclocyclin wurde eine Reversibilität der Carbamazepin-induzierten Wasserretention beobachtet [224]. Bei einer Hyponatriämie unter 125 mmol/l wurde eine Zunahme der Anfallsfrequenz beschrieben [213]. Die Nierenfunktion kann unter Carbamazepin in Form von Proteinurie, Hämaturie, Oligurie bis hin zum Nierenversagen betroffen sein, wobei der antidiuretische Effekt eine Rolle spielen könnte. Ein unter Carbamazepin beobachtetes reversibles akutes Nierenversagen beruhte vermutlich auf einer Nekrose der Nierentubuli [195]. Auf eine mögliche Beeinflussung der Elektrolyte durch Carbamazepin soll im Zusammenhang mit den anderen Antiepileptika in Kapitel 10.15.2.11 eingegangen werden, auf die Beeinflussung der Immunglobuline und Nierenwerte in Kapitel 10.15.2.9, der Schilddrüsen- und Sexualhormone in Kapitel 10.15.2.10, der Blutfette und Harnsäurewerte in Kapitel 10.15.2.11. Im Gegensatz zum Phenytoin ist unter Carbamazepin eine signifikante Erhöhung des Tryptophan-Spiegels im Serum mit Verdoppelung des ungebundenen Tryptophans beschrieben [211]. 1986 wurde eine plötzliche Visusverschlechterung bei zwei Frauen nach mehrjähriger Carbamazepin-Therapie mitgeteilt, als deren Ursache sich eine nach Absetzen des Carbamazepin reversible Schädigung des Pigmentepithels der Retina fand [196]. Hinweise auf einen hemmenden Effekt des Carbamazepins auf die Hämobiosynthese sind bekannt [139]. Tierexperimentell wurde eine starke Zunahme der Aktivität der Delta-Aminolävulinat-Synthetase gefunden [243], klinisch wurde eine Carbamazepin-induzierte nicht hereditäre akute Porphyrie beschrieben [287]; andere Autoren weisen dagegen auf die Einsetzbarkeit von Carbamazepin auch bei bekannter Porphyrie hin [207]. Nachdem in tierexperimentellen Studien eine Verlängerung der atrioventrikulären Überleitungszeit festgestellt wurde, überrascht es

nicht, daß speziell bei älteren Patienten entsprechende Störungen mit Bradykardie oder sogar Adams-Stokes-Anfällen unter Carbamazepin beschrieben sind [20]. Hierbei scheint eine Dosisabhängigkeit zu bestehen; festzuhalten ist, daß in keinem Fall Carbamazepin aufgrund einer Epilepsie gegeben wurde. In der Regel handelte es sich um wegen Trigeminus-Neuralgie behandelte ältere Patienten. Verschlimmerung eines Sick-Sinus-Syndroms und die Entwicklung einer kongestiven Kardiomyopathie sind unter Carbamazepin mitgeteilt [111].

10.15.1.1.3 Valproinsäure

Relativ häufige Nebenwirkungen bei Einnahme von Valproinsäure sind Übelkeit, Erbrechen und Magenbeschwerden [17, 64]. Diese Begleiterscheinungen sind bei einschleichender Therapie und Gabe nach den Mahlzeiten geringer ausgeprägt. Weitgehend abgemildert sind diese Nebenwirkungen, die bei bis zu 25% der Patienten beschrieben sind, durch die Darreichung in Form dünnwandlöslicher Kapseln. Mehrfach wurde eine Zunahme des Körpergewichtes unter Valproat beschrieben [17], die zum Teil so ausgeprägt war, daß das Präparat abgesetzt werden mußte. Aber auch Gewichtsabnahme unter Valproat-Behandlung ist bekannt [17]. Haarausfall unter Einnahme von Valproinsäure wurde öfters mitgeteilt, wobei zum Teil eine Dosisreduktion die Störungen beseitigte [17, 64]. Bei ca. 10% der mit Valproat langzeitbehandelten Patienten ist ein dosisabhängiger Tremor beschrieben [120, 131], der formal dem essentiellen Tremor gleicht. Auch ein Tremor nach Art der Asterixis wurde unter Valproat gefunden [27]. Sedierung wird bei ca. 2% der mit Valproat behandelten Patienten mitgeteilt [126]. Eine nach Absetzen des Präparates reversible Demenz beschrieben Zaret und Cohen [289]. Generell wurde unter Valproat eher ein geringerer Effekt auf kognitive Funktionen als bei anderen Antiepileptika gefunden [271, 276]. Bewußtseinsstörungen bis hin zu mit bilateral synchroner Tätigkeit hoher langsamer Wellen im EEG einhergehendem Stupor oder Koma sind gleichwohl mitgeteilt [42, 281], wo-

bei in einigen Fällen die unter Valproinsäure beobachtete Hyperammonämie oder Interaktionen mit anderen Antiepileptika, insbesondere Phenobarbital, diese Störungen bedingt haben dürften [288]; in der Mehrzahl bleibt die Ätiologie aber unklar. Hinsichtlich metabolischer Störungen sei auf die bereits erwähnte Hyperammonämie [42] verwiesen, weiterhin auf die mehrfach beobachtete Hyperglycinämie und -urie, wobei klinisch keine Folgen zu resultieren scheinen.

Praktisch wesentlich wichtiger ist die mögliche Lebertoxizität von Valproat. Inzwischen sind mehr als 100 letale Leberintoxikationen mit einem ähnlichen histologischen Bild wie beim Reye-Syndrom unter Valproat bekannt geworden [64, 233]. Als relativ unspezifische klinische Initialsymptome wurden gastrische Beschwerden, „Bauchschmerzen“, Erbrechen, eine sich entwickelnde Abneigung gegen das Medikament sowie eine Apathie beobachtet. Weniger häufig treten unterschiedlich lokalisierte oder generalisierte Ödeme, Juckreiz oder eine Zunahme der Anfallsfrequenz auf. Die Bestimmung von Leberenzymen im Blut zur Früherkennung dieser fatalen Komplikation ist nicht hilfreich, da eine Erhöhung bei bis zu 40% aller behandelten Patienten vorliegt [264]. Bei über 90% der betroffenen Patienten entwickelt sich die Lebertoxizität in den ersten sechs Monaten der Therapie mit Schwerpunkt zwischen dem zweiten und vierten Monat [128]; dabei sind extrem selten Erwachsene [255], vielmehr ganz überwiegend Kinder unter zwei Jahren betroffen und hier besonders solche unter Kombinationsbehandlung (Risiko-raten bei Kindern unter zwei Jahren mit Polytherapie 1 : 500, mit Monotherapie 1 : 7000, bei Patienten über zwei Jahren mit Polytherapie 1 : 12 000, mit Monotherapie 1 : 45 000) [65]. Hieraus ist abzuleiten, daß nur in besonderen Ausnahmefällen Valproinsäure bei Kindern unter zwei Jahren in Polytherapie eingesetzt werden sollte. Absolut kontraindiziert ist die Gabe bei bekannten Lebererkrankungen bzw. bereits vorher bestehenden Störungen der Leber- und Pankreasfunktion oder der Blutgerinnung. Die regelmäßige Überwachung des Allgemeinbefindens ist erforderlich, wobei jede Störung zur

sofortigen Kontrolle der Laborwerte Anlaß geben sollte [233]. Generell sollten bei Kindern bis zu 15 Jahren Kontrollen der Transaminasen, des Bilirubins, des Quick-Wertes, des Fibrinogens, des Gesamteiweißes und des Blutbildes einschließlich der Thrombozyten vor Beginn und nach ein, drei, fünf, sieben und neun Wochen der Behandlung erfolgen, dann in dreiwöchigen Abständen bis zum Ende des sechsten Behandlungsmonates. Bei Erwachsenen wird zu mindestens monatlichen Kontrollen im ersten Halbjahr geraten [260].

Eine akute Pankreatitis vom hämorrhagischen Typ wurde gleichfalls bei einigen Patienten mitgeteilt [227, 285]; gewöhnlich sind die Entzündungszeichen nach Absetzen reversibel, es kommen aber auch fatale Verläufe vor, so daß bei starken abdominellen Schmerzen und Erbrechen stets an diese Komplikation gedacht werden und der Amylase-Spiegel im Serum bestimmt werden sollte.

Hämatologische Nebenwirkungen unter Valproat sind in erster Linie Thrombozytopenien und Hemmung der Thrombozytenaggregation, wobei in einigen klinischen Berichten Hämatome, Epistaxis und verlängerte Blutungsneigung nach Operationen [165, 221] sowie Fibrinogenmangel [126] mitgeteilt wurden. Generell haben diese Nebenwirkungen außer bei bevorstehenden Operationen keine wesentliche klinische Bedeutung [165]. Neutropenie und Knochenmarksdepression sind unter Valproinsäure-Therapie ebenfalls bekannt geworden [165], weiterhin ein systemischer Lupus erythematoses [26].

10.15.1.1.4 Barbiturate einschließlich Primidon

Phenobarbital ist das älteste der modernen Antiepileptika, wobei ein Einsatz als Monotherapie bei Erwachsenen heute nur noch relativ selten erfolgt, da meist der sedierende Effekt beim Erreichen der konvulsiv wirksamen Serumspiegel zu ausgeprägt ist; als gut einsetzbar hat sich die Kombination CHP-Phenobarbital (Maliasin) erwiesen, in der die Sedation durch die CHP-Komponente vermindert wird. Größere

Erfahrungen über den Einsatz von Phenobarbital liegen bei Kindern mit Fieberkrämpfen vor, wobei die Hälfte der Kinder bei Plasmakonzentrationen von 10 bis 12 mg/l Nebenwirkungen zeigte [269]. Diese bestehen in Hyperaktivität, vermehrter Irritabilität, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Benommenheit, Gedächtnisstörungen, Konzentrationsmangel und Exanthenen. Bei Erwachsenen sind bei Spiegeln über 40 mg/l Sedation, Ataxie (gelegentlich ohne begleitenden Nystagmus), Konzentrationsstörungen sowie Appetit- und Interesseslosigkeit beschrieben. Beeinträchtigungen des affektiven Verhaltens und der kognitiven Funktionen, sind aber auch bereits bei therapeutischen Serumkonzentrationen von 15 bis 40 mg/l möglich [180]. Die Entwicklung einer Dupuytren'schen Kontraktur bei Langzeiteinnahme von Phenobarbital in einer Häufigkeit von 5 bis 38% mit Reversibilität nach Absetzen des Präparates ist belegt [76] (siehe hierzu Kap. 10.15.2.5); der Mechanismus ist unklar. Phenobarbital bewirkt wie Phenytoin und Carbamazepin eine Induktion mikrosomaler hepatischer Enzyme, was sich in einer Veränderung mehrerer Laborparameter niederschlägt (siehe Kap. 10.15.2.11). Der rasche Abbau anderer Arzneimittel kann im Fall oraler Kontrazeptiva, speziell bei niedrig dosierter Hormonmenge, zu einer Aufhebung der kontrazeptiven Wirkung führen [125]. Durch beschleunigte Synthese von Delta-Aminolävulinsäure können porphyrische Schübe ausgelöst werden [91]. Bezüglich der Hypersensitivitätsreaktionen kann Phenobarbital verschiedene Typen von Hautveränderungen verursachen, wobei Häufigkeiten von 1 bis 9% angegeben werden [179]. Über exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse unter Phenobarbital ist nur sehr selten berichtet worden [179].

Primidon wird metabolisiert zu Phenobarbital und Phenyläthylmalonamid, wobei der letzteren Verbindung keine nennenswerte Rolle hinsichtlich der Toxizität von Primidon zukommen dürfte [156]; somit entsprechen also die Nebenwirkungen bei Primidon-Gabe im wesentlichen denen bei Behandlung mit Phenobarbital. Der Muttersubstanz wird lediglich für die akute To-

xizität bei Behandlungsbeginn eine wesentliche Rolle zugeschrieben [157]. Diese Erscheinungen bestehen in Benommenheit, Schwächegefühl, Schläfrigkeit, Schwindel, Übelkeit und Erbrechen ein bis zwei Stunden nach Einnahme von Primidon mit allmählichem Nachlassen innerhalb einiger Tage [86]. Das Auftreten entsprechender Störungen wurde bei 14% der Patienten zu Beginn der Behandlung beschrieben. Bei zwei Kindern wurde eine Polyradikulitis mit Ataxie nach Einmalgabe von Primidon mitgeteilt [274]. Neben der Förderung der Entstehung einer Dupuytren'schen Kontraktur wie beim Phenobarbital erscheint speziell unter Primidon-Gabe das gehäufte Auftreten einer schmerzhaften Schultersteife bemerkenswert, die in einer Häufigkeit um 5% bei Langzeiteinnahme von Phenobarbital oder Primidon beobachtet wurde [142], wobei besonders Patienten mittleren Lebensalters mit Primidon-Dosen über 1000 mg betroffen zu sein scheinen. Die Beschwerden sind unter physikalischer Therapie innerhalb einiger Monate auch ohne Absetzen des Präparates rückläufig, über den pathogenetischen Mechanismus bestehen keine gesicherten Erkenntnisse.

10.15.1.1.5 Sukzinimide

Bei den Sukzinimiden stehen hinsichtlich der akuten Toxizität ganz im Vordergrund gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Singultus, Benommenheit und Kopfschmerzen, wobei es sich in der Regel um benigne dosisabhängige Phänomene handelt [36]. Ethosuximid gilt als das Antiepileptikum, dessen Gabe am häufigsten zum Auftreten einer alternativen Psychose mit paranoid-halluzinatorischen Symptomen führt [63]. Unklar ist, ob Ethosuximid tatsächlich das Auftreten von Grand mal-Anfällen provozieren kann, wie es in einigen Berichten vermutet wurde [58, 74]; die meisten Autoren haben keine entsprechenden Effekte beobachtet [36, 39]. An Hypersensitivitätsreaktionen unter Sukzinimiden sind wie bei den anderen Antiepileptika Hautveränderungen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom) [265], Lupus erythema-

todes [250] und hämatotoxische Veränderungen [36, 39] beschrieben, Blutbildkontrollen in monatlichen Abständen werden daher auch unter Ethosuximid-Einnahmen empfohlen [63].

10.15.1.1.6 Benzodiazepine (Clonazepam, Diazepam, Nitrazepam, ferner Clorazepat, Clobazam, Lorazepam)

Clonazepam. Clonazepam bedingt in einem hohen Prozentsatz (im Mittel 67%) [232] Nebenwirkungen, die in 10 bis 30% zu einem Absetzen des Präparates zwingen. Am häufigsten wurden Benommenheit, Schwindel, Ataxie mit Nystagmus, Dysarthrie, psychische Störungen wie Hyperaktivität, Unruhe, Konzentrationsstörungen, vermehrte Irritabilität und aggressives Verhalten beschrieben. Seltener wurden Diplopie [68], psychotische Reaktionen [175], Zunahme von Anfällen [175], Gewichtszunahme [232], Hypersekretion und Hypersalivation bei Kindern [21] mitgeteilt. Hämatologische Nebenwirkungen sind selten, ebenso dermatologische. Hier sind Hautpigmentation [118], vorübergehender Haarverlust [193] und Exantheme [94] zu nennen. Renale oder hepatische Komplikationen sowie die Exazerbation einer Porphyrie wurden bisher nicht beobachtet [232]. Bei intravenöser Gabe zur Behandlung eines Status epilepticus können – speziell bei vorhergehender oder gleichzeitiger Gabe von Phenobarbital – respiratorische oder kardiovaskuläre Störungen resultieren. Kürzlich wurde ein Tourette-artiges Syndrom nach Einnahme von Clonazepam beschrieben [85].

Diazepam. Bei 10 bis 40% der Patienten ist – meist in der Anfangsphase der Behandlung – unter Diazepam dosisabhängig mit Benommenheit, Ataxie, Aufmerksamkeitsstörungen, Sedation und Hypotonie zu rechnen [37]. Die gravierendsten Nebenwirkungen sind Apnoe, Hypotension oder Herzstillstand nach intravenöser Gabe wegen eines Status epilepticus; ein besonderes Risiko besteht auch hier wieder bei Kombination mit weiteren sedierenden Substanzen, außerdem beim Vorliegen einer Lebererkrankung [93] bzw. einer bekannten Drogenabhän-

gigkeit [44]. Nebenwirkungen auf hämatopoetische, renale oder hepatische Funktionen sind – wenn überhaupt vorhanden – extrem selten [237]. Es existieren zwei Berichte über Leukopenie [41, 97] sowie einer über eine akute Leberzellnekrose [52] mit fraglicher Beziehung zur Diazepam-Gabe. Hypersensitivitäts-Reaktionen sind gleichfalls extrem selten [187]. Sadjadi et al. beschrieben 1987 eine allergische interstitielle Nephritis nach oraler Diazepam-Gabe [229]. Nach Langzeitgabe wurde eine bräunliche Verfärbung der Augenlinsen mitgeteilt [203]. Hinzuweisen ist auf leichte lokale Thrombophlebitiden vor allem nach rascher intravenöser Applikation bei 3 bis 7% der Patienten [237]. Versehentliche intraarterielle Injektionen können zu schweren Nekrosen in den gefäßabhängigen Gliedmaßen führen [87].

Nitrazepam. Nitrazepam wird im wesentlichen als Schlafmittel eingesetzt, hat aber eine positive antiepileptische Wirksamkeit speziell bei infantilen Spasmen, myklonischen Anfällen und Lennox-Gastaut-Syndrom sowie Reflex-Epilepsien [14]. Entsprechend dem Hauptanwendungsgebiet bestehen die Nebenwirkungen bei Einsatz als Antiepileptikum vor allem in Müdigkeit. Weiterhin werden Ataxie und Gedächtnisstörungen sowie bei Kindern Hypotonie und vermehrte Speichel- und Bronchialsekretion beschrieben [186]. *Clorazepat* und *Clobazam* sowie *Lorazepam* haben ähnliche Nebenwirkungen wie die bisher besprochenen mit wiederum ganz im Vordergrund stehendem sedierendem Effekt.

10.15.1.1.7 ACTH

Bei einem Drittel der mit ACTH oder Kortikoiden behandelten Kinder mit BNS-Krämpfen kommt es zu unerwünschten Nebenwirkungen [223], wobei in abnehmender Häufigkeit Cushing-Syndrom, Infektionen der oberen Atemwege, Otitis media, Pneumonie, Pyodermie und Abszeßbildung nach ACTH-Injektionen, Enteritis, Infektionen des Urogenitaltraktes, Elektrolytstörungen sowie gastrointestinale und cerebrale Blutungen beobachtet werden [223]. We-

gen der Möglichkeit fataler septischer Infektionen sollte eine Therapie mit ACTH oder Kortikoiden bei Patienten mit bekannten schwereren bakteriellen Erkrankungen nicht begonnen werden [343].

10.15.1.2 Antiepileptika 2. Ordnung

10.15.1.2.1 Sultiam

Unter Therapie mit Sultiam – über ein Drittel der mit dieser Substanz behandelten Patienten zeigen Nebenwirkungen – sind speziell Tachypnoe, Parästhesien und gastrointestinale Störungen mit Gewichtsverlust bekannt geworden [155]. Des weiteren sind Ataxie, Benommenheit, Hyperaktivität, Schläfrigkeit mit Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Potenzstörungen, Exantheme, vermehrte Irritabilität, gestörte Akkommodation, Verwirrheitszustände, Depressionen und Kopfschmerzen beschrieben [236].

10.15.1.2.2 Flunarizin

Unter Flunarizin sind leichte Benommenheit und Sedation in Abhängigkeit von der Dosierung in einer Häufigkeit von 8 bis 26% [24] bekannt. In ca. 3% wird Gewichtszunahme angegeben [24]. Extrapyramidale Symptome unter Langzeiteinnahme von Flunarizin wurden mitgeteilt, bisher aber bei Gabe an Anfallsranke nicht bestätigt [24].

10.15.1.2.3 Paraldehyd

Die Grenze zwischen antiepileptischem und hypnotischem Effekt ist bei dieser Substanz, die gelegentlich noch zur Behandlung des Status epilepticus eingesetzt wird, schmal [164]. An ernsthaften Nebenwirkungen sind Lungenödeme nach parenteraler Gabe beschrieben, metabolische Azidose sowie Thrombosen nach Injektion in die Umbilikalarterien bei Neugeborenen [164]. Zu warnen ist vor der Gefahr von Ischiadicus-Läsionen bei intramuskulärer Applikation wegen der benötigten großen Substanzmenge. Bei unsachgemäß gelagertem bzw. abgelaufenem Paraldehyd ist nach rektaler Gabe eine schwere Proktitis möglich [164].

10.15.1.2.4 Acetazolamid

Acetazolamid ist eines der am wenigsten toxisch wirkenden Antiepileptika. Abgesehen von den Hypersensitivitätsreaktionen mit im Vordergrund stehenden Hautveränderungen dürften die beobachteten Störungen auf die Inhibition der Carboanhydrase zurückzuführen sein [284]. Von besonderem Interesse ist hierbei, daß sich bei 90% der mit diesem Wirkstoff behandelten Patienten der Geschmackssinn verändert [88], wobei Kohlensäure nicht mehr als prickelnd empfunden wird. Im übrigen wurden an Nebenwirkungen Parästhesien und Pelzigkeit an Gesicht und Extremitäten, Benommenheit, Übelkeit und Hyperventilation beschrieben [284]. Bei Patienten mit Leberzirrhose können Zustände mit Desorientiertheit durch Acetazolamid hervorgerufen werden, wobei als Ursache angenommen wird, daß aus der Alkalisierung des Urins eine erhöhte Ammoniak-Konzentration im Blut resultiert [284]. Kalkablagerungen der ableitenden Harnwege mit Ureter-Koliken werden zurückgeführt auf die deutliche Reduktion des Zitrates im Urin durch Acetazolamid [284].

10.15.1.2.5 Mesuximid

Mesuximid verursacht etwa bei einem Drittel der mit dieser Substanz behandelten Patienten Nebenwirkungen [35], wobei bei Kombinationstherapie die Rate höher liegt, was dadurch erklärt wird, daß Mesuximid im Gegensatz zu Ethosuximid die Plasmakonzentrationen von Phenytoin und Phenobarbital erhöht. Als häufigste Nebenwirkung wird eine Sedation mit Benommenheitsgefühl beschrieben; gastrointestinale Symptome, die beim Ethosuximid ja dominieren, folgen erst an zweiter Stelle. Hinsichtlich idiosynkratischer Reaktionen kann es zu Exanthemen kommen [35], der einzige mitgeteilte Fall mit fataler Panzytopenie drei Monate nach Beginn einer Behandlung mit Mesuximid ist nicht sicher auf diese Medikation zurückzuführen, da die unter einem Mamma-Karzinom leidende Patientin vier weitere Medikamente einnahm [92].

10.15.1.2.6 Trimethadion

Bei 20 bis 30% der mit Trimethadion behandelten Patienten werden Nachtblindheit und Lichtüberempfindlichkeit beobachtet mit allmählicher Adaptation, Tragen von dunklen Brillengläsern wird daher empfohlen [163]. Als weitere Nebenwirkungen sind mit geringerer Häufigkeit Sedation, Erschöpfungszustände, Konzentrationsstörungen, Benommenheit, Ataxie, selten Schlafstörungen, Unruhe, Verwirrtheit und Halluzinationen mitgeteilt [28]. Bei 4% der Patienten kommt es in der Anfangsphase zu einem später verschwindenden Singultus [236]. Hautreaktionen – zu beobachten bei etwa 3% der Patienten [236] – sind in der Regel benigne, wobei aber auch ein Erythema multiforme sowie eine exfoliative Dermatitis beschrieben wurden [28]. Mehrfach wurden hämatotoxische Nebenwirkungen mit fatalem Ausgang mitgeteilt, weiterhin die Entstehung eines nephrotischen Syndroms [236].

10.15.1.2.7 Mephenytoin

Mephenytoin ist bei gleicher antiepileptischer Wirksamkeit wie Phenytoin durch deutlich stärker ausgeprägte Nebenwirkungen gekennzeichnet, wobei insbesondere die Häufigkeitsraten einer aplastischen Anämie mit zum Teil tödlichem Ausgang von 3% die Gabe dieser Substanz heute kaum noch indiziert erscheinen läßt [236].

10.15.1.2.8 Methylphenobarbital

Die Nebenwirkungen bei Gabe von Methylphenobarbital entsprechen denen bei Phenobarbital, auch bei dieser Substanz stehen Beeinträchtigungen des ZNS mit Sedation, Konzentrationsminderung und vermehrter Irritabilität im Vordergrund [67].

10.15.1.2.9 Bromide

Als Folge einer chronischen Intoxikation mit Brom sind eine Vielzahl zentralnervöser Störungen beschrieben, wobei zunächst Müdigkeit,

Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, allgemeines Schwächegefühl und Appetitlosigkeit im Vordergrund stehen, später dann Unruhe, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Desorientiertheit, Depression, Gedächtnisstörungen bis hin zu dementiellen Zustandsbildern, gelegentlich Halluzinationen. Weiterhin resultieren Koordinationsstörungen, Abschwächung der Eigenreflexe und schließlich Verlust der Pupillenreflexe sowie vasomotorische Störungen. Hautveränderungen bestehen in erster Linie in akneförmigen Eruptionen an Gesicht und Oberkörper [62]. Aufgrund der ausgeprägten Nebenwirkungen wird Bromid heute nur noch extrem selten bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen eingesetzt, etwa bei Patienten mit Intoleranz für Barbiturate und Phenytoin aufgrund einer Porphyrurie oder als Mittel der letzten Wahl bei antiepileptika-induzierter aplastischer Anämie [236].

10.15.1.2.10 Phenacemid

Unter Phenacemid sind in den 50er und 60er Jahren bei 1 bis 2% der Patienten hepatitisartige toxische Leberzellschäden innerhalb der ersten zehn Wochen der Behandlung beschrieben mit letalem Ausgang in mehreren Fällen [236], so daß diese Substanz heute nicht mehr gegeben werden sollte.

10.15.1.2.11 Vigabatrin

Seit 1922 ist Vigabatrin zum Einsatz bei bisher pharmakoresistenten Anfällen im Handel. Die Einführung dieses Präparates verzögerte sich, nachdem im Tierversuch in Abhängigkeit von der Dosis reversible Mikrovakuolen in der weißen Substanz des Gehirns gefunden worden waren; an menschlichen Gehirnen ließen sich jedoch keine entsprechenden Veränderungen nach Vigabatrin-Einnahme nachweisen [41a]. Beim Menschen wurden als Nebenwirkungen am häufigsten Kopfschmerzen, Depression, Schläfrigkeit und Stimmungsinstabilität beschrieben, weiterhin

Schwindel, Ataxie, Tremor, gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtszunahme, Mundtrockenheit, Parästhesien und Exantheme [25a, 36a, 190a, 223b], wobei sämtliche Beschwerden reversibel waren. Beim Absetzen wurden selten akute Psychosen mitgeteilt [223a]. Zu beachten sind Berichte über Psychosen mit paranoiden Wahninhalten und akustischen sowie visuellen Halluzinationen unter Einnahme von Vigabatrin. Sander und Mitarb. fanden bei 14 von 210 mit Vigabatrin behandelten Patienten Psychosen, meist im Zusammenhang mit dem Anfallsgeschehen, jeweils bei vier Kranken als Alternativpsychose bzw. im Anschluß an eine Anfallshäufung nach ungewohnt langem anfallsfreien Intervall, bei einem Kranken als Folge einer Überdosierung; von den verbleibenden 5 Patienten hatten zwei anamnestisch ähnliche Symptome auch ohne Vigabatrin geboten [231a]. Neben psychotischen Bildern beobachteten die Autoren bei einer größeren Anzahl von Patienten leichte Verhaltensstörungen wie aggressive Reizbarkeit, Orientierungsstörungen und Zwangsvorstellungen. Dagegen fanden McGuire und Mitarbeiter [108a] in ihrer Studie nur geringe Einflüsse der Vigabatrin-Medikation auf die zentrale kognitive Verarbeitung arithmetischer Vorlagen, im übrigen keine Beeinträchtigung weiterer kognitiver Funktionen oder der Stimmungslage.

Generell scheint nach den bisherigen Erfahrungen Vigabatrin – ähnlich wie Ethosuximid – ein höheres Risiko für die Auslösung von Psychosen zu haben als die sonstigen zur Behandlung partieller Anfälle eingesetzten Antiepileptika.

10.15.1.2.12 Lamotrigin

In den ersten 4 Wochen der Einnahme sind bei 3% aller mit Lamotrigin behandelten Anfallskranken Exantheme beschrieben, die teilweise zum Absetzen des Präparates zwangen [23b]; die Exantheme sollen bei langsam einschleichender Dosierung von Lamotrigin seltener auftreten [23]. Ein Angioödem und ein Ste-

vens-Johnson-Syndrom wurden mitgeteilt [34a]. Bei hohen Dosen können Schwindel, Ataxie, Doppeltsehen, Schläfrigkeit und Kopfschmerzen auftreten, wobei in Doppelblindstudien nur für die Ataxie eine grenzwertige Signifikanz beim Vergleich zwischen Verum und Placebo gefunden wurde [23b]. Generell gilt Lamotrigin als sehr gut verträgliches Medikament [25a].

10.15.2 Nebenwirkungen an bestimmten Organen

10.15.2.1 Nervensystem

Enzephalopathie

Ein Enzephalopathie-Syndrom mit Verlangsamung des Grundrhythmus im EEG, Zunahme der Anfallsfrequenz und passageren neurologischen Störungen wie Pyramidenbahnzeichen, Hemiparese, Hemihypästhesie, Hyperreflexie, pathologischen Greifreflexen, Gesichtsfeldstörungen, Eiweißerhöhung und Pleozytose im Liquor, zerebellären, ophthalmologischen und neurootologischen Ausfällen oder hemiballistischen Symptomen sowie psychischen Auffälligkeiten mit Verwirrtheit bis hin zu psychotischen Zuständen sind unter Behandlung mit Phenytoin, Carbamazepin und Valproat, meist in Kombinationstherapie, beschrieben [49, 215, 230]. Weitere extrapyramidale Syndrome wie Flapping tremor, Choreoathetose, faziale Hyperkinesen und sonstige Dyskinesien sind in der Literatur vorzugsweise unter der Einnahme von Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin bekannt, meist reversibel und bei hohen Serumspiegeln der Antiepileptika auftretend [4, 30, 129, 150, 245]. Anamnestische Angaben über choreoathetotische Bewegungsstörungen wurden in der Heidelberger Antiepileptika-Studie von 2,0% der Anfallskranken gemacht, bei der Untersuchung wurde aber kein Patient mit entsprechenden Symptomen gesehen, so daß es sich also stets nur um vorübergehende Störungen gehandelt hatte [142]. Bei insgesamt 10 Patienten mit orofazialen Dyskinesien ließ die Verteilung auf die einzelnen Antiepileptika keine Schlüsse

hinsichtlich einer entscheidenden ätiologischen Rolle eines Antiepileptikums zu. Offenbar können sämtliche gebräuchlichen Antiepileptika selten extrapyramidalmotorische Reizerscheinungen, meist in milder Form und reversibel, verursachen.

Zerebelläre Störungen wurden bereits in Kapitel 10.15.1 bei den Nebenwirkungen des Phenytoins ausführlich behandelt. Die Ergebnisse der Heidelberger Antiepileptika-Studie belegen wiederum, daß speziell unter Phenytoin diese Nebenwirkung zu erwarten ist [142], wobei wie im oben erwähnten Kapitel ausgeführt, weitere Faktoren eine Rolle spielen dürften.

Konzentrationsstörungen

Untersuchungen zur Konzentrationsfähigkeit bei Epileptikern führte Remschmidt [216] mit Hilfe des d2-Aufmerksamkeitsbelastungstests durch; der Autor fand hierbei eine deutlich schlechtere Leistung bei den Anfallskranken, wobei er möglichen Zusammenhängen mit der Medikation nicht nachging. Dieser Aspekt wurde 10 Jahre später von Marchesi et al. untersucht, die bei den mit Phenytoin und Phenobarbital, nicht dagegen bei den mit Carbamazepin behandelten Patienten eine Verminderung der Konzentrationsfähigkeit fanden [172]. Hebenstreit beschrieb lediglich bei institutionalisierten Epileptikern, nicht dagegen bei ambulanten, eine verminderte Leistungsfähigkeit im d2-Test; Unterschiede zwischen den einzelnen Anfallstypen fand er nicht [105]. Hunger und Kleim teilten dagegen bei den von ihnen untersuchten Epilepsiepatienten Defizite vor allem beim diffusen generalisierten Anfallstyp mit [119]. Beim Kollektiv der Heidelberger Antiepileptika-Studie fand sich generell eine deutliche Erniedrigung der Testwerte für die Konzentrationsleistung [142]. Daß die Medikation hierbei wahrscheinlich ein ursächlicher Faktor ist, zeigten die deutlichen negativen Korrelationen zwischen den Ergebnissen des d2-Testes und der Gesamtmenge an eingenommenen Antiepileptika, der durchschnittlichen Tagesdosis sowie der Behandlungsdauer bei beiden Geschlechtern [142]. Zu bedenken ist hierbei, daß die Patienten mit schwereren Epilepsieformen, die in der Regel krankheitsbe-

dingt häufiger unter psychoorganischen Leistungseinbußen leiden, auch höhere Dosierungen erhalten. Erwartungsgemäß unterschieden sich die Patienten mit idiopathischen und symptomatischen Epilepsien hinsichtlich ihrer Konzentrationsfähigkeit mit besseren Leistungen bei der ersteren Epilepsieform. Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, daß die Beziehungen zwischen d2-Test und Medikation bei den Patienten mit idiopathischer Epilepsie wesentlich stärker ausgeprägt sind als bei denen mit symptomatischer [145]. Bei letzterer bedingt offenbar das Grundleiden selbst häufig bereits ein schlechteres Testergebnis ohne stärkere zusätzliche Beeinflussung durch die Medikation. Diese Ergebnisse stehen in einem gewissen Gegensatz zu den erwähnten Befunden von Hebenstreit [105], der allerdings nicht Epilepsie-, sondern Anfallstypen verglich. Praktisch wichtig erscheint als Ergebnis der Untersuchung der Resultate des d2-Tests bei den monotherapierten Patienten, daß für Carbamazepin, Phenytoin und Valproat die Werte über dem Durchschnitt des Gesamtkollektivs lagen und daß von den Patienten unter Monotherapie mit den beiden letztgenannten Antiepileptika praktisch normale Werte erreicht wurden. Das Ergebnis von Marchesi et al. [172] hinsichtlich eines negativen Effekts einer Phenytoin-Medikation konnte somit nicht bestätigt werden. Die mit Primidon monotherapierten Patienten lagen dagegen noch unter dem Durchschnittswert des Gesamtkollektivs der Heidelberger Antiepileptika-Studie [142]. Nicht bestätigt werden konnte in der Heidelberger Antiepileptika-Studie der Befund von Ser Quijano et al. [246], die Zusammenhänge zwischen psychologischen Störungen und Folatspiegeln bei den von ihnen retrospektiv untersuchten ambulanten Epileptikern fanden. Generelle diskrete Einflüsse auf psychomotorische Leistungen wurden in neueren Untersuchungen für Carbamazepin, Phenytoin und Valproat mitgeteilt [80, 81, 84].

Psychotische Episoden

Landolt beschrieb 1956 als Nebenwirkung nach Erreichen eines normalen EEG's und Anfallskontrolle durch Gabe von Antiepileptika das

Auftreten einer episodischen Psychose mit paranoiden Wahnvorstellungen oder Halluzinationen, verbunden mit Schlaflosigkeit und Angstgefühl [153]; diese Störung wurde auch als Alternativ-Psychose bezeichnet [123]. Es handelt sich hierbei meist um Patienten mit Petit mal-Anfällen im Rahmen generalisierter Epilepsien [236]. Zwischen der Höhe der Medikamenten-Dosis bzw. der Antiepileptika-Spiegel und der Entstehung der Psychose besteht kein regelhafter Zusammenhang; von den gebräuchlichen Antiepileptika verursacht Ethosuximid am häufigsten Alternativ-Psychosen, während Valproinsäure keine entsprechende Wirksamkeit zu besitzen scheint. Demnach ist beim Auftreten dieser Komplikation ein Umsetzen auf Valproat angezeigt [236]. Unter Vigabatrin wurde eine vermehrte Neigung zu psychotischen Episoden mitgeteilt [231a].

Polyneuropathie

Speziell für Phenytoin sind Polyneuropathien als Nebenwirkung beschrieben. Die Patienten mit chronischer Phenytoin-Einnahme wurden aber meist kombiniert mit weiteren Antiepileptika behandelt [236]. Inwieweit diese anderen Antikonvulsiva einen möglichen Einfluß auf die Leitfunktion peripherer Nerven haben, ist nach den Literaturangaben unklar; die Ergebnisse hinsichtlich einer möglichen Wirkung von Carbamazepin sind widersprüchlich [247, 274]. Für die Monotherapie mit Barbituraten wurde ein Einfluß auf die Leitgeschwindigkeit der peripheren Nerven vermutet, wobei allerdings nur 6 monotherapierte Patienten untersucht worden waren [247]. In der Heidelberger Antiepileptika-Studie fanden sich beim Vergleich der monotherapierten Patienten keine Unterschiede bei der motorischen Leitgeschwindigkeit des N. peroneus und der sensiblen des N. medianus; die motorische Leitgeschwindigkeit des N. medianus lag bei den mit Carbamazepin behandelten Patienten niedriger als bei den mit Phenytoin und Valproat therapierten [142]. Somit ist nach diesen Ergebnissen dem Phenytoin bei Langzeitbehandlung keinesfalls eine spezifische Beeinflussung der Leitfunktion peripherer Nerven im

Vergleich zu den übrigen Antiepileptika anzulasten. Dies bestätigt auch die Untersuchung von Geraldini et al. [82]. Der Begriff „Hydantoin-Polyneuropathie“ sollte somit durch „antiepileptikabedingte Polyneuropathie“ ersetzt werden [143].

10.15.2.2 Blutbildung

Hinsichtlich des Auftretens einer aplastischen Anämie wurde besonders Mephenytoin angeschuldigt, aber auch Patienten unter Einnahme von Phenytoin, Primidon, Trimethadion und Carbamazepin zeigten speziell bei Kombinationstherapien diese gefährlichen Nebenwirkungen, die in der Regel als Hypersensitivitätsreaktion in der Anfangsphase der Therapie, in seltenen Fällen aber auch später – bis zu zwei Jahren nach Behandlungsbeginn – auftreten [219]. Beim Vorliegen entsprechender Befunde ist das jeweilige Antiepileptikum sofort gegen ein anderes auszutauschen. Megaloblastäre Anämien sind in 0,15 bis 0,75% bei mit Antiepileptika behandelten Patienten beschrieben, wobei der Vitamin B12-Spiegel in der Regel normal, der Folat-Spiegel dagegen vermindert ist [219]. Folsäure-Gabe in einer Tagesdosis von 5 bis 25 mg wird empfohlen, das Absetzen des Präparates – Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Mephenytoin und Suximid allein oder in Kombination werden angeschuldigt – ist nicht unbedingt erforderlich [66]. Zum Einfluß der Antiepileptika-Gabe auf den Folatstatus sei auf Kapitel 10.15.2.11 verwiesen.

Während Agranulozytosen zu Beginn einer Behandlung als Symptom einer Hypersensitivität für Phenytoin [259], Carbamazepin [208], Phenobarbital [96] sowie weitere Antikonvulsiva wie Trimethadion, Mesantoin und Ethosuximid als extrem seltenes Ereignis beschrieben sind, ist unklar, inwieweit eine chronische Therapie mit Antiepileptika zu Veränderungen der Leukozytenzahl führen kann [236]. In der Literatur ist die Diskussion hinsichtlich einer Erniedrigung der Lymphozytenwerte unter Phenytoin kontrovers [142]; für Carbamazepin wurden niedrigere Lymphozytenwerte mitgeteilt [257]. Hinweise

auf eine manifeste Leukopenie [$< 3000/\text{mm}^3$] fanden sich in der Heidelberger Antiepileptika-Studie nur bei einer Frau [142]. Generell waren aber im Vergleich zu der Kontrollpopulation niedrigere Leukozytenzahlen bei den Anfallskranken zu konstatieren. Daß es sich hierbei wohl um einen Einfluß der antiepileptischen Medikation handelt, zeigten die negativen Korrelationen zwischen Leukozytenzahl und eingenommenen Antiepileptika sowie Therapiedauer bei den weiblichen Anfallskranken. Auch die negative Beziehung zwischen Phenobarbitalspiegel und Leukozytenwerten bei den mit Primidon monotherapierten Patienten sprechen für einen solchen Zusammenhang. Bei den Monotherapierten fielen niedrigere Leukozytenzahlen bei den mit Carbamazepin behandelten im Vergleich zu den unter Phenytoin stehenden Patienten auf [142].

Thrombozytopenien sind im Rahmen von Hypersensitivitätsreaktionen unter Phenytoin, Primidon, Phenobarbital, Valproinsäure, Clonazepam bzw. Carbamazepin beschrieben [236]. Ein isolierter Thrombozytenabfall wurde speziell bei Kindern unter Valproat-Therapie beobachtet, wobei in der Regel keine klinischen Konsequenzen resultierten (siehe Kapitel 10.15.1.1). In der Heidelberger Antiepileptika-Studie wurden keine niedrigen Thrombozytenwerte bei den mit Valproat behandelten Patienten festgestellt [142]; somit kann an diesem langzeitbehandelten Erwachsenenkollektiv eine spezielle Beeinflussung der Thrombozytenwerte durch Valproat, wie sie von Neophytides et al. [194] und von Voss et al. [278] beschrieben wurden, nicht bestätigt werden, wie ja auch frühere Unternehmungen [13] keine pathologische Thrombozytopenie bei valproat-therapierten Patienten ergeben hatten. Prinzipiell sollte aber bei Epilepsiepatienten unter Valproat vor Operationen die Thrombozytenzahl sowie die Blutungszeit bestimmt werden [236].

Zusammenfassend ist festzustellen, daß das Auftreten von Leukopenien bei Langzeitbehandlung ein noch wesentlich selteneres Ereignis darstellt als in der Anfangsphase der Therapie; andererseits kann eine solche Komplikation auch nicht ausgeschlossen werden. Bestimmungen der

Leukozytenzahl in etwa vierteljährlichen Abständen erscheinen also sinnvoll. Bei langzeitbehandelten Anfallskranken scheint dagegen die Neigung zur Megaloblastose nicht mit Anämien einherzugehen [142], so daß eine routinemäßige Bestimmung des roten Blutbildes bei Dauertherapie unnötig sein dürfte.

10.15.2.3 Gastrointestinaltrakt, Leber

Übelkeit wurde unter Valproat-Einnahme angegeben [236], kommt aber auch bei Einnahme anderer Antiepileptika vor. Ebenso sind Erbrechen, Oberbauchbeschwerden – speziell mitgeteilt für Ethosuximid [40] –, Obstipation und Diarrhoe Symptome, die unter Einnahme fast aller Antiepileptika gelegentlich zu beobachten sind.

Magenulzera sind als Komplikation bei Gabe von ACTH oder Kortikoiden bekannt. Der unter Ethosuximid selten beschriebene Singultus ist einer Behandlung mit Biperiden zugänglich [123]. Hepatitiden durch Antiepileptika sind sehr selten und treten meist in den ersten zehn Wochen der Behandlung mit weiteren Zeichen einer Hypersensitivität auf [127]. Dies gilt speziell für Carbamazepin und Phenytoin, während die Leberschädigung durch Valproat nicht als Hypersensitivitätsreaktion angesehen wird [89]. Zur Problematik der Lebertoxizität bei Valproat-Gabe, speziell bei Säuglingen und Kleinkindern, sei auf Kapitel 10.15.1.1 verwiesen. Von den übrigen Präparaten scheint am häufigsten das kaum noch verwendete Phenacemid hepatotoxisch zu sein [294]. Eine cholestatische Leberfunktionsstörung nach jahrzehntelanger Phenytoin-Gabe beschrieben Taylor et al. [266].

Veränderungen der Leberenzyme unter Therapie mit Antiepileptika. Ein massiver Anstieg der Leberenzyme findet sich bei akutem Leberversagen, einer selten meist während der ersten 10 Wochen einer antiepileptischen Behandlung auftretenden, vor allem für Valproat bei Kindern beschriebenen, häufig fatalen Komplikation (s. Kap. 10.15.1) [65, 127, 233]. Möglicherweise durch die chronische Antiepileptika-einnahme bedingte leichtere Leberschäden wurden in 0,6

bis 2,5% beschrieben [293]. Unabhängig davon werden unter antiepileptischer Medikation bei einer größeren Zahl von Patienten Erhöhungen der Leberenzyme beobachtet, die in der Regel keine klinische Relevanz besitzen. Dies gilt besonders für die Gammaglutamyltranspeptidase (Gamma-GT), bei der eine Erhöhung in mehreren Studien in einer Häufigkeit bis zu 90% bei Epilepsiepatienten nachgewiesen wurde [142]. Bei den Patienten der Heidelberger Antiepileptika-Studie lag die Häufigkeit einer Gamma-GT-Erhöhung bei den Männern (> 28 U/l) bei 64,5% und bei den Frauen (> 18 U/l) bei 67,9% [142]. Diese Werte entsprechen weitgehend den von Meyer-Wahl et al. [185] und Rosalki [226] mitgeteilten. Die bei beiden Geschlechtern bestehende positive Korrelation zwischen durchschnittlicher Tagesdosis sowie Gesamtmenge der Antiepileptika und Gamma-GT-Konzentration belegt die entscheidende Rolle der antiepileptischen Therapie für die Erhöhung dieses Enzyms; die Therapiedauer hat dagegen offenbar keinen nennenswerten Einfluß [142]. Daß Phenytoin eine ganz besondere Bedeutung zukommt, zeigten die Befunde bei den monotherapierten Patienten, wo die mit Phenytoin behandelten eindeutig höhere Werte aufwiesen als die unter Carbamazepin und Valproat stehenden [142]; dies deckt sich mit den Ergebnissen von Meyer-Wahl et al. [185]. Insgesamt stützen die Resultate der Heidelberger Antiepileptika-Studie die Ansicht, wonach die Gammaglutamyltranspeptidase-Erhöhung bei den Epilepsiepatienten Folge der Enzyminduktion in der Leber ist; mikrosomale Veränderungen oder ein vermehrter Abbau von Gammaglutamyltranspeptidase-hemmenden Substanzen in der Leber wurden von Richens als mögliche Ursache diskutiert [222]. Eine direkte Beziehung zum Phenytoinspiegel im Serum bei Monotherapierten fand sich nicht, wohl aber eine positive Korrelation zwischen Phenobarbital-Serumkonzentration und Gammaglutamyltranspeptidase bei den mit Primidon behandelten Männern und Frauen. Bei den Männern war darüber hinaus auch der Primidonspiegel mit der Gammaglutamyltranspeptidase positiv korreliert, ein weiterer Hinweis auf die wichtige Bedeutung der Therapie mit enzym-

induzierenden Substanzen für die Ausbildung der Gamma-GT-Erhöhung. Generell kann somit die Gamma-GT-Erhöhung als ein Indikator für die enzyminduzierende Wirksamkeit der Antiepileptika betrachtet werden. Die Gammaglutamyltranspeptidase war in der Heidelberger Antiepileptika-Studie bei Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur nicht höher als bei denen ohne diese Störung [142]; dieser Befund steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von Fröscher und Hoffmann [76], die bei ihren Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur eine besonders hohe Inzidenz pathologischer Gammaglutamyltranspeptidasewerte (90%) fanden.

Erhöhungen der Alaninaminotransferase (GPT) und der Aspartataminotransferase (GOT) unter antiepileptischer Behandlung sind deutlich seltener als bei dem vorgenannten Enzym. Die Häufigkeit einer GPT-Erhöhung liegt nach der Literatur um 13%, die einer GOT-Erhöhung wird noch erheblich niedriger angegeben (um 4%) [210, 226]. Höhere Raten einer GOT-Erhöhung wurden für Behandlungen mit Valproat beschrieben [283]. Im Kollektiv der Heidelberger Antiepileptika-Studie fanden sich bei den männlichen Epilepsiepatienten Risikoraten von 18,6% hinsichtlich einer GPT-Erhöhung (> 22 U/l) und von 6,2% hinsichtlich einer GOT-Erhöhung (> 18 U/l), bei den weiblichen Risikoraten von 15,1% für GPT (> 17 U/l) und von 3,3% für GOT (> 18 U/l) [142]. Diese Werte entsprechen fast genau den von Meyer-Wahl et al. [185] gefundenen Risikoraten. Bei den Monotherapien war bemerkenswert, daß die Patienten unter Valproat höhere GOT-Werte als die unter Phenytoin, Carbamazepin und Primidon hatten, was die oben erwähnten Mitteilungen in der Literatur bestätigt. Bei der GPT bestanden bei beiden Geschlechtern als Hinweis auf die Beeinflussung durch die Medikation positive Korrelationen mit der durchschnittlichen Tagesdosis der Antiepileptika, bei den mit Primidon Monotherapierten korrelierte bei den Männern die Primidon-, bei den Frauen die Phenobarbital-Serumkonzentration positiv mit den GPT-Spiegeln. Hier war beim Vergleich der einzelnen Gruppen Monotherapierten bemerkenswert, daß die mit Carbamazepin behandelten Patienten im Mittel deutlich

niedrigere Konzentrationen aufwiesen als die mit Phenytoin, Primidon und Valproat therapierten [142]. Die in der Literatur [77, 210] mitgeteilte erhöhte Inzidenz erhöhter GPT-, zum Teil auch erhöhter GOT-Werte [77] bei Patienten mit Dupuytren'scher Kontraktur konnte am Patientenkollektiv der Heidelberger Antiepileptika-Studie nicht bestätigt werden [142].

10.15.2.4 Haut

Wie bereits bei den einzelnen Antiepileptika beschrieben, sind eine ganze Reihe dermatologischer Auffälligkeiten unter Antiepileptika-Gabe möglich: Exantheme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Hypertrichose, Alopezie, Pigmentanomalien, Akne sowie rezidivierende Haut- und Schleimhautschwellungen. Die häufigsten dermatologischen Symptome unter Antiepileptika-Einnahme sind juckende makulo-papulöse, morbilliforme und scarlatiniforme Exantheme, oft von Fieber begleitet [159]. Phenytoin, Mephenytoin und Phenobarbital werden als häufigste Ursachen solcher Hautreaktionen angesehen [236]. Interessante saisonale Schwankungen hinsichtlich des Auftretens von Exanthenen nach Beginn einer Phenytoin-Therapie fanden Leppik et al., die ein Maximum bei Beginn der Gabe in den Monaten Juni bis August, dagegen keine entsprechenden Nebenwirkungen bei Beginn in den Monaten Dezember bis Februar sahen [158]. Im Gegensatz zu in der Regel harmlosen Exanthenen stellt die zwischen der ersten und vierten Woche der Medikamenten-Einnahme auftretende exfoliative Dermatitis, verbunden mit Hepatitis, Fieber, Eosinophilie, Lymphadenopathie, Muskel- und Gliederschmerzen, eine gefürchtete Komplikation dar, letale Verläufe sind beschrieben [95], das Antiepileptikum ist sofort abzusetzen. Mitgeteilt wurde das Auftreten einer exfoliativen Dermatitis unter Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin und Ethosuximid [236]. Eine weitere schwere Nebenwirkung mit einer Letalität um 10% ist das ebenfalls zu Beginn der Medikamenten-Einnahme auftretende Stevens-Johnson-Syndrom, bei dem das Exanthem mit Iritis, Kerati-

ris, Konjunktivitis (Erblindungsgefahr), Blasenbildung an der Nase, Rachen, Mund, Genitale und Anus sowie Gelenkschmerzen und Fieber vergesellschaftet ist [59]. Fälle mit Stevens-Johnson-Syndrom wurden unter Phenytoin, Mephenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Ethosuximid und Trimethadion mitgeteilt [236]. Eine foudroyant verlaufende Hauterkrankung ist die toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) mit einer hohen Letalität von 30 bis 50%, wobei das Auftreten unter Phenytoin, Mephenytoin, Phenobarbital, Primidon und Carbamazepin beschrieben ist [236, 238].

Hypertrichose ist unter Phenytoin-Einnahme [159], Alopezie unter Valproat beschrieben [236]. Bei der Heidelberger Antiepileptika-Studie fanden sich insgesamt deutlich mehr Fälle mit Hypertrichose als mit Alopezie, wobei bei ersterer Anomalie naturgemäß das weibliche, bei letzterer das männliche Geschlecht dominierte [142]. Auffällig ist, daß nur 3 der 12 Patienten mit Alopezie Valproat eingenommen hatten, während bei den Patienten mit Hypertrichose die unter Phenytoin dominierten und nur von weniger als einem Drittel (in 12 von 39 Fällen) ausschließlich andere Antiepileptika eingenommen worden waren [142]; dieser Befund bestätigt die Mitteilungen in der Literatur hinsichtlich der besonderen Bedeutung von Phenytoin für die Manifestation dieser Nebenwirkung.

Pigmentstörungen im Sinne von Chloasmen wurden bei Anstaltsinsassen unter Langzeitmedikation mit Phenytoin oder Mephenytoin in einer Häufigkeit von 6,5% mitgeteilt [159]. Entsprechende Veränderungen wurden beim ambulanten Kollektiv der Heidelberger Antiepileptika-Studie nur in 2,8% gefunden [142]. Bemerkenswert erscheint, daß immerhin 7 der 17 Patienten mit Chloasmen kein Phenytoin oder Mephenytoin eingenommen hatten; bis auf eine Ausnahme waren diese Patienten mit Primidon behandelt worden [142]. Es stellt sich nach diesen Befunden die Frage, ob wirklich nur Phenytoin für die Entwicklung dieser Störung verantwortlich gemacht werden kann.

In der Literatur wird über eine Exazerbation der Akne durch Phenobarbital, Primidon und Trimethadion berichtet [273]. Bei Betrachtung

der einzelnen Antiepileptika fiel bei den weiblichen Anfallskranken der Heidelberger Antiepileptika-Studie mit Akne auf, daß diejenigen unter Phenobarbital ein erhöhtes Risiko zu haben scheinen (Akne bei 40% der Frauen unter Phenobarbital); da Phenobarbital meist in Kombinationen verabreicht wurde, kann dies aber auch ein Hinweis auf die Bedeutung der Kombinationstherapie für die Ausbildung einer Akne sein [142]. Andererseits wurden aber keine Zusammenhänge mit Gesamtdosis und Tagesdosis, die bei den kombiniert behandelten Patienten im Schnitt ja höher liegen, gesehen; auch zur Therapiedauer bestand keine Beziehung. Als weiteres Medikament, das für die Ausbildung einer Akne von Bedeutung sein könnte, erschien bei beiden Geschlechtern Sultiam bei allerdings insgesamt kleiner Fallzahl [142].

10.15.2.5 Bindegewebe

Gingivahyperplasie

Die Gingivahyperplasie gilt als spezielle Nebenwirkung bei Gabe von Phenytoin. Wie in Kapitel 10.15.11 ausgeführt wurde, bestätigen die Ergebnisse der Heidelberger Antiepileptika-Studie diesen Sachverhalt [142]. Immerhin fanden sich aber unter den 170 betroffenen Patienten 24 [14,1%] ohne Einnahme von Phenytoin. Von diesen wiesen 5 eine Medikation mit Mephenytoin auf, von dem entsprechende Wirkungen gleichfalls bekannt sind [9], was bei der engen chemischen Verwandtschaft mit Phenytoin nicht überrascht; etwa die Hälfte der insgesamt wenigen Patienten mit Mephenytoin-Medikation litt unter Gingivahyperplasie, also noch mehr als bei Phenytoin [142]. Die restlichen 19 Patienten, die nicht unter Phenytoin-Medikation standen, bestätigen die Richtigkeit der Befunde von Stirrups und Inglis [262], wonach es in seltenen Fällen auch bei anderen Medikamenten als Phenytoin zur Gingivahyperplasie kommen kann, wobei offenbar speziell Primidon als auslösender Faktor anzusehen ist. Hinsichtlich der Behandlung ist regelmäßige intensive Mundpflege erforderlich, eine Gingivektomie wirkt nur für einige Monate. Falls eine Dosisreduktion nicht möglich

ist und die Zahnfleischwucherung zu sehr stört, sollte Phenytoin durch Carbamazepin ersetzt werden. Generell ist bekannt, daß die Inzidenz der Gingivahyperplasie jenseits des 45. Lebensjahres abnimmt.

Gesichtsveränderungen

Vergrößerte Gesichtszüge mit Verdickung des subkutanen Gewebes, wulstigen Lippen und kolbig aufgetriebener breiter Nase wurden speziell bei institutionalisierten schwer behandelbaren polytherapierten Patienten beobachtet, wobei eine spezielle Beziehung zu einem bestimmten Antiepileptikum nicht gesichert ist [69].

Dupuytren'sche Kontraktur

Bereits 1941 hatte Lund über das gehäufte Auftreten von Dupuytren'scher Kontraktur bei behandelten Epilepsiepatienten – bei einem Drittel bis zur Hälfte der männlichen und etwa bei einem Viertel der weiblichen Patienten – berichtet [168]. Während Fröscher und Hoffmann bei den von ihnen ausgewerteten 71 langjährig therapieresistenten Patienten eine Inzidenz hinsichtlich Dupuytren'scher Kontraktur von 20% beschrieben [77], kamen Critchley et al. in ihrer Untersuchung auf eine Häufigkeit von 56% [50]. Im Kollektiv der Heidelberger Antiepileptika-Studie fand sich eine Häufigkeit von 26,4%, wobei wie in den Literaturmitteilungen das männliche Geschlecht dominierte – 32,1% der Männer und 18,3% der Frauen waren betroffen [142]. Wie bei Critchley et al. [50] bestand keine Beziehung zwischen Auftreten der Dupuytren'schen Kontraktur und Typ der Epilepsie. Ein Einfluß der Medikamentendosis [78] und der Therapiedauer auf die Manifestation einer Dupuytren'schen Kontraktur bestätigte sich, allerdings waren die Unterschiede nicht so deutlich wie bei den zerebellären Störungen und der Gingivahyperplasie [142]. Dies zeigt sich auch bei Betrachtung des Beginns des Anfallsleidens und der Therapie bei den Epilepsiepatienten mit Dupuytren'scher Kontraktur, die sich hinsichtlich dieser Parameter nicht nennenswert vom Gesamtkollektiv unterschieden. Hinsicht-

lich der Art der Medikation gelten Phenobarbital und Primidon als die entscheidenden Pharmaka [50, 78], ausnahmsweise wurde das Auftreten einer Dupuytren'schen Kontraktur auch unter Phenytoin beobachtet. Prinzipiell konnte in der Heidelberger Antiepileptika-Studie bestätigt werden, daß die Medikation mit Phenobarbital, Primidon oder Barbexaclon offenbar für die Manifestation der Dupuytren'schen Kontraktur wesentlich ist. In diesem Kollektiv befanden sich andererseits aber immerhin 33 Patienten (20,5% der Epilepsiepatienten mit Dupuytren'scher Kontraktur), die weder Phenobarbital noch Primidon oder Barbexaclon eingenommen hatten [142]. Vom Gesamtkollektiv waren dies 5,4%; verglichen mit den Häufigkeitsraten der Dupuytren'schen Kontraktur in einer Normalpopulation, die mit 1–18% für Männer und 0,5–9% für Frauen angegeben wird, könnte dies durchaus noch der üblichen Erkrankungshäufigkeit entsprechen. Relativ gesehen wurde von diesen 33 Patienten ein auffallend großer Teil mit Carbamazepin behandelt [142]. Da als mögliche Ursache der Dupuytren'schen Kontraktur bei Epilepsiepatienten die hepatotoxische Wirksamkeit von Phenobarbital postuliert wurde [210], wurden in der Heidelberger Antiepileptika-Studie die Konzentrationen von Gammaglutamyltranspeptidase sowie Alanin- und Aspartataminotransferase im Plasma von Patienten mit und ohne Kontraktur verglichen, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zeigten [142]. Somit konnte die erwähnte Hypothese ebensowenig bestätigt werden wie in der Studie von Critchley et al. [50].

Entsprechende Veränderungen wie bei der Dupuytren'schen Kontraktur an den Plantarfaszien der Füße („Ledderhose-Syndrom“) wurden unter Medikation mit Phenobarbital beobachtet [240].

Schmerzhafte Schultersteife

Schmerzen im Schultergelenk bei Bewegungen wurden von den Patienten der Heidelberger Antiepileptika-Studie in 5,7% angegeben [142]; dies deckt sich mit den Befunden von Janz und Piltz [124], die in der Altersklasse zwischen 30

und 39 Jahren eine Häufigkeit von 7,5%, unter 30 Jahren keine Erkrankungsfälle fanden. Ein Einfluß der Epilepsieart auf das Auftreten einer schmerzhaften Schultersteife ließ sich nicht nachweisen, und auch die Gesamtmenge sowie die durchschnittliche Tagesdosis spielten – wie bei der Untersuchung von Janz und Piltz [124] – ebensowenig eine Rolle wie die Therapiedauer. Hinsichtlich der Medikation bestätigte sich das bekannte Phänomen, daß für die Manifestation dieser Nebenwirkung die Einnahme von Phenobarbital oder Primidon entscheidend ist. 12 Männer und alle 22 betroffenen Frauen hatten Primidon, Phenobarbital oder CHP-Phenobarbital eingenommen, meist in Kombination mit anderen Medikamenten; lediglich ein Mann stand unter einer Kombinationstherapie mit Phenytoin und Carbamazepin [142].

10.15.2.6 Knochen

Seit der Erstbeschreibung einer antiepileptikabedingten Osteomalazie bei Kindern durch Kruse [151] und Schmid [234] war diese Nebenwirkung häufig Gegenstand von Untersuchungen [152]. Von Anfang an wurde ein Zusammenhang mit dem Vitamin-D-Stoffwechsel vermutet, aber die Diskussion über die Ätiologie der Osteopathia antiepileptica ist immer noch kontrovers [201]. Wurde das gehäufte Vorkommen einer Osteopathie von manchen Autoren generell bestritten [161], so ergaben doch die meisten sorgfältigen Untersuchungen entsprechende Auffälligkeiten bei langzeitbehandelten Epilepsiepatienten. Zur Frühdiagnostik wurden radiologische Untersuchungsmethoden wie Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule, des Beckens sowie der Hände und Füße, zum Teil in Weichteiltechnik [148] eingesetzt, weiterhin Photonabsorptionsmessungen [46]. Knochenbiopsien bestätigten die Störung des Knochenstoffwechsels bei Epilepsiepatienten [190]. Ätiologisch wurde eine Vitamin-D-Defizienz, verursacht durch vermehrten Abbau in der Leber aufgrund der Enzyminduktion durch Antiepileptika, ebenso angeschuldigt wie eine verminderte Calciumabsorption [141] oder eine Inhibition der Parathormonwirkung [100]. Eine Defizienz von Vitamin D wurde in den meisten

entsprechenden Studien beschrieben, andere Autoren bestätigten diesen Befund aber nicht (s. Diskussion von Vitamin D). Bei Anwendung der Photonenabsorptionsmessung, die als empfindlichstes diagnostisches Instrument zur Früherkennung von Osteopathien gilt, fanden sich im Kollektiv der Heidelberger Antiepileptika-Studie im Mittel niedrigere Werte für Knochenmineralgehalt und Knochenmasse, als sie bei einem Kontrollkollektiv gleichen Alters beschrieben worden waren [142]. Niedrige Werte der Knochenmasse $< 0,76 \text{ g/cm}^2$ für die Männer und $< 0,68 \text{ g/cm}^2$ für die Frauen, die auf eine Osteomalazie hinweisen, wurden bei 19,3% der männlichen und 30,9% der weiblichen Anfallskranken beobachtet [142]. Sichere Beziehungen von Knochenmineralgehalt oder Knochenmasse zu Gesamtmenge und durchschnittlicher Tagesdosis der Antiepileptika ließen sich ebensowenig nachweisen wie zur Therapiedauer. Letzterer Befund steht im Gegensatz zu dem von Christiansen et al. [46], entspricht aber den Ergebnissen von Hahn et al. [98]. Die Ergebnisse der Knochendichtemessungen bei den Patienten der Heidelberger Antiepileptika-Studie mit unterschiedlicher Behandlungsdauer ohne Nachweis von Unterschieden zwischen den einzelnen Gruppen bestätigen zwar die früher aufgrund radiologischer Befunde aufgestellte Hypothese [182], wonach es bereits in den ersten beiden Jahren der Antiepileptikatherapie zu Veränderungen am Knochen kommt, zeigen aber keine besondere Gefährdung der über 10 Jahre Behandelten, wie es – in allerdings diskreter Ausprägung – bei Zugrundelegung radiologischer Kriterien gesehen worden war [148]. Hiermit stimmt überein, daß in der Heidelberger Antiepileptika-Studie ja auch keine Korrelation zwischen Knochendichte und Therapiedauer gefunden wurde [142]. Die einzelnen Antiepileptika hatten in der Heidelberger Antiepileptika-Studie keinen unterschiedlichen Einfluß auf die Knochenparameter, was überraschend ist – wurden doch bislang speziell Phenytoin und Barbiturate, nur ausnahmsweise Carbamazepin und gar nicht Valproat hinsichtlich der Auslösung einer Osteopathie als Ursache angeschuldigt. Knochenmineralgehalt und Knochenmasse korrelierten nicht mit dem Kalzium- oder Parathormonkonzentrationen im Serum,

ein wiederum überraschender Befund, der im Gegensatz steht zu früheren Resultaten der gleichen Untersucher [148]. Die 25-Hydroxy-Cholecalciferol-Spiegel im Serum zeigen starke saisonale Schwankungen; bei der getrennten Berechnung der möglichen Beziehungen zu den Knochendichtewerten für das Halbjahr mit hohen bzw. niedrigen Vitamin-D-Werten fehlte eine Korrelation zwischen Knochenmineralgehalt bzw. Knochenmasse und Vitamin D [142], was in Übereinstimmung ist mit den Befunden von Mosekilde et al. [189] und Pylypchuk et al. [212], die zwischen quantitativen morphometrischen Daten von Beckenkammbiopsien und Vitamin-D-Konzentrationen keine Beziehung fanden. Wie bei der Besprechung der Befunde für Vitamin D noch diskutiert werden soll, scheint also die Bestimmung dieses Vitamins für die Früherkennung von Osteopathien nur von zweifelhaftem Wert, ebenso wie die Parathormon- und Calciumwerte, die ebenfalls keine Beziehung zur Knochendichte erkennen ließen. Anders liegen die Verhältnisse bei der alkalischen Phosphatase, wo sich zumindest bei den Männern eine deutliche negative Korrelation zu Knochenmineralgehalt und Knochenmasse fand [142]. Demnach wäre also die alkalische Phosphatase derjenige Laborparameter, der noch am ehesten den Kalzifizierungsgrad des Skelettsystems bei langzeitbehandelten Epilepsiepatienten anzeigt. Die Bestimmung dieses Enzyms sollte bei den ambulanten Kontrollen routinemäßig erfolgen, während auf die Analytik von 25-Hydroxycalciferol, Parathormon, Calcium und anorganischem Phosphat verzichtet werden kann. Wesentlich sind radiologische Kontrollen, möglichst des Handskelettes, oder – falls verfügbar – knochendensitometrische Verfahren.

Bei erhöhter alkalischer Phosphatase ohne klinische Zeichen einer Osteopathie sollte im Winterhalbjahr eine Substitution mit 500 bis 1000 I.E. Vitamin D erfolgen, bei manifester Knochenschädigung wird eine hochdosierte von endokrinologischer Seite zu überwachende Vitamin-D-Therapie empfohlen [148, 236].

Die alkalische Phosphatase ist bei Epilepsiepatienten nach der Gammaglutamyltranspeptidase am häufigsten erhöht, in der Literatur wird

meist bei Jugendlichen eine deutlicher ausgeprägte Erhöhung als bei Erwachsenen angegeben mit einer Abnahme der Häufigkeit von etwa 25% bei Patienten unter 20 bis zu 6% bei älteren Erwachsenen [12, 185, 270]. Zu bedenken ist, daß jugendliche Patienten physiologischerweise deutlich höhere Konzentrationen an alkalischer Phosphatase haben; Meyer-Wahl et al. [185], die dies bei der Festlegung ihrer Normwerte berücksichtigten, kamen für die unter Zwanzigjährigen auf einen Prozentsatz von 9,4%, bei den über zwanzigjährigen Patienten auf 24,4%. Im Kollektiv der Heidelberger Antiepileptika-Studie lag die Häufigkeit erhöhter Werte (170 U/l) mit 24,0% bei den Männern und 10,5% bei den Frauen niedriger [142]. Direkte Beziehungen zu Gesamtmenge, Tagesdosis oder Dauer der Medikation fanden sich nicht [142]. Bei den Monotherapierten lagen die Werte wiederum bei den mit Phenytoin Behandelten am höchsten, die mit Valproat Monotherapierten boten im Vergleich zu den mit enzyminduzierenden Antiepileptika Behandelten niedrigere Konzentrationen, ein Hinweis auf die Bedeutung der Enzyminduktion in der Leber für die Erhöhung der alkalischen Phosphatase [142]. Erhöhungen der Knochenisoenzyme wurden bei Normalkonzentrationen der gesamten alkalischen Phosphatase mitgeteilt [226].

10.15.2.7 Zähne

Von Harris und Rowe waren bei Epilepsiepatienten Zahnwurzelanomalien beobachtet worden, die denen bei Hypoparathyreoidismus ähneln; eine gemeinsame Ätiologie dieser Zahnwurzelanomalien und der Gingivahyperplasie im Sinne einer Störung im Stoffwechsel von Parathormon und Vitamin D wurde von den Autoren postuliert [101].

Zur Gingivahyperplasie sei im übrigen auf Kapitel 10.15.2.5 verwiesen.

10.15.2.8 Muskeln

In der Literatur sind einige Fälle von reversiblen myasthenischen Syndromen unter Behandlung mit Phenytoin bzw. Mesantoin [38, 188] sowie

mit Trimethadion [29] beschrieben; ebenso wurden subklinische lediglich myographisch faßbare Veränderungen unter Phenytoin-Medikation beobachtet [290]. Mit der in der Heidelberger Antiepileptika-Studie angewandten Methodik konnte der hohe Prozentsatz von abnormen Muskelbelastungstesten, den Zebrowska-Szymusik [290] mit 28,6% bei 42 untersuchten Epileptikern fand, nicht bestätigt werden; lediglich 2% des entsprechend untersuchten Kollektivs wies subklinische Hinweise auf ein myasthenisches Syndrom auf [142]. Der ganz überwiegende Teil dieser Patienten (8 von 11) nahm zum Untersuchungszeitpunkt kein Phenytoin ein, so daß die Bedeutung dieses Medikaments zumindest für die subklinischen Formen ähnlich wie bei den Polyneuropathien sehr fragwürdig erscheint; häufiger als Phenytoin war Carbamazepin [5] vertreten, genauso häufig erstaunlicherweise Barbexaclon, das im Gesamtkollektiv wesentlich seltener eingenommen wurde als Phenytoin [142]. In einigen Fällen wurden Myopathien in Kombination mit den biochemischen Zeichen eines Hypothyreoidismus oder einer Osteopathie bei Behandlung mit Kombinationen oder mit Phenytoin mitgeteilt [15, 174, 254]. Eine Dermatomyositis wurde unter Behandlung mit Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Ethosuximid und Trimethadion beschrieben [236]. Im Rahmen einer Hypersensitivitätsreaktion auf Phenytoin mit Hepatitis fanden Harney und Glasberg eine Myositis mit hohen CK-Werten [99].

10.15.2.9 Sonstige Organe

Herz

Auf die möglichen kardialen Folgen der Behandlung mit Carbamazepin wurde im entsprechenden Abschnitt in Kapitel 10.15.1.1 eingegangen. Das als Antiarrhythmikum eingesetzte Phenytoin kann bei rascher Infusion (250 mg in 6–7 Minuten) bei Gesunden zu Sinusbradykardie und Blutdruckabfall führen [11]. Die Infusionsgeschwindigkeit von Phenytoin sollte daher nicht mehr als 25 mg/min betragen, sie ist kontraindiziert bei sinuatrialem Block und AV-Block 2. und 3. Grades [236].

Lunge

Seltene Lungenkomplikationen unter Antiepileptika-Therapie wurden im Rahmen von antiepileptika-induziertem Lupus erythematodes, Mediastinal-Lymphomen oder Hypersensitivitätsreaktionen beschrieben [18].

Nieren

Nierenversagen ist bei Antiepileptika-induziertem Lupus erythematodes bekannt, sehr selten auch bei Hypersensitivitätsreaktionen auf Phenytoin [3] und während der Behandlung mit Sultiam oder Carbamazepin [7]. Ein nephrotisches Syndrom wurde unter Behandlung mit Mephenytoin beobachtet [253], außerdem unter Oxazolindinen [34], wobei das Intervall zwischen Therapiebeginn und Auftreten der Komplikation bei vier bis 24 Monaten lag.

Über mögliche Beeinflussungen der Kreatinin- und Harnstoffkonzentrationen im Serum durch die Langzeittherapie mit Antiepileptika existieren in der Literatur keine gesicherten Erkenntnisse [75]. In der Heidelberger Antiepileptika-Studie fanden sich niedrigere Spiegel beim Epilepsiepatienten-Kollektiv im Vergleich zu den Normalpersonen, besonders deutlich ausgeprägt beim Kreatinin [142]. Daß es sich hierbei wohl tatsächlich um einen Effekt der Antiepileptika handelt, zeigen die negativen Korrelationen, die bei den Männern zwischen Gesamtmenge sowie durchschnittlicher Tagesdosis der Antiepileptika und Kreatinin bestand. Bei der Reduktion der Nierenwerte durch die Antiepileptika erscheint fraglich, ob es sich auch hier um den Ausdruck der enzyminduzierenden Aktivität einiger Medikamente handelt; bei den Monotherapierten bestanden nämlich keine signifikanten Unterschiede zwischen Valproat und den enzyminduzierenden Antiepileptika, wenn auch die mit Valproat Behandelten beim Kreatinin und Harnstoff jeweils den höchsten Mittelwert aufwiesen [142].

Immunsystem

Bei mit Antiepileptika behandelten Anfallskranken kann die humorale und zelluläre Immunantwort gestört sein [257]. 1971 berichteten Sorrell

et al. erstmals über eine IgA-Defizienz bei antikonvulsiv behandelten Epilepsiepatienten [257]. In der Folge wurde dieser Befund von mehreren Untersuchern bestätigt [1, 2, 244, 251], die sämtlich bei mit Phenytoin behandelten Patienten eine Abnahme des IgA in einer Häufigkeit bis 25% sahen. Bei einigen Epilepsiepatienten fand Aarli [2] aber auch einen Anstieg des IgA unter Phenytoin. Unklar ist die Wirkung der anderen Antiepileptika auf IgA. Während Strandjord et al. [263] unter Carbamazepin eine IgA-Erhöhung beschrieben, teilten Sorrell und Forbes [257] eher niedrigere IgA-Spiegel bei Einnahme dieses Antikonvulsivums mit. Für IgG wurde meist ein Anstieg unter Antiepileptika gesehen, von anderen Autoren aber auch eine Erniedrigung [236, 251]. Auch für IgM sind die Mitteilungen in der Literatur kontrovers: Teils wurden erhöhte Konzentrationen unter Antiepileptika beschrieben [251], in der Mehrzahl jedoch erniedrigte oder normale [1, 244, 257].

10.15.2.10 Endokrine und neuroendokrine Veränderungen

Unter Valproat wurde ein Anstieg des γ -Aminobuttersäure-Spiegels in Liquor, Gehirn und Serum beschrieben [239], ein Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus dieser Substanz wird vermutet. Veränderungen im Serotonin-Plasma-Spiegel unter Antiepileptika sind in ihrer Wertigkeit bislang unklar, ein Anstieg der 5-Hydroxyindolessigsäure spielt möglicherweise eine Rolle bei akuten neurotoxischen Effekten der Antiepileptika [236].

Schmitz et al. berichteten 1975 über erhöhte FSH- und LH-Spiegel unter Phenytoinbehandlung [241]. Lühdorf et al. beobachteten dagegen keine Veränderungen dieser Hormone unter Phenytoin- und Carbamazepintherapie [167]. In der Heidelberger Antiepileptika-Studie wurde gleichfalls keine Erhöhung von FSH und LH gefunden [142]. FSH zeigte andererseits aber deutliche positive Korrelationen mit der Gesamtdosis und der durchschnittlichen Tagesdosis an eingenommenen Antiepileptika [142]. London et al. [166] fanden einen Anstieg der Prolak-

tin-Spiegel nach 7tägiger Verabreichung von Carbamazepin oder Phenytoin, Rodin et al. [225] bestätigten diesen Befund an männlichen Epilepsiepatienten. In der Untersuchung von Franceschi et al. [73] lagen bei langzeitbehandelten Frauen die Prolaktinspiegel gleichfalls höher als beim Kontrollkollektiv. Keinen Effekt von Carbamazepin auf den Prolaktin- und FSH-Spiegel, dagegen eine Erniedrigung von LH, sah Isojärvi [121]. In der Literatur sind erhöhte Testosteronwerte bei männlichen Anfallskranken beschrieben [10, 114]. Gleichzeitig wurde über Erhöhungen des sexualhormonbindenden Globulins unter Antiepileptika berichtet [10, 114, 121, 171], wobei als Ursache wiederum die Induktion steroidmetabolisierender Enzyme durch die Antiepileptika angesehen wird. Niedrigere Fraktionen des freien Testosterons wurden von Dana-Haeri et al. 1982 mitgeteilt [53]. Die bei Epilepsiepatienten beschriebene Verminderung des sexuellen Antriebs könnte hiermit erklärt werden (s. auch Kap. 7.5.1). Lühdorf et al. [167] fanden bei neu auf Antiepileptika eingestellten Epilepsiepatienten einen Testosteronanstieg unter Phenytoin, nicht dagegen unter Carbamazepin. Entsprechende Unterschiede bestanden auch in der Heidelberger Antiepileptika-Studie [142]. Da Carbamazepin ein potenter Enzyminduktor ist, erscheint somit fraglich, ob die Erhöhung des sexualhormonbindenden Globulins mit konsekutiver Vermehrung des Gesamttestosterons wirklich nur auf einer hepatischen Enzyminduktion beruht, oder ob hier nicht andere medikamentenspezifische Faktoren eine Rolle spielen.

Hinsichtlich der möglichen Beeinflussung des Schilddrüsenhormonsystems durch Antiepileptika führte Fichsel [71] bei Kindern sehr eingehende Untersuchungen durch. Die deutlichsten Veränderungen wurden gefunden bei Therapien mit Phenytoin, Carbamazepin und Primidon, wobei proteingebundenes Jod und zum Teil Trijodthyronin, besonders aber Gesamtthyroxin betroffen waren. Entsprechende Befunde bei Erwachsenen sind schon länger bekannt [112]. Beim Kollektiv der Heidelberger Antiepileptika-Studie bestätigte sich eindrucksvoll die Erniedrigung des Gesamtthyroxins, während Trijodthy-

ronin nicht von den Werten des Kontrollkollektivs abwich [142]. Das thyroxinbindende Globulin lag bei den anfallskranken Frauen niedriger, während beim TSH in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Fichsel [71] sowie Gharib und Munoz [83] keine sicheren Abweichungen gefunden wurden. Deutliche Unterschiede bestehen zwischen mit enzyminduzierenden Antiepileptika und mit Valproat behandelten Patienten hinsichtlich des Gesamtthyroxinspiegels [71, 142], entsprechend werden als Ursache der Erniedrigung des Gesamtthyroxins neben einer Verdrängung aus der Bindung mit dem TBG durch Antiepileptika eine raschere Konversion und eine schnellere Metabolisierung durch das mikrosomale System in der Leber angenommen [142]. Die klinische Manifestation einer Hypothyreose unter Antiepileptikaeinnahme ist selten [235]; im Kollektiv der Heidelberger Antiepileptika-Studie nahmen nur 3,9% der Patienten Schilddrüsenhormonpräparate [142], somit nicht häufiger als eine Normalpopulation [6]. Eine Hypothyreose sollte nur angenommen werden, wenn auch eine Hypophysen-Insuffizienz, ein abnorm erhöhter TRH-Test und ein überschießender Anstieg des TSH-Spiegels oder erhöhte TSH-RIA-Werte vorliegen [43].

Die Cortisolproduktion und die 24-Stunden-Cortisolekretionsrate wird durch Phenytoin erhöht [79]. Die endogenen Nebennierenrindensteroide werden durch Enzyminduktion vermehrt abgebaut, entsprechend sind Dexamethason und Prednison bei Therapie mit enzyminduzierenden Antiepileptika weniger wirksam [275]. Falsch negative Ergebnisse können bei niedrig dosierten Dexamethasontests unter Antiepileptika vorkommen [130].

Einzelbeobachtungen belegen die Möglichkeit eines hyperglykämischen Komas bei Phenytoinintoxikation [134]. Während der Nüchternblutzucker bei Epilepsiepatienten durch die Antikonvulsiva nicht beeinträchtigt zu sein scheint, wurde bei mit Phenytoin behandelten Kindern unter Glukosebelastung ein verzögerter Anstieg oder eine Verminderung der Insulinsekretion gesehen [51], so daß höhere Blutzuckeranstiege resultierten. Perry-Keene et al. fanden bei Patienten, die wegen Herzrhythmusstörungen Phe-

nytoin erhalten hatten, die verminderte Insulinfreisetzung bei Glukosebelastung bestätigt, sahen andererseits aber keine Veränderung bei den Blutzuckerspiegeln [205]. Die Autoren folgerten, daß unter Phenytoin die verminderte Insulinsekretion mit einer erhöhten Insulinsensitivität verbunden sein könnte. In der Heidelberger Antiepileptika-Studie wurden bei den langzeitbehandelten Epilepsiepatienten niedrigere Insulinspiegel gefunden bei unauffälligen Blutzuckerspiegeln [142], was für die Richtigkeit dieser Hypothese sprechen würde.

Für Carbamazepin ist ein antidiuretischer Effekt beschrieben [206, 252, 261]; der Mechanismus ist unklar. Smith et al. [252] fanden bei ihren unter einer Wasserintoxikation leidenden Patienten hohe Vasopressinkonzentrationen; andererseits beobachteten Heim et al. [106] und Stephens et al. [261] einen Abfall des Plasma-Vasopressinspiegels bei gesunden Freiwilligen nach Carbamazepingabe. Sie folgerten, daß Carbamazepin die Sensitivität der Niere für ADH unter gleichzeitiger Besetzung von Osmorezeptoren erhöht. Die Resultate der Heidelberger Antiepileptika-Studie, wonach für die mit Carbamazepin monotherapierten Patienten im Mittel die niedrigsten ADH-Werte gefunden wurden, sind mit dieser Annahme in Übereinstimmung [142]. Für Phenytoin wurde beschrieben, daß es die carbamazepininduzierte Wasserintoxikation rückgängig machen kann [256], weiterhin, daß es bei hochdosierter intravenöser Gabe die Freisetzung von Vasopressin verhindert [70]. Perucca und Richens vertreten die Auffassung, daß die Rückbildung der carbamazepinbedingten Wasserintoxikation durch zusätzliche Verabreichung von Phenytoin auf die durch die Kombinationsbehandlung bedingte Reduktion der Carbamazepinplasmakonzentration zurückzuführen sei [206].

Parathormon wurde bei Epilepsiepatienten im Zusammenhang mit der Entdeckung von Osteopathien untersucht [148]. Dabei wurden in Einzelfällen erhöhte Parathormonwerte beschrieben. In einer vergleichenden Untersuchung, bei der eine Kontrollgruppe zur Verfügung stand, die unter exakt gleichen Umweltbedingungen lebte, fand Offermann bei anfallskranken Kin-

den und Erwachsenen jeweils eine Tendenz zu höheren Parathormonwerten, die sich aber statistisch nicht bestätigen ließ [201]. Ähnlich war der Befund bei der Heidelberger Antiepileptika-Studie, wobei ein knappes Viertel der untersuchten Epilepsiepatienten erhöhte Parathormonwerte über 40 pmol/l aufwies [142]. Der Mechanismus der möglichen Parathormonerhöhung ist unklar; diskutiert wird eine Blockierung von Parathormonrezeptoren durch Antikonvulsiva [228]. Andererseits wird aber auch eine raschere Metabolisierung des Parathormons durch antiepileptikabedingte Enzyminduktion in der Leber für möglich gehalten [249]. Überraschend war bei der Heidelberger Antiepileptika-Studie das Fehlen von Beziehungen zwischen Parathormon und Vitamin D bzw. Knochendichte, was den Wert der Parathormonbestimmung als Indikator einer Osteopathia antiepileptica in Frage stellt [142]. Dies würde auch den Befunden von Bell et al. entsprechen, die in ihrer prospektiven Studie keine statistisch zu sichernde Parathormonerhöhung fanden, dagegen eine eindeutige Erniedrigung des 25-Hydroxycalciferols [19].

10.15.2.11 Stoffwechsel

Elektrolyte

Mitteilungen in der Literatur bezüglich einer Beeinflussung der Elektrolytkonzentrationen im Serum durch Antiepileptika existieren kaum [236]. Lediglich Hyponatriämien durch Carbamazepin sind beschrieben [107], außerdem eine Beeinflussung der Kalziumabsorption durch Antiepileptika [141]. Für Kalzium fanden sich in der Heidelberger Antiepileptika-Studie negative Korrelationen zu Gesamt- und Tagesdosis der Antiepileptika sowie Behandlungsdauer [142]. Unter den Monotherapierten hatten die mit Phenytoin Behandelten im Schnitt die niedrigsten Spiegel. Mit den Knochendichtewerten korrelierte der Kalziumserumspiegel bei beiden Geschlechtern nicht. Generell ist also der Wert der Kalziumbestimmung als Suchmethode im Hinblick auf die Frage nach dem möglichen Vorliegen einer Osteopathie von zweifelhaftem Wert, sie kann aber im Einzelfall im Zusammen-

hang mit den anderen Parametern von Nutzen sein. Eine Beziehung zwischen Kalziumkonzentration im Plasma und Gingivahyperplasie bestand im Kollektiv der Heidelberger Antiepileptika-Studie nicht [142].

Die Natriumkonzentration im Serum lag bei den weiblichen Anfallskranken der Heidelberger Antiepileptika-Studie höher als bei weiblichen Normalpersonen, wobei aber nur 2,8% der Epilepsiepatientinnen erhöhte Natriumwerte (> 145 mmol/l) aufwiesen. Bei den Männern bestand kein Unterschied [142]. Beim Kalium wurden dagegen für beide Geschlechter niedrigere Serumspiegel bei den Epilepsiepatienten als bei Normalpersonen gefunden mit Risikofaktoren einer Kaliumerniedrigung ($< 3,5$ mmol/l) von 14,2% bei den Männern und 20,5% bei den Frauen [142].

Harnsäure

In ihrer Zusammensetzung von Komplikationen bei Therapie mit Antiepileptika weisen Meinardi und Stoel auf die Möglichkeit einer Hyperurikämie unter Carbamazepin hin [184]. Krause et al. fanden bei langzeitbehandelten männlichen und weiblichen Anfallskranken jeweils deutlich niedrigere Harnsäurekonzentrationen als bei Kontrollpersonen [146]. Daß die beobachtete Erniedrigung der Harnsäure wohl tatsächlich durch die Antiepileptika-Einnahme bedingt ist, belegt die negative Korrelation zwischen Harnsäure und insgesamt zugeführter Medikamentenmenge sowie Therapiedauer bei den männlichen Anfallskranken. Bei den Monotherapierten fiel eine deutliche Reduktion der Harnsäurekonzentration bei den mit enzyminduzierenden Antiepileptika (Phenytoin, Primidon, Carbamazepin) im Vergleich zu den mit Valproat behandelten Patienten auf. Den stärksten harnsäuresenkenden Effekt hatte dabei Carbamazepin [146]. Zusammenfassend kann postuliert werden, daß die Erniedrigung der Harnsäurekonzentration Folge der enzyminduktorischen Wirkung von Antiepileptika im Sinne einer Stoffwechselsteigerung mit erhöhter Proteinsynthese sein könnte.

Bilirubin

Aus der Literatur ist bekannt, daß Phenobarbital eine Verminderung des Bilirubins im Serum bewirkt, was therapeutisch vor allem bei Hyperbi-

lirubinämien im Kindesalter Anwendung findet [268]. Als Ursache wird eine vermehrte Konjugation des Bilirubins im Rahmen der hepatischen Enzyminduktion angenommen. So wiesen die mit enzyminduzierenden Medikamente (Phenytoin, Primidon und Carbamazepin) monotherapierten Patienten der Heidelberger Antiepileptika-Studie eindeutig niedrigere Bilirubinspiegel auf als die mit Valproat behandelten [142]. Unklar ist, ob eine erhöhte biliäre Exkretion des Bilirubins Ursache der bei Epilepsiepatienten gehäuft gefundenen Gallensteine ist [291].

Lipide

Durch Langzeiteinnahme von Antiepileptika bedingte Erhöhungen von Serumlipiden wurden mehrfach beschrieben [161, 170, 204, 217]. Speziell für Phenytoin und Barbiturate wurden Erhöhungen der Cholesterol- und Triglyzeridkonzentrationen mitgeteilt, wobei als mögliche Ursache die Induktion hepatischer Enzyme oder eine Beeinflussung des Metabolismus der Gallensäuren postuliert wurden. Ausgehend von diesen Befunden vermuteten einige Autoren ein höheres Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen bei langzeitbehandelten Epilepsiepatienten [204, 217]. Andererseits fanden Linden [160] und Livingston [161] eine niedrige Inzidenz von Herzinfarkten bei großen Epilepsiepatienten-Kollektiven. Bei einer kleinen Zahl antiepileptisch Behandelter beschrieben Luoma et al. [169] und Nikkilä et al. [197] erhöhte HDL-Cholesterol-Werte im Serum, womit die erwähnten Befunde erklärt werden könnten. Beim Kollektiv der Heidelberger Antiepileptika-Studie lagen die Serumwerte für Gesamtcholesterol höher als bei gleichaltrigen Normalpersonen, wobei der Unterschied sich aber nur bei den Frauen statistisch sichern ließ [142]. Die gleiche Tendenz fand sich beim LDL-Cholesterol, allerdings für beide Geschlechter ohne statistische Signifikanz. Beim HDL-Cholesterol boten die anfallskranken Frauen leicht höhere Werte; überraschenderweise fanden sich für die HDL-Cholesterol-Fraktion bei den männlichen Epilepsiepatienten im Mittel aber deutlich niedrigere Werte als bei den Kontrollpersonen. Somit konnten die oben

erwähnten Befunde von Nikkilä et al. [197] bei Männern nicht bestätigt werden, wohl aber die von Luoma et al. [170] bei Frauen gefundenen. Während die Triglyzeride und Phospholipide zwischen Epilepsiepatienten und Kontrollpersonen in der Heidelberger Antiepileptika-Studie nicht sicher differierten, fanden sich für Apolipoprotein A2 Hinweise auf eine Erniedrigung im Rahmen der antiepileptikabedingten Enzyminduktion [142]. Die Konstellation mit gleichzeitig erhöhten Apolipoprotein-A1-Spiegeln bei den anfallskranken Frauen weist auf erhöhte Konzentrationen der HDL2-Subklasse hin, wobei die Bedeutung dieses Befundes im Hinblick auf das Risiko einer Koronarerkrankung noch nicht geklärt ist [110]. Prinzipiell kann man nach den vorliegenden Befunden kein erniedrigtes Risiko langzeittherapierter Epilepsiepatienten hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen ableiten: Zum einen fanden sich keine erhöhten HDL-Cholesterol-Werte bei den Anfallskranken, zum anderen wiesen diese höhere Konzentrationen an Apolipoprotein B auf, das eine Rolle für die Ablagerung von Lipiden in den Wänden der Blutgefäße spielt. Diese Folgerung wird durch die epidemiologische Studie von Hauser et al. bestätigt, die bei Epileptikern keine erniedrigten Mortalitätsraten hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen fanden [104].

Vitamine

Vitamin B₁ und B₂. Eine hochdosierte Langzeitbehandlung mit enzyminduzierenden Antiepileptika scheint nach den Ergebnissen der Heidelberger Antiepileptika-Studie einen negativen Einfluß auf den Status der Vitamine B₁ und B₂ zu haben [142]. Über den Mechanismus kann nur spekuliert werden. So wäre etwa ein Einfluß der antiepileptikabedingten Enzyminduktion in der Leber auf den Abbau des Vitamins denkbar. Entsprechend bestanden bei beiden Geschlechtern in der Heidelberger Antiepileptika-Studie Korrelationen zwischen Gammaglutamyltranspeptidase und dem Status der Vitamine B₁ und B₂. Kein Zusammenhang fand sich mit den Nervenleitgeschwindigkeiten sowie den Resultaten des Aufmerksamkeitsbelastungstests [142]. Die-

se Befunde sind bemerkenswert unter dem Aspekt, daß gerade Polyneuropathien und Konzentrationsschwäche bekannte Symptome eines Thiaminmangels sind.

Bei den Männern des Kollektivs bestanden Hinweise auf Beziehungen zwischen Riboflavinstatus und rotem Blutbild, die sich in negativen Korrelationen zwischen α_{EGR} (Quotient der Transketolase-Aktivität mit und ohne Zugabe von Flavin-Adenin-Dinukleotid) und Erythrozytenzahl und Hämoglobin äußerten, sowie in einer positiven Korrelation zwischen α_{EGR} und MCH [142]; diese Befunde weisen auf die schon länger postulierte mögliche Funktion des Vitamin B₂ für die Erythropoese hin mit der Folge einer Anämie bei Riboflavinmangel. Möglich erscheint ein Einfluß weiterhin auf die Manifestation von Gingivahyperplasien, wo die α_{EGR} -Werte bei den männlichen und weiblichen Anfallskranken mit diesen Symptomen jeweils höher lagen als bei den übrigen [142].

Vitamin B₆. Verschlechterungen des Vitamin-B₆-Status unter Einnahme von Antiepileptika sind mehrfach beschrieben [56, 214]. In der Heidelberger Antiepileptika-Studie wurden diese Befunde bei den männlichen Anfallskranken bestätigt, die für α_{EGOT} (Quotient der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Aktivität mit und ohne Zugabe von Pyridoxal-5-phosphat) höhere und für Pyridoxal-5-phosphat niedrigere Werte aufwiesen als Normalpersonen [142]. Sowohl EGOT₀ als auch Pyridoxal-5-phosphat lagen bei den nur mit Valproat behandelten Anfallskranken jeweils deutlich höher als bei den mit Phenytoin, Primidon oder Carbamazepin Monotherapiererten, was für einen speziellen Einfluß der Enzyminduktion spricht.

Vitamin B₁₂. Die Angaben in der Literatur zum Vitamin-B₁₂-Status unter Antiepileptikaeinnahme sind widersprüchlich: Reynolds et al. fanden eine leichte Erniedrigung [218], in anderen Studien, die nach der Beschreibung von Megaloblastenanämien unter Antikonvulsiva durchgeführt wurden, wurde dies nicht bestätigt [136]. In der Heidelberger Antiepileptika-Studie fand sich bei den Männern eine recht deutliche Erniedrigung des Vitamin-B₁₂-Spiegels, die sich

auch in einer höheren Risikorate einer Vitamin-B₁₂-Defizienz von 15% im Vergleich zu 6% bei der Kontrollgruppe ausdrückte [142]. Dagegen bestand bei den Frauen kein entsprechender Unterschied. Mögliche Ursache hierfür könnte die wesentlich häufigere Einnahme von Ovulationshemmern bei den weiblichen Normalpersonen sein; bei diesen fanden sich nämlich niedrige Vitamin-B₁₂-Werte unter Einnahme hormoneller Antikonceptiva [6]. Von besonderem Interesse sind naturgemäß mögliche Beziehungen zwischen Vitamin-B₁₂-Status und rotem Blutbild. Hier zeigte sich in der Heidelberger Antiepileptika-Studie keinerlei Korrelation [142].

Folat. Während für den Vitamin-B₁₂-Status unter Antiepileptika in der Literatur keine eindeutigen Befunde vorliegen, sind sich die Untersucher einig, daß der Folat-Spiegel unter antikonvulsiver Therapie erniedrigt ist; die Häufigkeit einer Folatniedrigung wird in der Literatur zwischen 27 und 91% angegeben [142]. Die Ursache der antiepileptikainduzierten Folatniedrigung ist unklar: Diskutiert werden verminderte Zufuhr mit der Nahrung, gestörte intestinale Absorption, Interaktionen zwischen Antiepileptika und Folsäure-Koenzymen oder vermehrter Katabolismus der Folsäure durch Enzyminduktion und eine Hemmung der Enzyme, die für die intestinale Dekonjugation der Folate zuständig sind; es gibt Hinweise, daß die Konversion von Folsäure zu 5-Methyltetrahydrofolsäure gestört sein könnte [149]. Klinisch wird als Ausdruck der Folatniedrigung die unter Antiepileptikaeinnahme beschriebene Megaloblastenanämie angesehen [132], die jedoch im Gegensatz zur Folatdepletion selten zu beobachten ist. Reynolds berichtete 1968 über Zusammenhänge zwischen Folatmangel und psychiatrischen Befunden bei behandelten Epilepsiepatienten [218], Ergebnisse, die von anderen Autoren nicht bestätigt werden konnten [199]. Weiterhin wurden noch Beziehungen zwischen Gingivahyperplasie und Folatmangel vermutet [277]. Hommes untersuchte eine mögliche Rolle der Folatniedrigung als antiepileptisches Wirkprinzip, nachdem bereits 1960 Chanarin et al. eine krampffördernde Wirkung von Folat gefunden hatten [45],

und stellte im Tierversuch eine Krampfschwellen-erniedrigung durch Folat fest [115]. Auch weitere Autoren fanden eine Zunahme der Anfallsfrequenz bei Gabe von Folat [198]. Die Beobachtungen sind kontrovers; es liegen auch Untersuchungsergebnisse über eine Abnahme der Anfallshäufigkeit durch Folsäuregabe vor [74a]. In der Heidelberger Antiepileptika-Studie wurde die Erniedrigung des Folats eindrucksvoll bestätigt [142]. Bemerkenswert ist die fehlende Korrelation zwischen Folat und neurographischen Werten in dieser Studie – wurden doch in früheren Untersuchungen entsprechende Zusammenhänge vermutet [247]. Das Fehlen einer solchen Beziehung entspricht den von Horwitz et al. [116] sowie von Taylor et al. [267] mitgeteilten Befunden, wonach sich Epileptiker mit Polyneuropathie in ihren Folatspiegel nicht von solchen ohne Beeinträchtigung des peripheren Nervensystems unterschieden und wonach eine Substitution mit Folat keinen Effekt auf die Polyneuropathie hatte. Bei den Werten des Blutbildes fand sich überraschenderweise nur eine einzige Korrelation, und zwar eine schwach positive Beziehung zum MCHC bei den Frauen [142]. Munoz-Garcia et al. [192] hatten dagegen Beziehungen zwischen Folat und MCV gefunden. Hinsichtlich zerebellärer Störungen fiel eine recht deutliche Erniedrigung des Folatspiegels, vor allem bei den betroffenen Männern, auf; dieser Befund würde gut zu Literaturangaben über zentralnervöse Ausfälle bei Folatmangel passen [32].

Biotin. Die Risikobereiche für einen Biotinmangel sind noch nicht klar definiert; legt man Schätzwerte von < 250 ng/l für ein hohes und 250 bis 300 ng/l für ein mäßiges Risiko eines Biotinmangels zugrunde, so fanden sich entsprechende Risikoraten bei weit über 80% der in der Heidelberger Antiepileptika-Studie untersuchten Epilepsiepatienten [142]. Der vermutete Zusammenhang mit der Medikation bestätigte sich: Bei den Männern korrelierten die Biotinspiegel negativ mit der durchschnittlichen Tagesdosis, der Gesamtmenge sowie der Therapiedauer, und bei den monotherapierten Patienten unterschieden sich Phenytoin-, Primidon- und Carbamazepin-Behandelte deutlich von den unter Valproat

stehenden. Hypothesen hinsichtlich der Bedeutung der Biotinerniedrigung für den Wirkmechanismus von Antiepileptika sind aufgrund der biochemischen Funktion dieses Vitamins ableitbar [144].

Vitamin C. In einem Fallbericht über ein 28 Monate altes Mädchen unter antiepileptischer Kombinationstherapie vermuteten Klein et al. eine Vitamin-C-Defizienz [135]. Dagegen fanden Dawson und Duncan bei 29 antiepileptisch langzeitbehandelten Kindern keine Beeinflussung der Ascorbinsäurekonzentration in den Leukozyten [57]. Auch in der Heidelberger Antiepileptika-Studie bestanden bei den Vitamin-C-Spiegeln keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Epilepsiepatienten und den Kontrollpersonen [142].

Vitamin A. Die Daten der Heidelberger Antiepileptika-Studie sprechen dafür, daß durch Antiepileptikaeinnahme der Vitamin-A-Status nicht nennenswert beeinträchtigt wird [142]. Höhere Vitamin A-Spiegel bei mit Antiepileptika behandelten Kindern, speziell unter Phenytoin, beschrieben dagegen Kozlowski et al. [138].

Vitamin D. Eine Störung des Vitamin-D-Metabolismus unter Langzeitbehandlung mit Antikonvulsiva wird seit der Entdeckung der Osteopathia antiepileptica durch Kruse [151] und Schmid [234] vermutet; die meisten Autoren beschreiben eine Erniedrigung des 25-Hydroxycholecalciferol(25-OHD)-Spiegels unter Antiepileptika [19, 55], wobei als Ursache der Vitamin-D-Erniedrigung eine Induktion hepatischer Enzyme sowie eine Stimulation der biliären Exkretion durch die Medikamente angesehen wird. Andere Autoren fanden dagegen keinen sicheren Unterschied im Vitamin-D-Spiegel zwischen behandelten erwachsenen Epilepsiepatienten und Kontrollpersonen [22, 202] und nehmen andere Mechanismen für die Entstehung der Osteopathie wie Hemmung der intestinalen Kalziumabsorption oder Inhibition der Wirkung des Parathormons am Knochen an. Abgehoben wird in diesem Zusammenhang auf die Zusammensetzung des Kontrollkollektivs, das im Idealfall die gleichen Eß- und Lebensgewohnheiten (UV-Ex-

position) aufweisen sollte wie die Anfallskranken. Auch in Studien, die diese Voraussetzungen erfüllen, wurden eindeutige Erniedrigungen des Vitamin-D-Spiegels beschrieben [54] und in einer prospektiven Untersuchung mit neu auf Antiepileptika eingestellten Anfallskranken fand sich eine Erniedrigung des Vitamin-D-Spiegels [19]. Fest steht jedenfalls, daß bei Vorliegen einer antiepileptika-induzierten Osteopathie die Gabe von Vitamin D therapeutisch wirksam ist [148], wobei die Gabe von Vitamin D₂ möglicherweise einen günstigeren Effekt auf die Knochenmineralisation hat als die von Vitamin D₃ [147].

Vitamin E. Für Vitamin E wurde bei Kindern eine Erniedrigung unter Antiepileptika-Einnahme gefunden [113]. Kovalenko et al. beschrieben bei therapieresistenten Epilepsien Behandlungserfolge mit der Gabe von Vitamin E [137]. Bei den erwachsenen Anfallskranken der Heidelberger Antiepileptika-Studie fand sich bei den Männern eine leichte Erniedrigung, bei den Frauen dagegen eine Erhöhung der Vitamin-E-Spiegel im Vergleich zu einem Normalkollektiv [142]. Bis auf eine Patientin wies von den über 500 untersuchten Personen kein Anfallskranker ein erhöhtes Risiko einer Vitamin-E-Defizienz auf.

Vitamin K. Blutungen bei Neugeborenen von mit Hydantoinen, Barbituraten oder Primidon allein oder in Kombination behandelten Müttern sind bekannt [280]. Als Ursache wird eine Vitamin K-Defizienz vermutet, wobei der genaue pathogenetische Mechanismus nicht klar ist [236, 280]. (Zur Prävention von Vitamin-K-Mangel-bedingten Blutungen der Neugeborenen s. 7.6.5.4).

10.15.2.12 Kanzerogenität

Unter Phenytoin ist ein höheres Risiko des Auftretens von malignen Lymphomen unter Langzeittherapie beschrieben [236]. Karzinome wurden in einer eingehenden epidemiologischen Untersuchung aus Dänemark bei behandelten Anfallskranken nicht häufiger gefunden als in der Normalpopulation [47]. Ziegler beschrieb bei über 400 institutionalisierten Anfallskranken

eine niedrigere Karzinomrate als bei Kontrollpersonen [292], während Schneiderman eine höhere Inzidenz von Lebertumoren beobachtete [242], ein Befund, dessen Wertigkeit nach den Ergebnissen einer Untersuchung von White et al. in Frage zu stellen ist [282]. Generell ist nach dem derzeitigen Wissensstand keine kanzerogene Wirksamkeit der Antiepileptika erwiesen [236].

10.15.2.13 Mutagenität

Eine erhöhte Inzidenz chromosomaler Aberrationen wurde bei Anfallskranken unter Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Phenobarbital und weiteren Antiepileptika vermutet [8, 108]. Später durchgeführte Kontrollen der Befunde von Herha und Obe [108] konnten die vorher gesehenen mutagenen Effekte nicht bestätigen [200], und auch In vitro-Untersuchungen zeigten keine chromosomale Schädigung durch Phenytoin [25]. Keinen Zusammenhang zwischen Chromosomen-Aberrationen und Phenobarbital- oder Primidon-Spiegeln fand Foerst [72]. Zusammenfassend kann somit eine mutagene Wirksamkeit der Antiepileptika nicht als bewiesen angesehen werden.

Literatur

- [1] Aarli, J. A. Changes in serum immunoglobulin levels during phenytoin treatment of epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 54 (1976) 423–430.
- [2] Aarli, J. A.: Effect of phenytoin on the immune system. In: T. M. Hassel, M. C. Johnston et al. (Hrsg.): *Phenytoin-Induced Teratology and Gingival Pathology*, S. 25–34. Raven Press, New York 1980.
- [3] Agarwal, B. N., F. G. Cabebe, B. I. Hoffman: Diphenylhydantoin-induced acute renal failure. *Nephron* 18 (1977) 249–251.
- [4] Aguglia, U., M. Zappia, A. Quattrone: Carbamazepine-induced nonepileptic myoclonus in a child with benign epilepsy. *Epilepsia* 28 (1987) 515–517.
- [5] Ambrosetto, G., R. Riva, A. Barruzi: Hyperamonemia in asterixis induced by carbamazepine: two case reports. *Acta Neurol. Scand.* 69 (1984) 186–189.
- [6] Arab, L., B. Schellenberg, G. Schlierf: Nutrition and health. A survey of young men and women in

Heidelberg. *Ann. Nutr. Metab.* 26, *Suppl. 1* (1982) 1–244.

[7] Aviram, A., J. W. Czaczkes, E. Rosenmann: Acute renal failure associated with sulthiame. *Lancet* 1 (1965) 818.

[8] Ayraud, N., C. Cantrelle, G. Darcourt: Action des médicaments anticonvulsants sur les chromosomes de lymphocytes humains. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 168 (1974) 573–577.

[9] Babcock, J. R., L. V. Commiskey, G. O. White: Oral bilateral symmetrical fibromas. *Oral Surg.* 21 (1966) 4–8.

[10] Barragry, J. M., H. L. J. Makin, D. J. H. Trafford et al.: Effect of anticonvulsants in plasma testosterone and sex hormone binding globulin levels. *J. Neurol. Psychiatry* 41 (1978) 913–914.

[11] Barron, S. A.: Cardiac arrhythmias after small i. v. dose of phenytoin. *N. Engl. J. Med.* 295 (1976) 678.

[12] Bartels, H., W. Evert, W. Hauck et al.: Significance of increased serum gamma-glutamyltransferase activity during long-term anticonvulsive treatment. Clinical and experimental studies. *Neuropädiatrie* 6 (1975) 77–89.

[13] Bartels, H., E. Iffland, J. Lagenstein: Gerinnungsphysiologische Untersuchungen bei 54 mit Dipropylsigsäure behandelten Patienten. *Med. Welt* 27 (1976) 2519–2521.

[14] Baruzzi, A., R. Michelucci, C. A. Tassinari: Benzodiazepines. Nitrazepam. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 785–804. Raven Press, New York 1989.

[15] Barwich, D.: Myopathie und Osteomalazie nach langdauernder antiepileptischer Behandlung. *Münch. Med. Wschr.* 116 (1974) 2113–2116.

[16] Bateman, D. E.: Carbamazepine induced systemic lupus erythematosus: Case report. *Br. Med. J.* 291 (1985) 632–633.

[17] Bauer, J., H. Penin, W. Burr: Nebenerscheinungen unter Valproinsäuretherapie im Erwachsenenalter. *Nervenarzt* 59 (1988) 26–31.

[18] Bayer, A. S., S. R. Targan, H. E. Pitchon et al.: Dilantin toxicity: Miliary pulmonary infiltrates and hypoxemia. *Ann. Int. Med.* 85 (1976) 475–476.

[19] Bell, D., Y. C. Pak, J. Zerwekh, D. E. Barilla et al.: Effect of phenytoin on bone and vitamin D metabolism. *Ann. Neurol.* 5 (1979) 374–378.

[20] Benassi, E., G. Bo, L. Cocito et al.: Carbamazepine and cardiac conduction disturbances. *Ann. Neurol.* 22 (1987) 280–281.

[21] Bensch, J., G. Blennow, H. Ferngren et al.: A double-blind study of clonazepam in the treatment of

therapy resistant epilepsy in children. *Dev. Med. Child Neurol.* 19 (1977) 335–342.

[22] Berry, J. L., E. B. Mawer, D. A. Walker et al.: Effect of antiepileptic drug therapy and exposure to sunlight on vitamin D status in institutionalised patients. In: J. Oxley, D. Janz, H. Meinardi (Hrsg.): *Chronic Toxicity of Antiepileptic Drugs*, S. 185–192. Raven Press, New York 1983.

[23] Besser, R., G. Krämer: Carbamazepin und EEG. In: G. Krämer, H. C. Hopf (Hrsg.): *Carbamazepin in der Neurologie*, S. 142–146. Thieme, Stuttgart, New York 1987.

[23a] Betts, T.: Clinical use of lamotrigine. *Seizure* 1 (1992) 3–6.

[23b] Betts, T., G. Goodwin, R. Withers, W. Yuen: Human safety of lamotrigine. *Epilepsia* 32 (1991) S. 17–21.

[24] Binnie, C. D.: Potential antiepileptic drugs. Flunarizine and other calcium entry blockers. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 971–982. Raven Press, New York 1989.

[25] Bishun, N. P., N. S. Smith, D. C. Williams: Chromosomes and anticonvulsant drugs. *Mutation Res.* 28 (1975) 141–143.

[25a] Blankenhorn, V., W. Fröscher: Neuentwicklungen auf dem Gebiet der Antiepileptika. *Krankenhaupspsychiatrie* 3 (1992) 91–96.

[26] Bleck, T. P., M. C. Smith: Possible induction of systemic lupus erythematosus by valproate. *Epilepsia* 31 (1990) 343–345.

[27] Bodensteiner, J. B., H. H. Morris, G. S. Golden: Asterixis associated with sodium valproate. *Neurology* 31 (1981) 186–190.

[28] Booker, H. E.: Trimethadione. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 715–720. Raven Press, New York 1989.

[29] Booker, H. E., Chun, R. W. M., M. Sanguino: Myasthenia gravis syndrome associated with trimethadione. *J. A. M. A.* 212 (1970) 2262–2263.

[30] Borey, A., W. Koller: Phenytoin-induced dystonia. *Ann. Neurol.* 14 (1983) 92–93.

[31] Bork, K.: Kutane Arzneimittelnebenwirkungen. Unerwünschte Wirkungen systemisch verabreichter Medikamente an Haut und hautnahen Schleimhäuten bei Erwachsenen und Kindern. Schattauer, Stuttgart, New York 1985.

[32] Botez, M. I., F. Fontaine, T. Botez et al.: Folate-responsive neurological and mental disorders. Report of 16 cases. *Eur. Neurol.* 16 (1977) 230–246.

[33] Botez, M. I., J. Gravel, E. Attig et al.: Reversible chronic cerebellar ataxia after phenytoin intoxica-

tion: Possible role of cerebellum in cognitive thought. *Neurology* 35 (1985) 1152–1157.

[34] Briggs, J. N., J. L. Emery: Toxic effects of tridione. *Lancet* 1 (1949) 59–62.

[34a] Brodie, M. J.: Lamotrigine. *Lancet* 339 (1992) 1397–1400.

[35] Browne, T. R.: Other succinimides. Methsuximide. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 707–714. Raven Press, New York 1989.

[36] Browne, T. R., F. E. Dreifuss, P. R. Dyken et al.: Ethosuximide in the treatment of absence (petit mal) epilepsy. *Neurology (Minneapolis)* 25 (1975) 515–525.

[36a] Browne, T. R., R. H. Mattson, J. K. Penry et al.: Vigabatrin for refractory complex partial seizures: Multicenter single-blind study with long-term follow-up. *Neurology* 37 (1987) 184–189.

[37] Browne, T. R., J. K. Penry: Benzodiazepines in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 14 (1973) 277–310.

[38] Brumlik, J., R. S. Jacobs: Myasthenia gravis associated with diphenylhydantoin therapy for epilepsy. *Can. J. Neurol. Sci.* 1 (1974) 127–129.

[39] Buchanan, R. A.: Ethosuximide: Toxicity. In: D. M. Woodbury, J. K. Penry, R. P. Schmidt (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, 1st edition, S. 449–454. Raven Press, New York 1972.

[40] Burke, C. W.: Gastrointestinal side-effects of ethosuximide. *Lancet* 2 (1964) 966.

[41] Bussien, R.: Granulocytopenie aigue après administration simultanée de gentamicine et diazépam. *Nouv. Presse Med.* 3 (1974) 123.

[41a] Butler, W. H., J. P. Mumford, P. J. Lewis: Neuropathologic findings in patients receiving long-term vigabatrin therapy for chronic intractable epilepsy. *J. Child Neurol., Suppl.* 2 (1991) S. 17–S. 24.

[42] Campostrini, R., G. Zaccara, L. Rossi et al.: Valproate-induced hyperammonaemia in two epileptic identical twins. *J. Neurol.* 232 (1985) 167–168.

[43] Caplan, R. H., R. Mordon, K. Kristoff et al.: Diphenylhydantoin effects of thyroid function tests. *Ann. Neurol.* 1 (1977) 603–604.

[44] Cardauns, H., R. Iffland: Über eine tödliche Diazepam (Valium) Vergiftung bei einem drogenabhängigen Jugendlichen. *Arch. Toxikol.* 31 (1973) 147–151.

[45] Chanarin, I., J. Laidlaw, L. W. Loughbridge: Megaloblastic anaemia due to phenobarbitone. The convulsant action of therapeutic doses of folic acid. *Br. Med. J.* 1 (1960) 1099–1102.

[46] Christiansen, C., P. Rodbro, M. Lund: Incidence of anticonvulsant osteomalacia and effect of

vitamin D. Controlled therapeutic trial. *Br. Med. J.* 4 (1973) 695–701.

[47] Clemmesen, J., V. Fuglsang-Frederiksen, C. M. Plum: Are anticonvulsants oncogenic? *Lancet* 1 (1974) 705–707.

[48] Collaborative Group for Epidemiology of Epilepsy: Adverse reactions to antiepileptic drugs: A follow-up study of 355 patients with chronic antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 29 (1988) 787–793.

[49] Coulter, D. L., R. J. Allen: Secondary hyperammonemia: A possible mechanism for valproate encephalopathy. *Lancet* 1 (1980) 1310–1311.

[50] Critchley, E. M. R., S. D. Vakil, H. W. Hayward et al.: Dupuytren's disease in epilepsy: Result of prolonged administration of anticonvulsants. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 39 (1976) 498–503.

[51] Cummings, N. P., A. L. Rosenbloom, W. C. Kohler et al.: Plasma glucose and insulin responses to oral glucose with chronic diphenylhydantoin therapy. *Pediatrics* 51 (1973) 1091–1093.

[52] Cunningham, M. L.: Acute hepatic necrosis following treatment with amytryptiline and diazepam. *Br. J. Psychiatry* 111 (1965) 1107–1109.

[53] Dana-Haeri, J., J. Oxley, A. Richens: Reduction of free testosterone by antiepileptic drugs. *Br. Med. J.* 284 (1982) 85–86.

[54] David, H. P., W. Woloszczuk, J. Kovarik: Antiepileptika-induzierte Osteomalazie und Vitamin D-Therapie. *Nervenarzt* 54 (1983) 647–650.

[55] Davie, M. W., C. E. Emberson, D. E. Lawson et al.: Low plasma 25-hydroxyvitamin D and serum calcium levels in institutionalized epileptic subjects: associated risk factors, consequences, and response to treatment with vitamin D. *Q. J. Med.* 52 (1983) 79–91.

[56] Davis, R. E., P. A. Reed, B. K. Smith: Serum pyridoxal, folate, and vitamin B12 levels in institutionalized epileptics. *Epilepsia* 16 (1975) 463–468.

[57] Dawson, K. P., A. Duncan: Ascorbic acid and long-term anticonvulsant therapy in children. *Br. J. Nutr.* 33 (1975) 315–318.

[58] deHaas, A. M. L., M. Kuilman: Ethosuximide (alpha-ethyl-alpha-methylsuccinimide) and grand mal. *Epilepsia* 5 (1964) 90–96.

[59] Delattre, J.-E., B. Safai, J. B. Posner: Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology* 38 (1988) 194–198.

[60] Doddrell, C. B., A. S. Troupin: Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: A double-blind comparison with phenytoin. *Neurology* 27 (1977) 1023–1028.

- [61] Dravet, C., B. B. Dalla, E. Mesdjan et al.: Phenytoin-induced paroxysmal dyskinesias. In: J. Oxley, D. Janz, H. Meinardi (Hrsg.): *Chronic toxicity of antiepileptic drugs*, S. 229–235. Raven Press, New York 1983.
- [62] Dreifuss, F. E.: Other antiepileptic drugs. Bromides. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 877–879. Raven Press, New York 1989.
- [63] Dreifuss, F. E.: Ethosuximide. Toxicity. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 699–705. Raven Press, New York 1989.
- [64] Dreifuss, F. E.: Valproate. Toxicity. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 643–651. Raven Press, New York 1989.
- [65] Dreifuss, F. E., N. Santilli, D. H. Langer et al.: Valproic acid hepatic fatalities: A retrospective review. *Neurology* 37 (1987) 379–385.
- [66] Druskin, M. S., M. H. Wallen, L. Bonagura: Anticonvulsant-associated megaloblastic anemia. *N. Engl. J. Med.* 267 (1962) 483–485.
- [67] Eadie, M. J.: Other barbiturates. Methylphenobarbital and metharbital. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 357–378. Raven Press, New York 1989.
- [68] Edwards, V. E.: Side effects of clonazepam therapy. *Proc. Aust. Assoc. Neurol.* 11 (1974) 199–202.
- [69] Falconer, M. A., S. Davidson: Coarse features in epilepsy as a consequence of anticonvulsant therapy. *Lancet* 2 (1973) 1112–1114.
- [70] Fichman, M. P., C. R. Kleeman, J. E. Bethune: Inhibition of antidiuretic hormone secretion by diphenylhydantoin. *Arch. Neurol.* 22 (1970) 45–53.
- [71] Fichsel, H.: Hormonelle Veränderungen unter Antikonvulsiva. In: O. Hallen, J. G. Meyer-Wahl, J. Braun (Hrsg.): *Epilepsie* 82, S. 119–128. Einhorn-Press, Wandsbek 1984.
- [72] Foerst, D.: Chromosomenuntersuchungen nach der Einwirkung von Primidon (Mylepsinum) und seiner Abbauprodukte Phenobarbital und Phenylethylmalondiamide in vitro. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 21 (1972) 305–318.
- [73] Franceschi, M., L. Perego, F. Cavagnini et al.: Effects of long-term antiepileptic therapy on the hypothalamic-pituitary axis in man. *Epilepsia* 25 (1984) 46–52.
- [74] Friedel, B., R. Lempp: Grand-mal-Provokation bei der Behandlung kindlicher Petit mal mit Oxazolidinen oder Succinimiden und ihre therapeutischen Konsequenzen. *Z. Kinderheilk.* 87 (1962) 42–51.
- [74a] Fröscher, W.: Folsäure und Epilepsie. *Epilepsie-Blätter* 1 (1988) 72–76.
- [75] Fröscher, W., M. Eichelbaum, R. Gugler et al.: Medikamentöse Therapie der Epilepsien unter Kontrolle der Antiepileptika-Serumspiegel. Schattauer, Stuttgart–New York 1980.
- [76] Fröscher, W., F. Hoffmann: Dupuytren's contracture in patients with epilepsy: follow-up study. In: J. Oxley, D. Janz, H. Meinardi (Hrsg.): *Chronic Toxicity of Antiepileptic Drugs*, S. 147–153. Raven Press, New York 1983.
- [77] Fröscher, W., F. Hoffmann: Dupuytren'sche Kontraktur und Phenobarbitaleinnahme bei Epilepsiepatienten. In: O. Hallen, J. G. Meyer-Wahl, J. Braun (Hrsg.): *Epilepsie* 82, S. 133–137. Einhorn-Press, Wandsbek 1984.
- [78] Fröscher, W., C. V. Kappes, H. Klammer et al.: Dupuytren's contracture in patients in chronic medication with antiepileptic drugs. In: H. Meinardi, A. J. Rowan (Hrsg.): *Advances in Epileptology 1977*, S. 342–345. Swets & Zeitlinger, Amsterdam–Lisse 1978.
- [79] Gallagher, B. B.: Adrenal hyperplasia in epileptic patients. In: P. Kellaway, I. Petersen (Hrsg.): *Quantitative Analytic Studies in Epilepsy*, S. 165–169. Raven Press, New York 1976.
- [80] Gallassi, R., A. Morreale, S. Lorusso et al.: Cognitive effects of phenytoin during monotherapy and after withdrawal. *Acta Neurol. Scand.* 75 (1987) 258–261.
- [81] Gallassi, R., A. Morreale, S. Lorusso et al.: Cognitive effects of valproate. *Epilepsy Res.* 5 (1990) 160–164.
- [82] Geraldini, C., M. T. Faedda, G. Sideri: Anticonvulsant therapy and its possible consequences on peripheral nervous system: a neurographic study. *Epilepsia* 25 (1984) 502–505.
- [83] Gharib, H., J. M. Munoz: Endocrine manifestations of diphenylhydantoin therapy. *Metabolism* 23 (1974) 515–524.
- [84] Gillham, R. A., N. Williams, K. Wiedmann et al.: Concentration-effect relationships with carbamazepine and its epoxide on psychomotor and cognitive function in epileptic patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 51 (1988) 929–933.
- [85] Gillman, M. A., R. Sandyk: Clonazepam-induced Tourette syndrome in a subject with hyperplexia. *Postgrad. Med. J.* 63 (1987) 311.
- [86] Goldin, S.: Toxic effects of primidone. *Lancet* 1 (1954) 102–103.
- [87] Gould, J. D. M., S. Lingdam: Hazards of intrarterial diazepam. *Br. Med. J.* 2 (1977) 298–299.

- [83] Graber, M., S. Kelleher: Side effects of acetazolamide: The champagne blues. *Am. J. Med.* 84 (1988) 979 - 980.
- [84] Gram, L., K. D. Bentsen: Hepatic toxicity of antiepileptic drugs: A review. *Acta Neurol. Scand.* 68, *Suppl.* 97 (1983) 81 - 90.
- [85] Gram, L., P. K. Jensen: Carbamazepine. Toxicity. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 555 - 565. Raven Press, New York 1989.
- [86] Granick, S.: Hepatic porphyria and drug-induced or chemical porphyria. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 123 (1965) 188 - 197.
- [87] Green, R. A., M. G. Gilbert: Fatal bone marrow aplasia associated with Celontin therapy. *Minn. Med.* 42 (1959) 130.
- [88] Greenblatt, D. J., J. Koch-Weser: Clinical toxicity of chlordiazepoxide and diazepam in relation to serum albumin concentration: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 7 (1974) 259 - 262.
- [89] Gregoriades, A. D., E. G. Franges: Clinical observation on clonazepam in intractable epilepsy. In: Penry, J. K. (Hrsg.): *Epilepsy: The Eighth International Symposium*, S. 169 - 175. Raven Press, New York 1977.
- [90] Gropper, A. L.: Diphenylhydantoin sensitivity. Report of a fatal case with hepatitis and exfoliative dermatitis. *New Engl. J. Med.* 254 (1956) 522 - 523.
- [91] Hadler, A. J.: Granulocytopenia following barbiturate therapy. *New Engl. J. Med.* 222 (1940) 775.
- [92] Haerten, K., W. Pötgen: Leukopenie nach Benzodiazepin-Derivaten. *Med. Welt* 26 (1975) 1712 - 1714.
- [93] Hahn, T. J., B. A. Hendin, C. R. Scharp et al.: Serum 25-hydroxycalciferol levels and bone mass in children on chronic anticonvulsant therapy. *New Engl. J. Med.* 292 (1975) 550 - 554.
- [94] Harney, J., M. R. Glasberg: Myopathy and hypersensitivity to phenytoin. *Neurology* 33 (1983) 790 - 791.
- [95] Harris, M., M. V. Jenkins, M. R. Wills: Phenytoin inhibition of parathyroid hormone induced bone resorption in vitro. *Br. J. Pharmacol.* 50 (1974) 405 - 408.
- [96] Harris, M., D. J. F. Rowe: Direct effects of anticonvulsant drugs on connective tissue. In: A. Richens, F. P. Woodford (Hrsg.): *Anticonvulsant Drugs and Enzyme Induction*, S. 99 - 107. Associated Scientific Publishers, Amsterdam - Oxford - New York 1976.
- [97] Hart, R. G., J. D. Easton: Carbamazepine and hematological monitoring. *Ann. Neurol.* 11 (1982) 309 - 312.
- [98] Haruda, F.: Phenytoin hypersensitivity: 38 cases. *Neurology* 29 (1979) 1480 - 1485.
- [99] Hauser, W. A., Annegers, J. F., Elveback, C. R.: Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 21 (1980) 399 - 412.
- [100] Hebenstreit, G.: Psychopathologie der Aufwach- und Schlafepilepsie. *Nervenarzt* 53 (1982) 287 - 290.
- [101] Heim, M., B. Conte-Delvolx, M. Bonnefoi et al.: Mesure du taux de la 8-arginine vasopressine plasmatique par méthode radioimmunologique chez le sujet normal, au cours d'une surcharge hydrique avant et pendant un traitement par carbamazépine. *Pathol. Biol. (Paris)* 27 (1979) 95 - 98.
- [102] Henry, D. A., D. H. Lawson, D. Reavey et al.: Hyponatraemia during carbamazepine treatment. *Br. Med. J.* 1 (1977) 83 - 84.
- [103] Herha, J., G. Obe: Chromosomal damage in patients with epilepsy: Possible mutagenic properties of long-term antiepileptic drug treatment. In: J. K. Penry (Hrsg.): *Epilepsy. The Eight International Symposium*, S. 87 - 94. Raven Press, New York 1977.
- [104] Herranz, J. L., J. A. Armijo, R. Arteaga: Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, and valproate during monotherapy in children. *Epilepsia* 29 (1988) 794 - 804.
- [105] Heuck, C. C., E. Görlich, K.-H. Krause: Risikofaktoren bei Epileptikern. In: K.-H. Ladwig (Hrsg.): *Herz-Kreislauf-Prävention*, S. 102 - 110. Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore 1984.
- [106] Hewetson, K. A., A. E. S. Ritch, D. S. Watson: Sick sinus syndrome aggravated by carbamazepine therapy for epilepsy. *Postgrad. Med. J.* 62 (1986) 497 - 498.
- [107] Heyma, P., R. G. Larkins, D. Perry-Keene et al.: Thyroid hormone levels and protein binding in patients on long-term diphenylhydantoin treatment. *Clin. Endocrinol.* 5 (1977) 369 - 376.
- [108] Higashi, A., H. Tamari, T. Ikeda et al.: Serum vitamin E concentration in patients with severe multiple handicaps treated with anticonvulsants. *Pediatr. Pharmacol.* 1 (1980) 129 - 134.
- [109] Hoffmann, H., T. Kahlert: Veränderungen von Sexualhormonen bei männlichen Epilepsie-Patienten unter Langzeittherapie. *Nervenarzt* 52 (1981) 715 - 717.
- [110] Hommes, O. R.: Folate and epilepsy. *Res. Clin. Forums* 2 (1980) 91 - 101.
- [111] Horwitz, S. J., F. A. Klipstein, B. E. Lovelace: Folic acid and neuropathy in epilepsy. *Lancet* 2 (1967) 1305 - 1306.
- [112] Houck, J. C., R. F. Cheng, M. D. Waters: Diphenylhydantoin: Effects on connective tissue and

- wound repair. In: D. M. Woodbury, J. K. Penry, R. P. Schmidt (Hrsg.): *Antiepileptic Drugs*, S. 267–274. Raven Press, New York 1982.
- [118] Huang, C. Y., J. G. McLeod, D. Sampson et al.: Clonazepam in the treatment of epilepsy. *Med. J. Aus.* 2 (1974) 5–8.
- [119] Hunger, J., J. Kleim: Testpsychologische Leistungsprüfung bei Epileptikern. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 233 (1983) 307–325.
- [120] Huyman, N. M., P. D. Dennis, K. G. Sinclair: Tremor due to sodium valproate. *Neurology* 29 (1979) 1177–1180.
- [121] Isojärvi, J. I. T.: Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia* 31 (1990) 438–445.
- [122] Jacobsen, N. O., L. Mosekilde, O. Myhr-Jensen et al.: Liver biopsies in epileptics during anticonvulsant therapy. *Acta Med. Scand.* 199 (1976) 345–348.
- [123] Janz, D.: *Die Epilepsien*. Thieme, Stuttgart, New York 1969.
- [124] Janz, D., U. Piltz: Schultersteife bei Primidonbehandlung. In: O. Hallen, J. G. Meyer-Wahl, J. Braun (Hrsg.): *Epilepsie* 82, S. 129–132. Einhorn-Press, Wandsbek 1984.
- [125] Janz, D., D. Schmidt: Antiepileptic drugs and failure of oral contraceptives. *Lancet* 1 (1974) 1113.
- [126] Jeavons, M.: Valproate toxicity. In: M. Woodbury, J. K. Penry, C. E. Pippen (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, 2nd edition, S. 647–653. Raven Press, New York 1982.
- [127] Jeavons, P. M.: Hepatotoxicity of antiepileptic drugs. In: J. Oxley, D. Janz, H. Meinardi (Hrsg.): *Chronic Toxicity of Antiepileptic Drugs*, S. 1–45. Raven Press, New York 1983.
- [128] Jeavons, P. M.: Non-dose-related side effects of valproate. *Epilepsia* 25 (1984) 50–55.
- [129] Joyce, R. P., C. H. Gunderson: Carbamazepine-induced orofacial dyskinesia. *Neurology* 30 (1980) 1333–1334.
- [130] Jubiz, W., A. W. Meikle, R. A. Levinson et al.: Effect of diphenylhydantoin on the metabolism of dexamethasone. *N. Engl. J. Med.* 283 (1970) 11–14.
- [131] Karas, B. J., B. J. Wilder, F. J. Hammond et al.: Treatment of valproate tremors. *Neurology* 33 (1983) 1380–1382.
- [132] Kendle, E. M.: Megaloblastic anaemia during anticonvulsant therapy. *Delaware Med. J.* 41 (1969) 147–149.
- [133] Keränen, T., J. Sivenius: Side effects of carbamazepine, valproate and clonazepam during long-term treatment of epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 68, *Suppl.* 97 (1983) 69–80.
- [134] Klein, J. P.: Diphenylhydantoin intoxication associated with hyperglycemia. *J. Pediatr.* 69 (1966) 463–465.
- [135] Klein, G. L., J. B. Florey, V. L. Goller: Multiple vitamin deficiencies in association with chronic anticonvulsant therapy. *Pediatrics* 60 (1977) 767.
- [136] Klipstein, F. A.: Subnormal serum folate and macrocytosis associated with anticonvulsant drug therapy. *Blood* 23 (1964) 68–86.
- [137] Kovalenko, V. M., G. N. Kryzhanovsk', V. S. Kovalenko et al.: Alfa-tocopherol v kompleksnoi terapii nekotorykh form epilepsii. *Zh. Neurofpatol. Psikiatr.* 84 (1984) 892–897.
- [138] Kozlowski, M. L., M. L. Taylor, M. T. Baer et al.: Anticonvulsant medication use and circulating levels of total thyroxine, retinol binding protein, and vitamin A in children with delayed cognitive development. *Am. J. Clin. Nutr.* 46 (1987) 360–368.
- [139] Krämer, G.: Carbamazepin-induzierte Veränderungen von Laborparametern und ihre klinische Relevanz. In: G. Krämer, H. C. Hopf (Hrsg.): *Carbamazepin in der Neurologie*, S. 107–129. Thieme, Stuttgart, New York 1987.
- [140] Krämer, G.: Carbamazepin-Intoxikationen. In: G. Krämer, H. C. Hopf (Hrsg.): *Carbamazepin in der Neurologie*, S. 147–153. Thieme, Stuttgart, New York 1987.
- [141] Kraft, D., K. Schaefer, W. Bochenin et al.: Untersuchungen zum Calcium-Stoffwechsel bei antiepileptischer Therapie. *Nervenarzt* 44 (1973) 150–154.
- [142] Krause, K.-H.: Nebenwirkungen von Antiepileptika bei Langzeitmedikation. Eine klinisch-statistische Studie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo 1988.
- [143] Krause, K.-H., P. Berlit: Nerve conduction velocity in patients under long term treatment with antiepileptic drugs. *Electromyogr. clin. Neurophysiol.* 30 (1990) 61–64.
- [144] Krause, K.-H., P. Berlit, J. P. Bonjour: Erniedrigung des Biotins als möglicher Faktor im Wirkmechanismus von Antiepileptika. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 231 (1982) 141–148.
- [145] Krause, K.-H., P. Berlit, G. Kynast: Zur Neurotoxizität von Antiepileptika bei Langzeitbehandlung. In: H. Gänshirt, P. Berlit, G. Haack (Hrsg.): *Kardiovaskuläre Erkrankungen und Nervensystem, Neurotoxikologie, Probleme des Hirntodes*, S. 471–479. Springer, Berlin–Heidelberg–New York–Tokyo 1985.
- [146] Krause, K.-H., P. Berlit, H. Schmidt-Gayk et al.: Antiepileptic drugs reduce serum uric acid. *Epilepsy Res.* 1 (1987) 306–307.

- [147] Krause, K.-H., T. Bohn, H. Schmidt-Gayk et al.: Zur prophylaktischen Gabe von Vitamin D2 und D3 bei Anfallskranken. *Nervenarzt* 49 (1978) 174–180.
- [148] Krause, K.-H., P. Prager, H. Schmidt-Gayk et al.: Diagnostik der Osteopathia antiepileptica im Erwachsenenalter. *Dtsch. Med. Wschr.* 102 (1977) 1872–1877.
- [149] Krause, K.-H., H. Schmidt-Gayk, D. Gut-scher et al.: Serumfolsäurespiegel unter antiepileptischer Langzeittherapie. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 228 (1980) 91–94.
- [150] Krishnamoorthy, K. S., E. L. Zalneraitis, R. S. K. Young et al.: Phenytoin-induced choreoathetosis in infancy: case reports and a review. *Pediatrics* 72 (1983) 831–834.
- [151] Kruse, R.: Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie (Vorläufige Mitteilung). *Mtschr. Kinderheilk.* 116 (1968) 378–380.
- [152] Kruse, R.: Osteopathien, Kalzium- und Vitamin-D-Stoffwechselstörungen unter antiepileptischer Langzeittherapie. *Bibliothca. Psychiat.* 151 (1975) 114–143.
- [153] Landolt, H.: L'électroencéphalographie dans les psychoses épileptiques et les épisodes schizophréniques. *Rev. Neurol.* 95 (1956) 597–599.
- [154] Larray, D., A. Hadengue, D. Pessayre et al.: Carbamazepine-induced cholangitis. *Dig. Dis. Sci.* 32 (1984) 554–557.
- [155] Laubenthal, F., H. J. Raffauf: Begleit- und Nebenerscheinungen bei Ospolot-Anwendung. In: H. Selbach (Hrsg.): Internationales Kolloquium über das Antikonvulsivum Ospolot, S. 124–133. Staufien Verlag, Kamp Lintfort 1963.
- [156] Leppik, I. E., J. C. Cloyd: Primidone. Toxicity. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): Antiepileptic drugs, Third edition, S. 439–445. Raven Press, New York 1989.
- [157] Leppik, I. E., J. C. Cloyd, K. Miller: Development of tolerance to the side effects of primidone. *Ther. Drug Mon.* 6 (1984) 189–191.
- [158] Leppik, I. E., J. Lapora, R. Loewenson: Seasonal incidence of phenytoin allergy unrelated to plasma levels. *Arch. Neurol.* 42 (1985) 120–122.
- [159] Levantine, A., J. Almeyda: Drug reactions XX. Cutaneous reactions to anticonvulsants. *Br. J. Dermatol.* 87 (1972) 646–649.
- [160] Linden, V.: Myocardial infarction in epileptics. *Brit. Med. J.* 2 (1975) 87.
- [161] Livingston, S.: Phenytoin and serum cholesterol. *Brit. Med. J.* 1 (1976) 586.
- [162] Livingston, S., W. Berman: Antiepileptic drugs and development of rickets. *J. Ped.* 82 (1973) 347–348.
- [163] Livingston, S., L. L. Boks: Use of dione drugs (Propazone, Tridione, Paradione, Dimedione and Malidione) in treatment of epilepsy of children. *N. Engl. J. Med.* 253 (1955) 138–142.
- [164] Lockman, L. A.: Other antiepileptic drugs. Paraldehyde. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): Antiepileptic drugs, Third edition, S. 881–886. Raven Press, New York 1989.
- [165] Loiseau, P.: Sodium valproate platelet dysfunction and bleeding. *Epilepsia* 22 (1981) 141–146.
- [166] London, D. R., L. A. Loizou, W. R. Butt et al.: The effect of anti-convulsant drugs (AED) on hormonal responses in normal volunteers. In: S. I. Johannessen, P. L. Morselli, C. E. Pippenger et al. (Hrsg.): Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring, S. 405–411. Raven Press, New York 1980.
- [167] Lühdorf, K., L. Hareskov, M. Lund et al.: A prospective study of the antiepileptic drugs with special reference to excretion of androgens and cortisol. In: Penry, J. K. (Hrsg.): Epilepsy: The VIIIth Internat. Symposium, S. 209–213. Raven Press, New York 1977.
- [168] Lund, M.: Dupuytren's contracture and epilepsy. *Acta Psych. Neurol.* 16 (1941) 465–492.
- [169] Luoma, P. V., V. V. Myllyllä, E. A. Sotaniemi et al.: Plasma HDL cholesterol and growth hormone in epileptics treated with anticonvulsants. *Acta Pharm. Tox.* 47 (1980) 249–251.
- [170] Luoma, P. V., M. I. Reunanen, E. A. Sotaniemi: Changes of serum triglyceride and cholesterol levels during long-term phenytoin treatment for epilepsy. *Acta Med. Scand.* 206 (1979) 229–234.
- [171] Macphee, G. J. A., J. G. Larkin, E. Butler et al.: Circulating hormones and pituitary responsiveness in young epileptic men receiving long-term antiepileptic medication. *Epilepsia* 29 (1988) 468–475.
- [172] Marchesi, G. F., E. Ladavas, L. Provinciali et al.: Neurophysiological performances in patients treated with different antiepileptic drugs. In: J. Majkowski (Hrsg.): Epilepsy: A Clinical and Experimental Research, S. 258. Karger, Basel 1980.
- [173] Marco, P. de, G. Melchiori: Carbamazepine and eosinophilia (letter). *Ann. Neurol.* 20 (1986) 274.
- [174] Marsden, C. D., E. H. Reynolds, V. Parsons et al.: Myopathy associated with anticonvulsant osteomalacia. *Brit. Med. J.* 4 (1973) 526–527.
- [175] Masland, R. L.: A controlled trial of clonazepam in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol. Scand.* 51 (1975) 49–54.
- [176] Masland, R. L.: Carbamazepine. Neurotoxicity. In: D. M. Woodbury, J. K. Penry, R. P. Schmidt (Hrsg.): Antiepileptic Drugs, S. 521–531. Raven Press, New York 1982.

- [177] Matsumoto, K., K. Nakagawa, Z. Kaneko: The gingival hyperplasia resulting from diphenylhydantoin in children and adults. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 12 (1975) 369–471.
- [178] Matthes, A.: *Epilepsie – Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis*. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York 1977.
- [179] Mattson, R. H., J. A. Cramer: Phenobarbital. Toxicity. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 341–355. Raven Press, New York 1989.
- [180] Mattson, R. H., J. A. Cramer, J. F. Collins et al.: Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondary generalized tonic-clonic seizures. *N. Engl. J. Med.* 313 (1985) 145–151.
- [180a] McGuire, A. M., J. S. Duncan, M. R. Trimble: Effects of vigabatrin on cognitive function and mood when used as add-on therapy in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 33 (1992) 128–134.
- [181] McNicholl, B.: Carbamazepine induced systemic lupus erythematosus (letter). *Br. Med. J.* 291 (1985) 1126.
- [182] Mehregan, U., K.-H. Krause, P. Prager: Zur Häufigkeit der Osteopathia antiepileptica beim Erwachsenen in Abhängigkeit von Behandlungsdauer und Medikamentendosis. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 226 (1979) 299–310.
- [183] Meienberg, O., O. Bajc: Akute Polyneuropathie durch Diphenylhydantoin-Intoxikation. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 100 (1975) 1532–1539.
- [184] Meinardi, H., L. M. K. Stoel: Side-effects of anti-epileptic drugs. In: P. J. Vinken, G. W. Bruyn (Hrsg.): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 15, S. 705–738. North-Holland Publishing Comp., Amsterdam 1974.
- [185] Meyer-Wahl, J. G., L. Meyer-Wahl, B. Häusermann et al.: Leberwerte bei antikonvulsiver Behandlung. In: O. Hallen, J. G. Meyer-Wahl, J. Braun (Hrsg.): *Epilepsie* 82, S. 263–275. Einhorn-Press, Wandsbek 1984.
- [186] Millichap, J. G., W. R. Ortiz: Nitrazepam in myoclonic epilepsies. *Am. J. Dis. Child* 112 (1966) 242–248.
- [187] Milner, L.: Allergy to diazepam. *Brit. Med. J.* 1 (1977) 144.
- [188] Milonas, J., D. Kountouris, E. Scheer: Myasthenisches Syndrom nach langzeitiger Diphenylhydantoin-Therapie. *Nervenarzt* 54 (1983) 437–448.
- [189] Mosekilde, L., M. S. Christensen, B. Lund et al.: The interrelationships between 25-hydroxycholecalciferol, serum parathyroid hormone and bone morphometry in anticonvulsant osteomalacia. *Acta Endocr.* 84 (1977) 559–565.
- [190] Mosekilde, L., F. Melsen: Anticonvulsant osteomalacia determined by quantitative analysis of bone changes: Population study and possible risk factors. *Acta Med. Scand.* 199 (1976) 349–355.
- [190a] Mumford, J. P., M. Dam: Meta analysis of European placebo controlled trials of Vigabatrin in drug resistant epilepsy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 27 (Suppl.) (1989) 101–107.
- [191] Munoz-Garcia, D., T. Del Ser, F. Bermejo et al.: Truncal ataxia in chronic anticonvulsant treatment. Association with drug-induced folate deficiency. *J. Neurol. Sci.* 55 (1982) 305–311.
- [192] Munoz-Garcia, D., T. Del Ser, F. Bermejo et al.: Folic acid and vitamin B12 in long-term anticonvulsant therapy. *Mt. Sinai J. Med.* 50 (1983) 517–521.
- [193] Nanda, R. N., R. H. Johnson, H. J. Keogh et al.: Treatment of epilepsy with clonazepam and its effect on other anticonvulsants. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 40 (1977) 538–543.
- [194] Neophytides, A. N., J. G. Nutt, J. Lodish: Thrombocytopenia associated with sodium valproate treatment. *Ann. Neurol.* 5 (1979) 389–390.
- [195] Nicholls, D. P., M. Yasin: Acute renal failure from carbamazepine (letter). *Br. Med. J.* 4 (1972) 490.
- [196] Nielsen, N. V., K. Syversen: Possible retinotoxic effect of carbamazepine. *Acta Ophthalmol.* 64 (1986) 287–290.
- [197] Nikkilä, E. A., M. Haste, C. Ehuholm et al.: Increase in serum high density lipoprotein in phenytoin users. *Br. Med. J.* 3 (1978) 99.
- [198] Norris, J. W., R. F. Pratt: A controlled study of folic acid in epilepsy. *Neurology* 21 (Minneapolis) (1971) 659–664.
- [199] Norris, J. W., R. F. Pratt: Folic acid deficiency and epilepsy. *Drugs* 8 (1974) 366–385.
- [200] Obe, G., L. Riedel, J. Herha: Mutagenität von Antiepileptika. In: H. Doose, M. Dam, G. Gross-Selbeck et al. (Hrsg.): *Epilepsie 1979*. Ehe, Schwangerschaft, Geburt, genetische Beratung, S. 58–69. Thieme, Stuttgart, New York 1980.
- [201] Offermann, G.: Chronic antiepileptic drug treatment and disorders of mineral metabolism. In: J. Oxley, D. Janz, H. Meinardi (Hrsg.): *Chronic Toxicity of Antiepileptic Drugs*, S. 175–184. Raven Press, New York 1983.
- [202] Offermann, G., V. Pinto, R. Kruse: Anticonvulsant drugs and vitamin D supplementation. *Epilepsia* 20 (1979) 3–10.
- [203] Pau, H.: Brown-disk-shaped deposits in the lens following long-term intake of diazepam (Valium). *Klin. Mbl. Augenheilk.* 187 (1985) 219–220.
- [204] Pelkonen, R., R. Fogelholm, E. A. Nikkilä: Increase in serum cholesterol during phenytoin treatment. *Br. Med. J.* 4 (1975) 85.

- [205] Perry-Keene, D. A., R. G. Larkins, P. Heyma et al.: The effect of long-term diphenylhydantoin therapy on glucose tolerance and insulin secretion: A controlled trial. *Clin. Endocrinol. (Oxford)* 12 (1980) 575–580.
- [206] Perrucca, E., A. Richens: Reversal by phenytoin of carbamazepine-induced water intoxication: a pharmacokinetic interaction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 43 (1980) 540–545.
- [207] Peters, H. A., H. L. Bonkowsky: Carbamazepine in seizure management in acute intermittent porphyria. *Neurology* 31 (1981) 1579–1580.
- [208] Pisciotto, A. V.: Hematologic toxicity of carbamazepine. In: J. K. Penry, D. D. Daly (Hrsg.): *Advances in Neurology*, Vol. 11, S. 355–368. Raven Press, New York 1975.
- [209] Pisciotto, A. V.: Carbamazepine: Hematological toxicity. In: D. M. Woodbury, J. K. Penry, C. E. Pippenger (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, 2nd edition, S. 533–541. Raven Press, New York 1982.
- [210] Projer, J., M. Radivojevic, T. F. Williams: Dupuytren's disease. *Arch. Int. Med.* 129 (1972) 561–566.
- [211] Pratt, J. A., P. Jenner, A. L. Johnson et al.: Anticonvulsant drugs after plasma tryptophan concentrations in epileptic patients: implications for antiepileptic action and mental function. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 47 (1984) 1131–1133.
- [212] Pylypchuk, G., D. G. Oreopoulos, D. R. Wilson et al.: Calcium metabolism in adult outpatients with epilepsy receiving long-term anticonvulsant therapy. *Can. Med. Assoc. J.* 118 (1978) 635–638.
- [213] Ramsay, E. R.: Use of phenytoin and carbamazepine in treatment of epilepsy. *Neurol. Clin. North Am.* 4 (1986) 585–600.
- [214] Reinken, L.: The influence of antiepileptic drugs on vitamin B6 metabolism. *Acta Vitaminol. Enzymol.* 29 (1975) 252–254.
- [215] Remler, B. F., R. J. Leigh, J. Osorio et al.: The characteristics and mechanisms of visual disturbance associated with anticonvulsant therapy. *Neurology* 40 (1990) 791–796.
- [216] Renschmidt, H.: Experimentelle Untersuchungen zur sogenannten epileptischen Wesensänderung. *Fortschr. Neurol. Psychiatr.* 38 (1970) 524–540.
- [217] Reunanen, M. I., E. A. Sotaniemi: Effect of diphenylhydantoin on serum cholesterol and triglyceride levels in patients with epilepsy. *The Eighth International Symposium*, S. 215–218. Raven Press, New York 1977.
- [218] Reynolds, E. H.: Mental effects of anticonvulsants, and folic acid metabolism. *Brain* 91 (1968) 197–214.
- [219] Reynolds, E. H.: Adverse haematological effects of antiepileptic drugs. In: J. Oxley, D. Janz, H. Meinardi (Hrsg.): *Chronic Toxicity of Antiepileptic Drugs*, S. 91–99. Raven Press, New York 1983.
- [220] Reynolds, E. H.: Phenytoin. Toxicity. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 241–255. Raven Press, New York 1989.
- [221] Richardson, S. G. N., D. J. Fletcher, H. Jeavons et al.: Sodium valproate and platelet dysfunction. *Brit. Med. J.* 3 (1976) 179.
- [222] Richens, A.: Liver enzyme induction by antiepileptic drugs: Its clinical significance. In: A. Richens, F. P. Woodford (Hrsg.): *Anticonvulsant Drugs and Enzyme Induction*, S. 3–12. Elsevier, Amsterdam 1976.
- [223] Riikonen, R., M. Onner: ACTH therapy in infantile spasms: Side effects. *Arch. Dis. Child.* 55 (1980) 664–672.
- [223a] Rimmer, E. M., A. Richens: Double-blind study of gamma-vinyl-GABA in patients with refractory epilepsy. *Lancet* i (1984) 189–190.
- [223b] Ring, H. A., A. J. Heller, I. N. Farr, E. H. Reynolds: Vigabatrin: Rational treatment of chronic epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 54 (1991) 1051–1055.
- [224] Ringel, R. A., J. F. Brick: Perspective on carbamazepine-induced water intoxication: Reversal by demeclocycline. *Neurology* 36 (1986) 1506–1507.
- [225] Rodin, E., M. G. Subramanian: Investigation of sex hormones in male epileptic patients. *Epilepsia* 25 (1984) 690–694.
- [226] Rosalki, S. B.: Plasma enzyme changes and their interpretation in patients receiving anticonvulsant and enzyme-inducing drugs. In: A. Richens, F. P. Woodford (Hrsg.): *Anticonvulsant Drugs and Enzyme Induction*, S. 27–35. Elsevier, Amsterdam 1976.
- [227] Rosenberg, K., W. Ortega: Hemorrhagic pancreatitis in a young child following valproic acid therapy. Clinical and ultrasonic assessment. *Clin. Pediatr.* 26 (1987) 98–101.
- [228] Rowe, D. J. F., M. Harris: Effect of anticonvulsant drugs on bone resorption induced by parathyroid extract in vitro. In: A. Richens, F. P. Woodford (Hrsg.): *Anticonvulsant Drugs and Enzyme Induction*, S. 113–119. Elsevier, Amsterdam 1976.
- [229] Sadjadi, S. A., K. McLaughlin, R. M. Shah: Allergic interstitial nephritis due to diazepam. *Arch. Intern. Med.* 147 (1987) 579.
- [230] Salzman, M., C. E. Pippenger: Acute carbamazepine encephalopathy. *J. A. M. A.* 231 (1975) 915.
- [231] Saltzstein, S. L., L. V. Ackermann: Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cancer* 12 (1959) 164–182.

- [231a] Sander, J. W., Y. M. Hart, M. R. Trimble, S. D. Shorvon: Vigabatrin and psychosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 54 (1991) 435–439.
- [232] Sato, S.: Benzodiazepines. Clonazepam. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 765–784. Raven Press, New York 1989.
- [233] Scheffner, D., S. König, S. Rauterberg-Ruland et al.: Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia* 29 (1988) 530–542.
- [234] Schmid, F.: Osteopathien bei antiepileptischer Dauerbehandlung. *Fortschr. Med.* 85 (1967) 381.
- [235] Schmidt, D.: *Behandlung der Epilepsien*. Thieme, Stuttgart–New York 1981.
- [236] Schmidt, D.: *Adverse effects of antiepileptic drugs*. Raven Press, New York 1982.
- [237] Schmidt, D.: Benzodiazepines. Diazepam. Toxicity. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 735–764. Raven Press, New York 1989.
- [238] Schmidt, D., W. Kluge: Fatal toxic epidermal necrolysis following reexposure to phenytoin: A case report. *Epilepsia* 24 (1983) 440–443.
- [239] Schmidt, D., W. Löscher: GABA concentrations in cerebrospinal fluid and plasma of patients with epileptic seizures. In: P. L. Morselli, K. G. Lloyd, W. Löscher et al. (Hrsg.): *Neurotransmitters, Seizures, and Epilepsy*, S. 315–324. Raven Press, New York 1981.
- [240] Schmidt, D., H. Sörensen: Polyfibromatose durch Phenobarbital. In: H. H. Renschmidt, R. Jungmann, R. Rendt (Hrsg.): *Epilepsie 1980*, S. 198–201. Thieme, Stuttgart 1981.
- [241] Schmitz, I., H. H. Janzik, K. Mayer: Persönlichkeitsstruktur und Sexualverhalten Anfallskranker unter Langzeitbehandlung mit DPH. *Bibl. Psychiatr.* 151 (1975) 176–181.
- [242] Schneiderman, M. A.: Phenobarbitone and liver tumors. *Lancet* 2 (1974) 1085.
- [243] Schoenfeld, N., Y. Greenblatt, O. Epstein: The influence of carbamazepine on the heme biosynthetic pathway. *Biochem. Med.* 34 (1985) 280–286.
- [244] Seager, J., J. Wilson, D. L. Jamison et al.: IgA deficiency, epilepsy, and phenytoin treatment. *Lancet* 2 (1975) 632–635.
- [245] Sechi, G., M. R. Piras, G. Rosati et al.: Phenobarbital-induced buccolingual dyskinesia in oral apraxia. *Eur. Neurol.* 28 (1988) 139–141.
- [246] Ser Quijano, T. del, F. Bermeja Pareja, D. Munoz-Garcia et al.: Psychological disturbances and folic acid in chronic epileptic outpatients. *Epilepsia* 24 (1983) 588–596.
- [247] Shorvon, S. D., E. H. Reynolds: Anticonvulsant peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiological study of patients on a single treatment with phenytoin, carbamazepine or barbiturates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 45 (1982) 620–626.
- [248] Sillinpää, M.: Carbamazepine. Pharmacology and clinical uses. *Acta neurol. scand.* 64 (1981) Suppl. 88.
- [249] Singer, F. R., G. V. Serge, J. F. Habener et al.: Peripheral metabolism of bovine parathyroid hormone in the dog. *Metabolism* 24 (1975) 139–144.
- [250] Singsen, B. H., L. Fishman, V. Hanson: Antinuclear antibodies and lupus-like syndromes in children receiving anticonvulsants. *Pediatrics* 57 (1976) 529–534.
- [251] Slavin, B. N., G. M. Fenton, M. Laundry et al.: Serum immunoglobulins in epilepsy. *J. Neurol. Sci.* 23 (1974) 353–357.
- [252] Smith, N. J., M. L. E. Espir, P. H. Baylis: Raised plasma arginine vasopressin concentration in carbamazepine-induced water intoxication. *Br. Med. J.* 2 (1977) 804.
- [253] Snead, C., N. Siegel, J. Hayslett: Generalized lymphadenopathy and nephrotic syndrome as a manifestation of mephenytoin (Mesantoin) toxicity. *Pediatrics* 57 (1976) 98–101.
- [254] Sollberg, G., H. D. Klien: Myopathie und Hypothyreose durch Diphenylhydantoin. *Dtsch. Med. Wschr.* 102 (1977) 630–632.
- [255] Soman, M., C. Swenson: A possible case of carbamazepine-induced pancreatitis. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 19 (1985) 925–927.
- [256] Sordillo, P., D. M. Segransky, R. Mercado et al.: Carbamazepine-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Reversal of concomitant phenytoin therapy. *Arch. Intern. Med.* 138 (1978) 299–301.
- [257] Sorrell, T. C., I. J. Forbes: Depression of immune competence by phenytoin and carbamazepine. *Clin. Exp. Immunol.* 20 (1975) 273–285.
- [258] Sorrell, T. C., I. J. Forbes, F. R. Burness et al.: Depression of immunological function in patients treated with phenytoin sodium (sodium diphenylhydantoin). *Lancet* 2 (1971) 1233–1235.
- [259] Sparberg, M.: Diagnostically confusing complications of diphenylhydantoin therapy. *Ann. Int. Med.* 59 (1963) 914–930.
- [260] Stenzel, E.: Valproat-Therapie und Lebertoxizität. *pädiat. prax.* 35 (1987) 159–163.
- [261] Stephens, W. P., J. Y. Coe, P. H. Baylis: Plasma arginine vasopressin concentrations and antidiuretic action of carbamazepine. *Br. Med. J.* 1 (1978) 1445–1447.
- [262] Stirrups, D. R., J. Inglis: Tuberos sclerosis with nonhydantoin gingival hyperplasia. *Oral Surg.* 49 (1980) 211–213.

- [263] Strandjord, R. E., S. I. Johannessen, J. A. Aarli: Serum levels of immunoglobulins in epileptic patients on carbamazepine treatment. In: S. I. Johannessen, P. L. Morselli, C. E. Pippenger et al. (Hrsg.): *Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring*, S. 399–403. Raven Press, New York 1980.
- [264] Sussman, N. M., L. W. McLain: A direct hepatotoxic effect of valproic acid. *J. A. M. A.* 242 (1979) 1173–1174.
- [265] Taaffe, A., C. O'Brien: A case of Stephens-Johnson syndrome associated with the anticonvulsants sulthiame and ethosuximide. *Br. Dent. J.* 138 (1975) 172–174.
- [266] Taylor, J. W., M. N. Stein, M. J. Murphy et al.: Cholestatic liver dysfunction after long-term phenytoin therapy. *Arch. Neurol.* 41 (1984) 500–501.
- [267] Taylor, J. W., M. J. Murphy, M. P. Rivey: Clinical and electrophysiologic evaluation of peripheral nerve function in chronic phenytoin therapy. *Epilepsia* 26 (1985) 416–420.
- [268] Thompson, P. J., M. R. Trimble: The effect of anticonvulsant drugs on cognitive function: Relation to serum levels. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 46 (1983) 227–233.
- [269] Thorn, I.: A controlled study of prophylactic long-term treatment of febrile convulsions with phenobarbital. *Acta Neurol. Scand. (Suppl.)* 60 (1975) 67–73.
- [270] Thurmon, T. F., K. P. Robertson, E. E. Anderson: Phenobarbital and alkaline phosphatase: A preliminary report. *J. Pediatr.* 81 (1972) 547–549.
- [271] Trimble, M. R., P. J. Thompson: Sodium valproate and cognitive function. *Epilepsia* 25 (1984) 60–64.
- [272] Troupin, A. S., L. M. Ojemann: Paradoxical intoxication – A complication of anticonvulsant administration. *Epilepsia* 16 (1975) 753–758.
- [273] Turner, T. W.: Acne vulgaris. *Med. J. Australia* 1 (1976) 672–673.
- [274] Verdura, G., G. Lupi: La prevenzione e la terapia degli effetti „neurotossici“ acuti de „primidone“. *Aggoir. Pediatr.* 20 (1969) 81–86.
- [275] Vincent, F. M.: Phenytoin/dexamethasone interaction. *Lancet* 1 (1978) 1360.
- [276] Vining, E. P. G.: Cognitive dysfunction associated with antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 28 (1987) 18–22.
- [277] Vogel, R. I.: Gingival hyperplasia and folic acid deficiency from anticonvulsive drug therapy: A theoretical relationship. *J. Theoret. Biol.* 67 (1977) 269–278.
- [278] Voss, H. von, C. Petrich, D. Karch et al.: Sodium valproate and platelet function. *Br. Med. J.* 2 (1976) 179.
- [279] Walshe, M. M.: Cutaneous drug effects in epilepsy. *Trans. St. John's Hosp. Derm. Soc.* 58 (1972) 269–281.
- [280] Waltl, H., Mitterstieler, G., Schwingshackl, A.: Hämorrhagische Diathese bei einem Neugeborenen einer Mutter mit antiepileptischer Therapie. *Dtsch. Med. Wschr.* 99 (1974) 1315–1317.
- [281] Wason, S., Savitt, D.: Acute valproic acid toxicity at therapeutic concentrations. *Clin. Pediatr.* 24 (1985) 466–467.
- [282] White, S. J., A. E. M. McLean, C. Howland: Anticonvulsant drugs and cancer: A cohort study in patients with severe epilepsy. *Lancet* 2 (1979) 458–460.
- [283] Willmore, L. J., B. J. Wilder, J. Bruni et al.: Effect of valproic acid on hepatic function. *Neurology* 28 (1979) 961–964.
- [284] Woodbury, D. M., J. W. Kemp: Other antiepileptic drugs. Sulfonamides and derivatives: Acetazolamide. In: R. Levy, R. Mattson, B. Meldrum et al. (Hrsg.): *Antiepileptic drugs*, Third edition, S. 855–875. Raven Press, New York 1989.
- [285] Wyllie, E., R. Wyllie, R. P. Cruse et al.: Pancreatitis associated with valproic acid therapy. *Am. J. Dis. Child* 138 (1984) 912–914.
- [286] Yeung, C. Y., L. S. Tam, A. Chan et al.: Phenobarbitone prophylaxis for neonatal hyperbilirubinaemia. *Pediatrics* 48 (1971) 372–376.
- [287] Yeung Laiwah, A. A. C., W. G. Rapeport, G. J. A. Thompson et al.: Carbamazepine-induced nonhereditary acute porphyria. *Lancet* 1 (1983) 790–792.
- [288] Zaccara, G., M. Paganini, R. Camprostrini et al.: Hyperammonemia and valproate-induced alterations of the state of consciousness. Report of 8 cases. *Eur. Neurol.* 23 (1984) 104–112.
- [289] Zaret, B. S., R. A. Cohen: Reversible valproic acid-induced dementia: A case report. *Epilepsia* 27 (1986) 234–240.
- [290] Zebrowska-Szymusik, M.: Effect of phenytoin on peripheral motor neurons. *Neurol. Neurochir. Pol.* 12 (1978) 427–434.
- [291] Ziegler, H.-K.: Epilepsie und Cholelithiasis. *Z. Neurol.* 198 (1970) 305–308.
- [292] Ziegler, H.-K.: Maligne Tumoren bei Epileptikern. *Z. Neurol.* 198 (1970) 309–314.
- [293] Ziegler, H.-K., Sinazadeh, M.: Antiepileptika und Leberschaden. *J. Neurol.* 208 (1975) 207–220.
- [294] Zimmerman, H. J.: Hepatotoxicity. In: H. J. Zimmerman (Hrsg.): *The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*, S. 395–411. Appleton-Century-Crofts, New York 1979.