

# Antikonvulsiva (Antiepileptika)



**Hl. Veit (Vitus)**  
✠ um 304

## *Frankenlied*

Wohlauf, die Luft geht frisch und rein,  
wer lange sitzt, muß rosten;  
den allersonnigsten Sonnenschein  
läßt uns der Herrgott kosten.  
Jetzt reicht mir Stab und Ordenskleid  
der fahrenden Scholaren,  
ich will zur schönen Sommerzeit  
ins Land der Franken fahren!

Der Wald steht grün, die Jagd geht gut,  
schwer ist das Korn geraten;  
sie können auf des Maines Flut  
die Schiffe kaum verladen.  
Bald hebt sich auch das Herbst an,  
die Kelter harrt des Weines;  
der Winzer Schutzherr Kilian  
beschert uns etwas Feines.

Wallfahrer ziehen durch das Tal  
mit fliegenden Standarten,  
hell grüßt ihr doppelter Choral  
den weiten Gottesgarten.  
Wie gerne wär' ich mitgewallt,  
ihr Pfarr' wollt mich nicht haben!  
So muß ich seitwärts durch den Wald  
als rüdig' Schäflein traben.

**Zum heil'gen Veit von Staffelstein**  
komm' ich empor gestiegen  
und seh' die Lande um den Main  
zu meinen Füßen liegen.  
Von Bamberg bis zum Grabfeldgau  
umrahmen Berg und Hügel  
die breite stromdurchglänzte Au -  
ich wollt', mir wüchsen Flügel.

Einsiedelmann ist nicht zu Haus,  
dieweil es Zeit zu mähen;  
ich seh' ihn an der Halde draus'  
bei einer Schnitt'rin stehen.  
Verfahr'ner Schüler Stoßgebet,  
heißt: Herr, gib uns zu trinken!  
Doch wer bei schöner Schnitt'rin steht,  
dem mag man lange winken.

Einsiedel, das war missgetan,  
daß du dich hubst von hinnen!  
Es liegt, ich seh's dem Keller an,  
ein guter Jahrgang drinnen.  
Hoiho, die Pforten brech' ich ein  
und trinke, was ich finde.  
**Du heil'ger Veit von Staffelstein,**  
verzeih mir Durst und Sünde!



# Klassifikation der Epilepsie

## Fokale (partielle) Anfälle

**Einfache fokale Anfälle**  
(ohne Bewusstseinsstörungen) **4%**

mit motorischen Symptomen  
(Jackson-Anfälle, Adversiv-Krämpfe)

mit sensorischen oder  
somatomotorischen Symptomen

mit autonomen Symptomen

**Komplexe fokale Anfälle**  
(psychomotorische Anfälle) **16%**

**Sekundär generalisierte  
fokale Anfälle** **36%**

Häufigkeit: ca. 1% der Bevölkerung  
(einmalige Krampfanfälle: 5%)

## Generalisierte Anfälle

**Absencen** **1%**

Absence-Epilepsie des  
Kindesalters (Pyknolepsie)

Absencen des Jugend- und  
Erwachsenenalters

**Myoklonische Anfälle**  
(Impulsiv-Petit mal) **1%**

**Myoklonisch-astatische  
Anfälle**

**Blitz-Nick-Salaam-  
Krämpfe**

**Klonische Anfälle**

**Tonische Anfälle**

**Tonisch-Klonische Anfälle**  
(Grand mal) **33%**

## (andere Ursachen)

- **raumfordernde Prozesse**

Tumore, Metastasen, Blutungen, Abszesse, Aneurysmen etc.

- **Stoffwechselstörungen**

Hypoglykämie, Hypoxie, Alkalose, Vitamin-B6-Mangel etc.

- **medikamentös induzierte Anfälle**

Theophyllin, Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva etc.

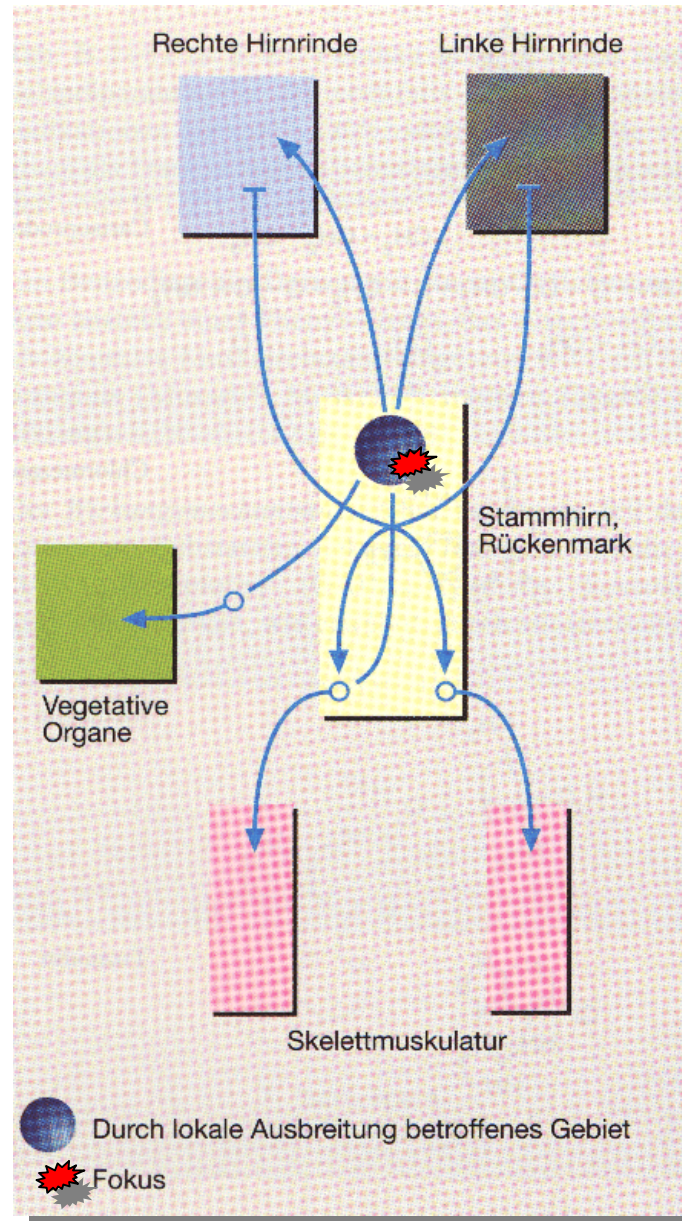
abruptes Absetzen von Medikamenten: z.B. Benzodiazepine

- **Vergiftungen**

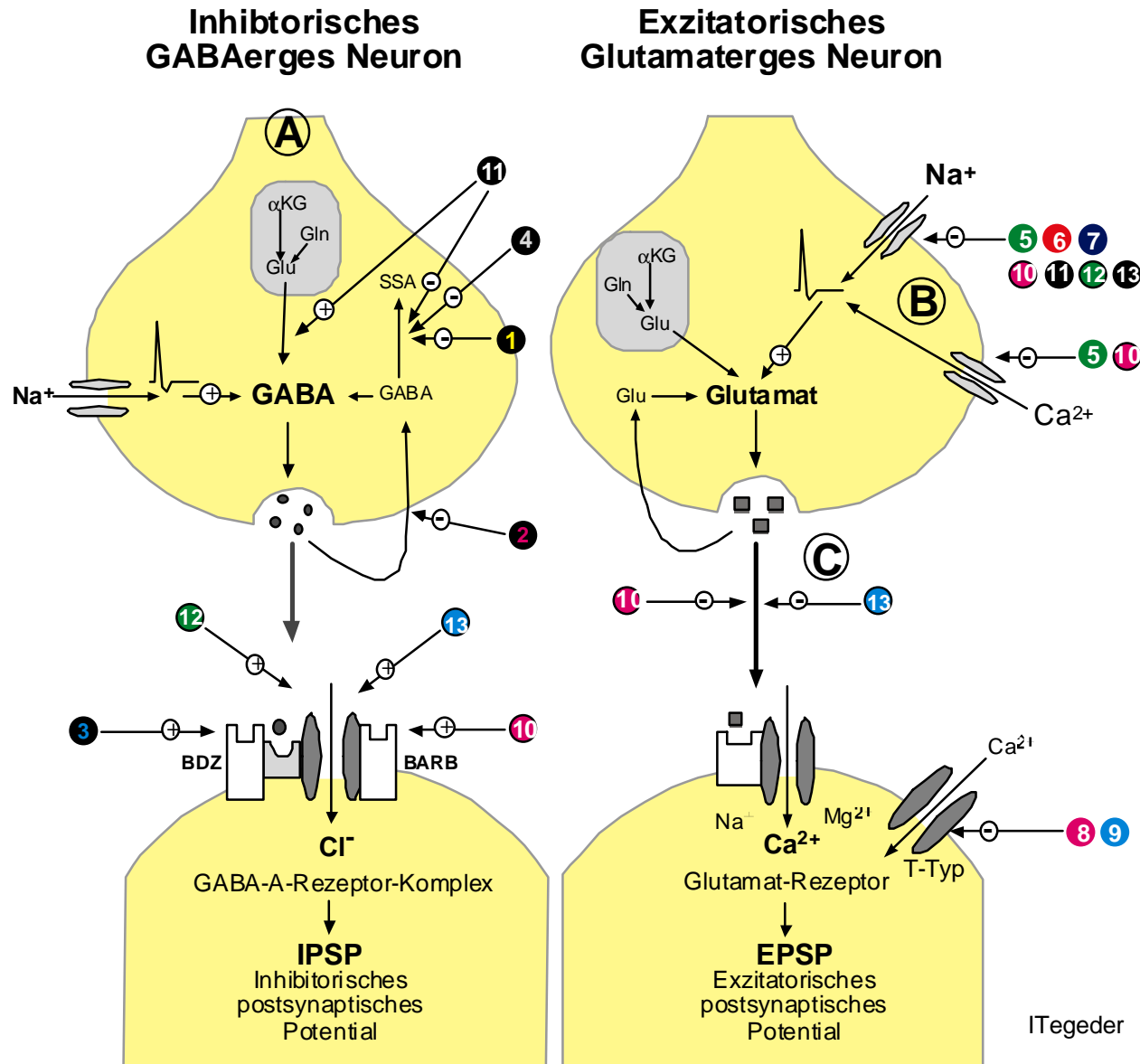
Organophosphate, Cocain

- **Alkoholentzug**

# Fokus und Generalisation



# Antiepileptika



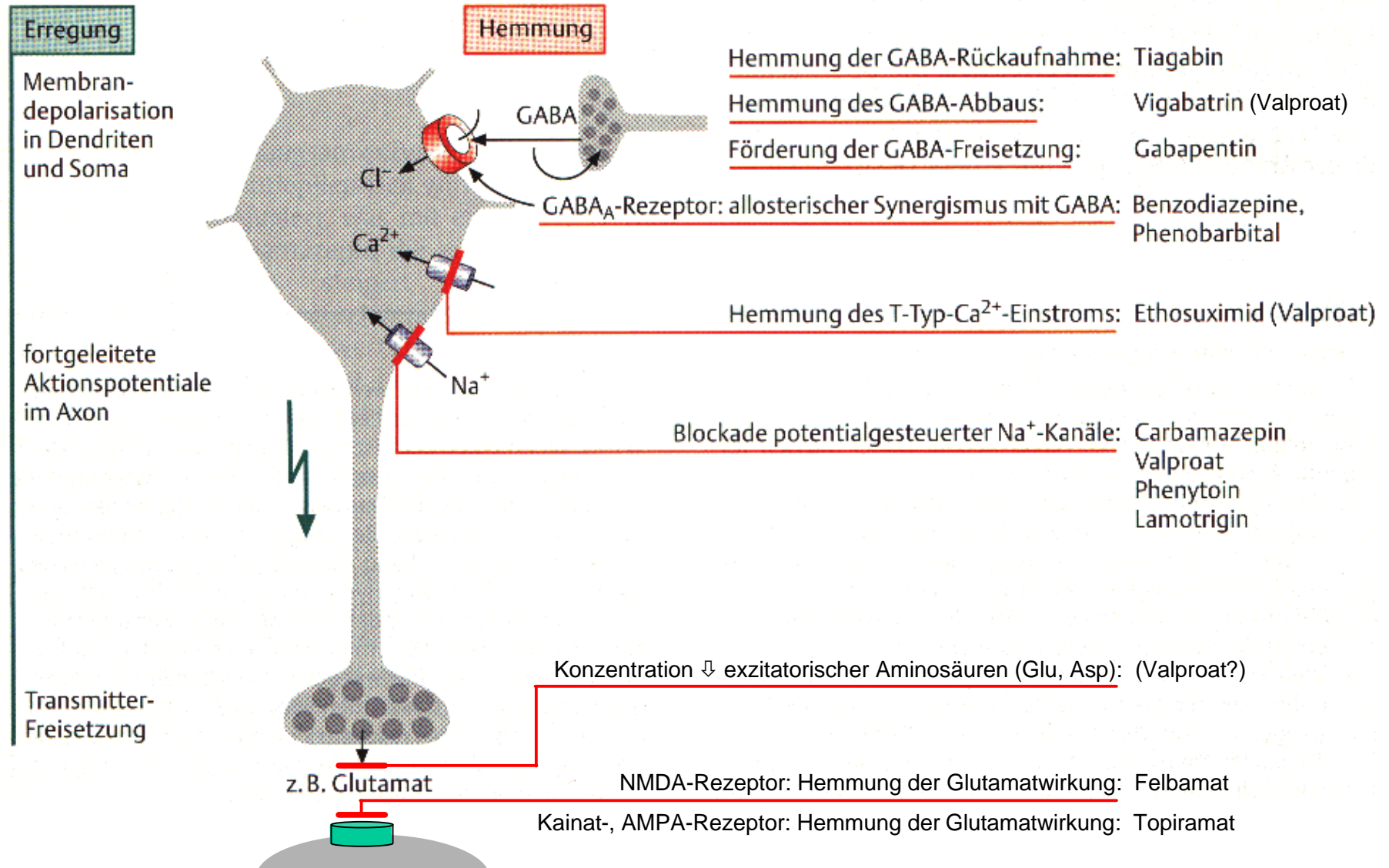
- (A)** GABAerg:
- 1 Vigabatrin
  - 2 Tiagabin
  - 3 Benzodiazepine
  - 4 Gabapentin

- (B)** Kanäle, spannungsabhängig  $\text{Na}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle
- 5 Phenytoin
  - 6 Carbamazepin
  - 7 Lamotrigin
  - 8 Ethosuccimid
  - 9 Trimethadion

- (C)** glutamaterg nur unter Mischeffekte

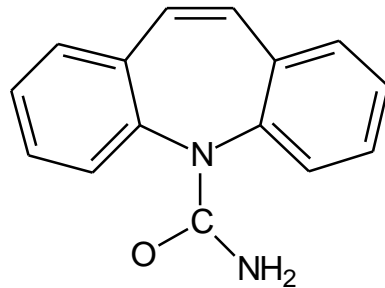
- (D)** Mischeffekte:
- 10 Phenobarbital
  - 11 Valproinsäure
  - 12 Topiramat
  - 13 Felbamat

# antiepileptische Wirkprinzipien



# Antiepileptika 1. Wahl

## Carbamazepin



## Mechanismus

- Blockade spannungsabhängiger Na<sup>+</sup>-Kanäle

## Indikation

- Grand-mal-Anfälle
- fokale Anfälle

*nicht* bei Absencen

## Metabolismus

Oxidation zu Epoxid (wirksam)

Hydroxylierung, Konjugation (Wirkverlust)

Enzyminduktion:

$T_{1/2}$ : 20–36 h  $\approx$  8–12 h

## Nebenwirkungen

dosisabhängig, relativ selten

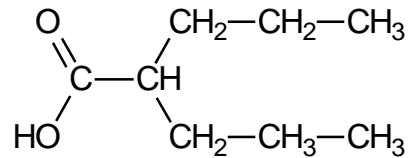
ZNS: Ataxie, Schwindel, Vigilanz↓

Wasserretention, gastrointestinal,

Leberschäden, Knochenmark (!)

# Antiepileptika 1. Wahl

## Valproinsäure



## Mechanismus

- Blockade spannungsabhängiger Na<sup>+</sup>-Kanäle
- Hemmung von T-Typ Ca<sup>2+</sup>-Kanälen
- (Hemmung des GABA-Abbaus)
- (exzitatorischer Transmitter ↓)

## Indikation

- generalisierte Anfälle
- fokale Anfälle
- Absencen (Mittel der Wahl)

## Kinetik

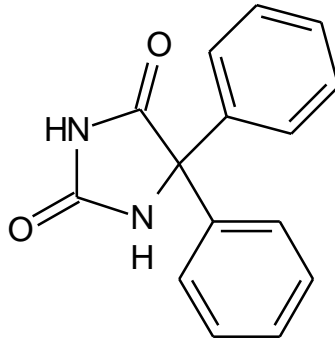
gute enterale Resorption,  $T_{max}$ : 2–5 h  
hohe Plasmaeiweißbindung (95%)  
Elimination d. Konjugation oder Oxidation  
 $T_{1/2}$ : 8–17 h

## Nebenwirkungen

relativ selten  
ZNS: Tremor  
gastrointestinale Beschwerden  
Leberschäden (sehr selten)

# Antiepileptika 1. Wahl

## Phenytoin



## Mechanismus

- Blockade spannungsabhängiger Na<sup>+</sup>-Kanäle

## Indikation

- Grand-mal-Anfälle
- fokale Anfälle

*nicht* bei Absencen

## Kinetik

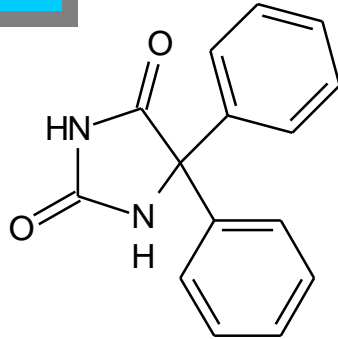
hohe Plasmaeiweißbindung (> 90%)  
Elimination d. mischfunktionelle Oxidasen  
Enzyminduktion,  $T_{1/2}$ : 12–96 h  
Doseinstellung schwierig

## Nebenwirkungen

psychische Symptome:  
Konfusion, Depression, Paranoia  
Exantheme (relativ häufig), Lupus erythem.,  
Hirsutismus, Gynäkomastie, Osteomalazie

# Antiepileptika 1. Wahl

## Ethosuximid



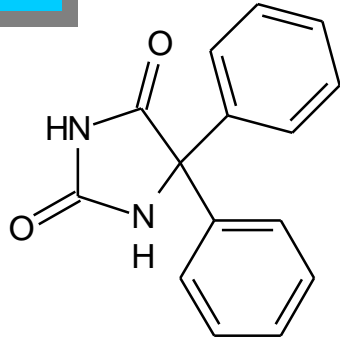
- Blockade von  
T-Typ  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen

- pyknoleptische Absencen  
(v.a. bei Kindern, sonst 2. Wahl)

psychisch: Sedierung  
neurologisch: Ataxie  
gastrointestinale Beschwerden  
Exantheme, Knochenmarksdepression

# Antiepileptika 1. Wahl

## Ethosuximid

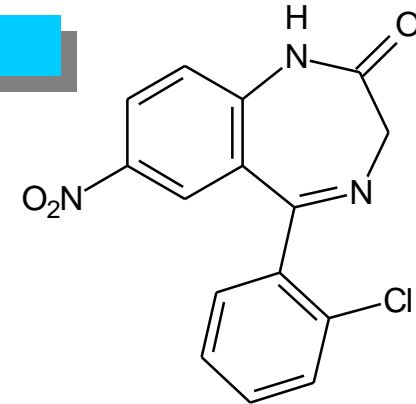


- Blockade von T-Typ  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen

- pyknoleptische Absencen (v.a. bei Kindern, sonst 2. Wahl)

psychisch: Sedierung  
neurologisch: Ataxie  
gastrointestinale Beschwerden  
Exantheme, Knochenmarksdepression

## Clonazepam



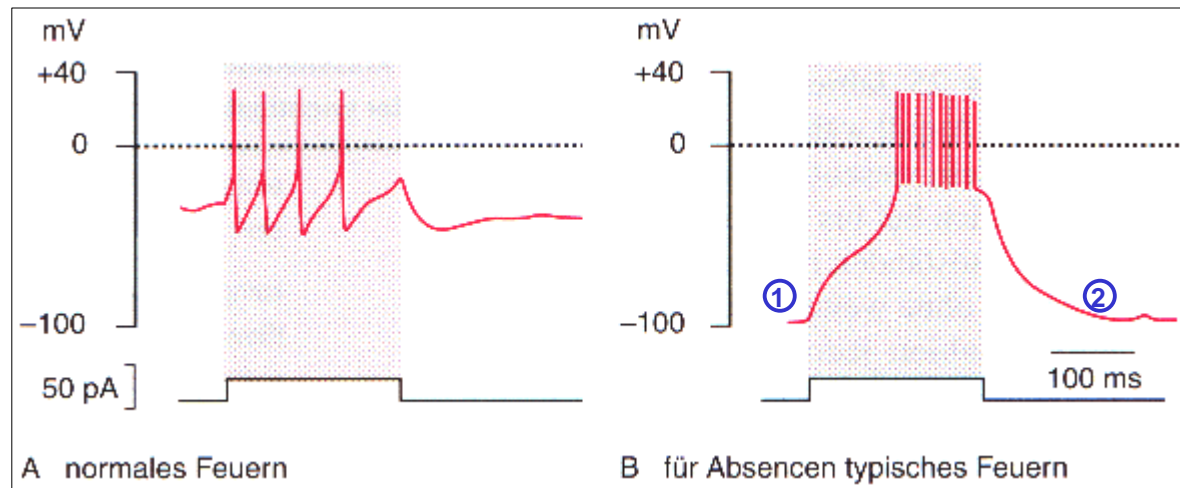
- allosterische Verstärkung der GABA-Wirkung am  $\text{GABA}_A$ -Rezeptor

- Absencen und myklonische Anfälle (v.a. bei Kindern)

Sedierung  
Toleranzentwicklung

# Absenzen

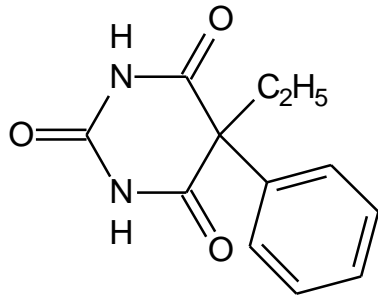
Fehlfunktion thalamokortikaler Neurone (?):



- ① Hyperpolarisation unter  $-80$  mV bewirkt Aktivierbarkeit von T-Typ  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanälen  
⇒ vgl. gute Wirksamkeit von Antiepileptika mit Hemmung der T-Typ  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle (Ethosuximid, Valproinsäure)
- ② Repolarisation über spannungsabhängige  $\text{K}^+$ -Kanäle
- ③ Absence durch beidseitige Synchronisation von Entladungen vom Typ B in einer Vielzahl thalamokortikaler und danach auch kortikaler Neurone beider Hemisphären

# Reservemittel

## Phenobarbital



- GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Komplex:  
Öffnungsdauer des Cl<sup>-</sup>-Kanals ↑

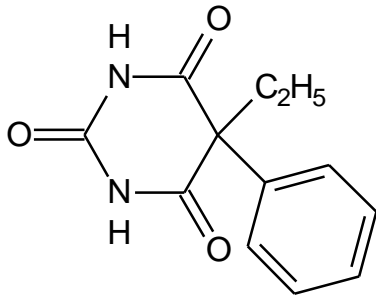
- Grand-mal-Anfälle
- fokale Anfälle

Sedierung:

Benommenheit  
Antriebsverarmung  
Denkerschwerung

# Reservemittel

## Phenobarbital



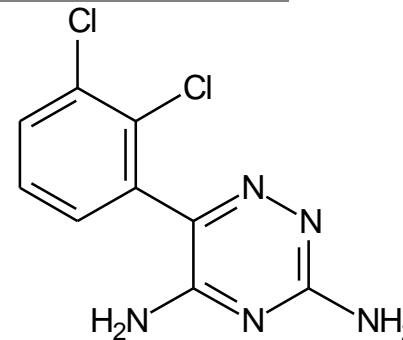
- GABA<sub>A</sub>-Rezeptor-Komplex:  
Öffnungsdauer des Cl<sup>-</sup>-Kanals ↑

- Grand-mal-Anfälle
- fokale Anfälle

Sedierung:

Benommenheit  
Antriebsverarmung  
Denkerschwerung

## Lamotrigin



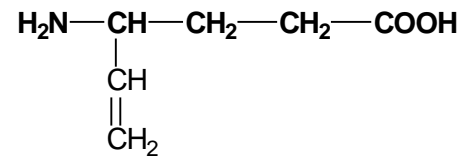
- Blockade spannungsabh. Na<sup>+</sup>-Kanäle  
(v.a. präsynaptisch auf glutamatergen N.)

- Gran-mal-Anfälle und fokale Anfälle
- evtl. bei „atypischen“ Absencen

Exantheme der Haut und Schleimhaut,  
Stevens-Johnson-, Lyell-Syndrom  
(1:1000 Erwachsene, 1: 300 Kinder) !

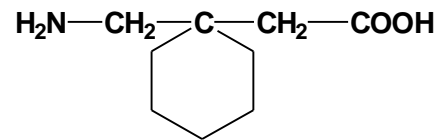
# Reservemittel

## Vigabatrin



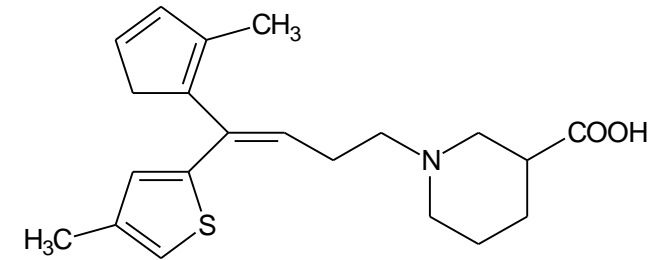
- irreversible Hemmung der GABA-Transaminase

## Gabapentin



- Förderung der GABA-Freisetzung (?)

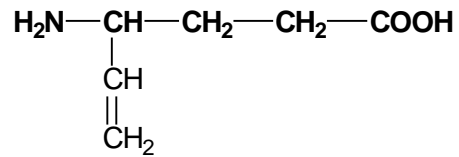
## Tiagabin



- GABA-Wiederaufnahme ↓

# Reservemittel

## Vigabatrin

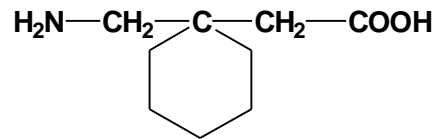


- irreversible Hemmung der GABA-Transaminase

- Zusatztherapie „therapieresistenter“ generalisierter Epilepsien

starke Sedierung, Ataxien, Psychosen  
Toleranzentwicklung

## Gabapentin

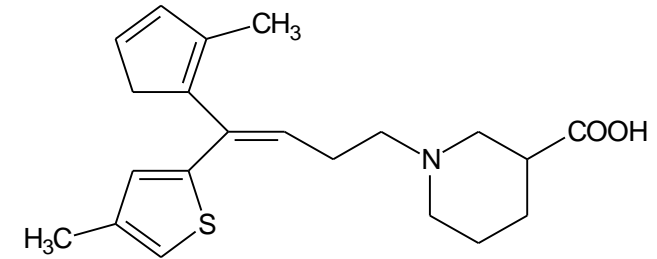


- Förderung der GABA-Freisetzung (?)

- fokale Anfälle mit sekundärer Generalisation

Sedierung  
Toleranzentwicklung

## Tiagabin



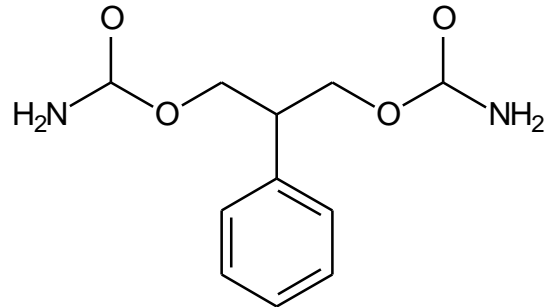
- GABA-Wiederaufnahme ↓

- Zusatztherapie bei fokalen Anfällen

Schwindel, Schwäche, Somnolenz,  
Tremor, Nervosität, Denkstörungen

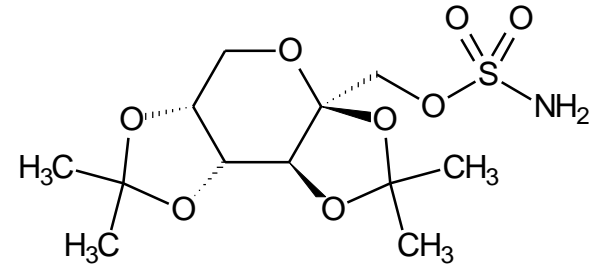
## Reservemittel

### Felbamat



- Hemmung der Glutamatwirkung an NMDA-Rezeptoren

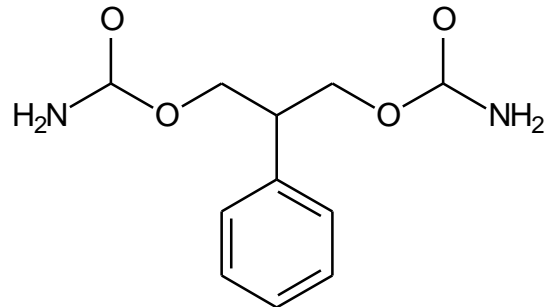
### Topiramate



- Hemmung der Glutamatwirkung an Kainat- und/oder AMPA-Rezeptoren

# Reservemittel

## Felbamat

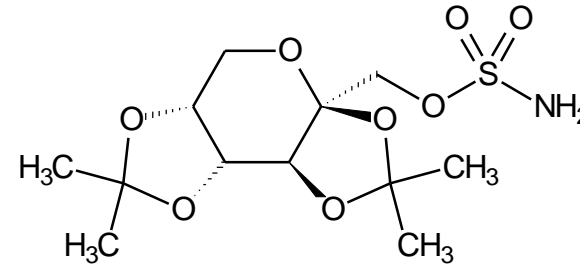


- Hemmung der Glutamatwirkung an NMDA-Rezeptoren

- Lennox-Gastaut-Syndrom \*)
- fokale und atonische Anfälle

aplastische Anämien (1:4000–6000)  
Leberschäden  
Nausea, Emesis, Anorexie  
Sehstörungen, Ataxie etc.

## Topiramamat



- Hemmung der Glutamatwirkung an Kainat- und/oder AMPA-Rezeptoren

- Zusatztherapie bei fokalen und generalisierten Anfällen

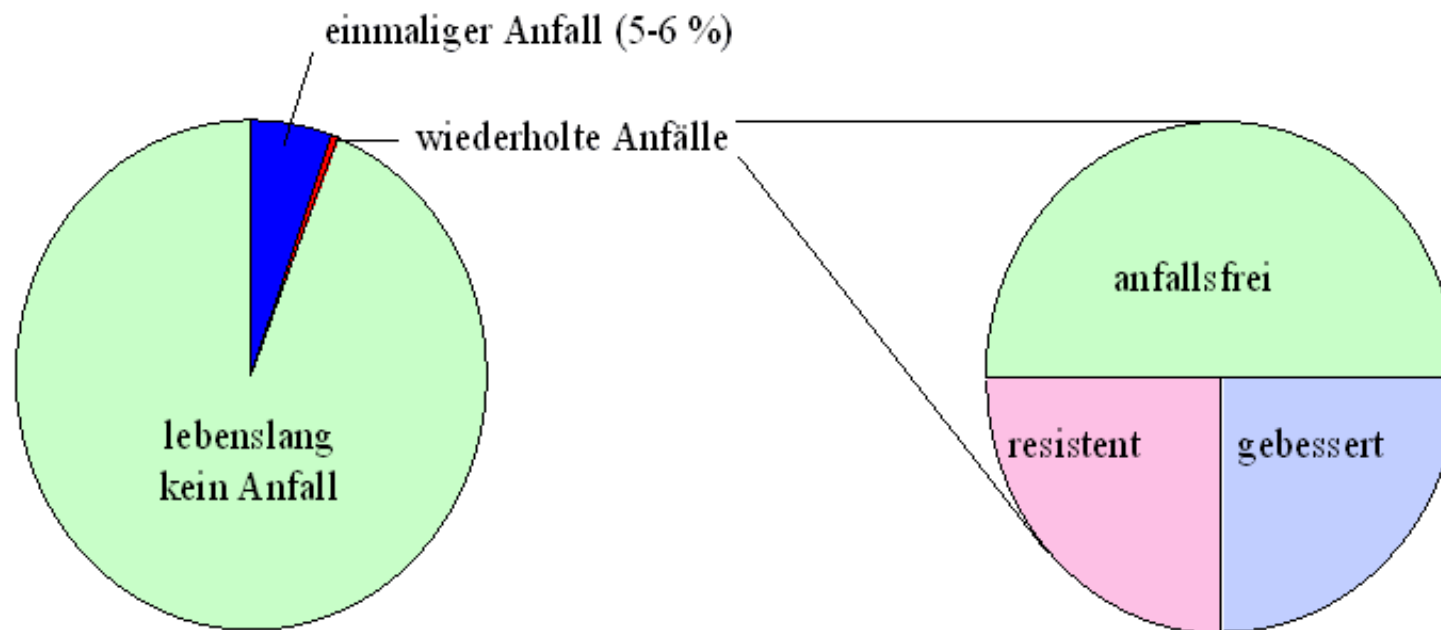
Schwindel, Müdigkeit,  
psychomotorische Verlangsamung,  
Gedächtnis- und Sprechstörungen,  
Nierensteine, Gewichtsverlust

\*) in D einzige zugelassene Indikation

# Antiepileptika: Therapieerfolg

## Anfallsleiden in der Gesamtbevölkerung

## Behandlungserfolg der Pharmakotherapie



# Differentialtherapie der Epilepsie

Grand mal und fokale Anfälle

Carbamazepin  
Valproinsäure  
Phenytoin  
Phenobarbital

Petit mal mit Absencen

Valproinsäure  
Phenytoin  
Phenobarbital

Myoklonische und astatische Anfälle

Valproinsäure  
Clonazepam  
Ethosuximid

Pyknoleptische Absencen

Ethosuximid  
Valproinsäure  
Clonazepam  
Phenobarbital

# Status epilepticus

**unmittelbar lebensbedrohlich !**

(~10% tödlich, Gefahr von Dauerschäden)

**1. Wahl:**

**Diazepam** (*Valium*<sup>®</sup> etc.)

0,15–0,25 (–0,5) mg/kg i.v.  
(notfalls intraperitoneal)  
Wirkungseintritt: 1–3 min

# Status epilepticus

**unmittelbar lebensbedrohlich !**

(~10% tödlich, Gefahr von Dauerschäden)

1. Wahl:

**Diazepam** (*Valium*® etc.)

0,15–0,25 (–0,5) mg/kg i.v.  
(notfalls intraperitoneal)  
Wirkungseintritt: 1–3 min

2. Wahl:

**Clonazepam** (*Rivotril*®)

1 mg i.v. (evtl. wiederholen)  
wirkt etwas langsamer

3. Wahl:

**Clomethiazol** (*Distraneurin*®)

40–120 mg/min i.v. (max. 800 mg)  
später 4–8 mg/mg

# Status epilepticus

**unmittelbar lebensbedrohlich !**

(~10% tödlich, Gefahr von Dauerschäden)

1. Wahl:

**Diazepam** (*Valium*<sup>®</sup> etc.)

0,15–0,25 (–0,5) mg/kg i.v.  
(notfalls intraperitoneal)  
Wirkungseintritt: 1–3 min

2. Wahl:

**Clonazepam** (*Rivotril*<sup>®</sup>)

1 mg i.v. (evtl. wiederholen)  
wirkt etwas langsamer

3. Wahl:

**Clomethiazol** (*Distraneurin*<sup>®</sup>)

40–120 mg/min i.v. (max. 800 mg)  
später 4–8 mg/mg

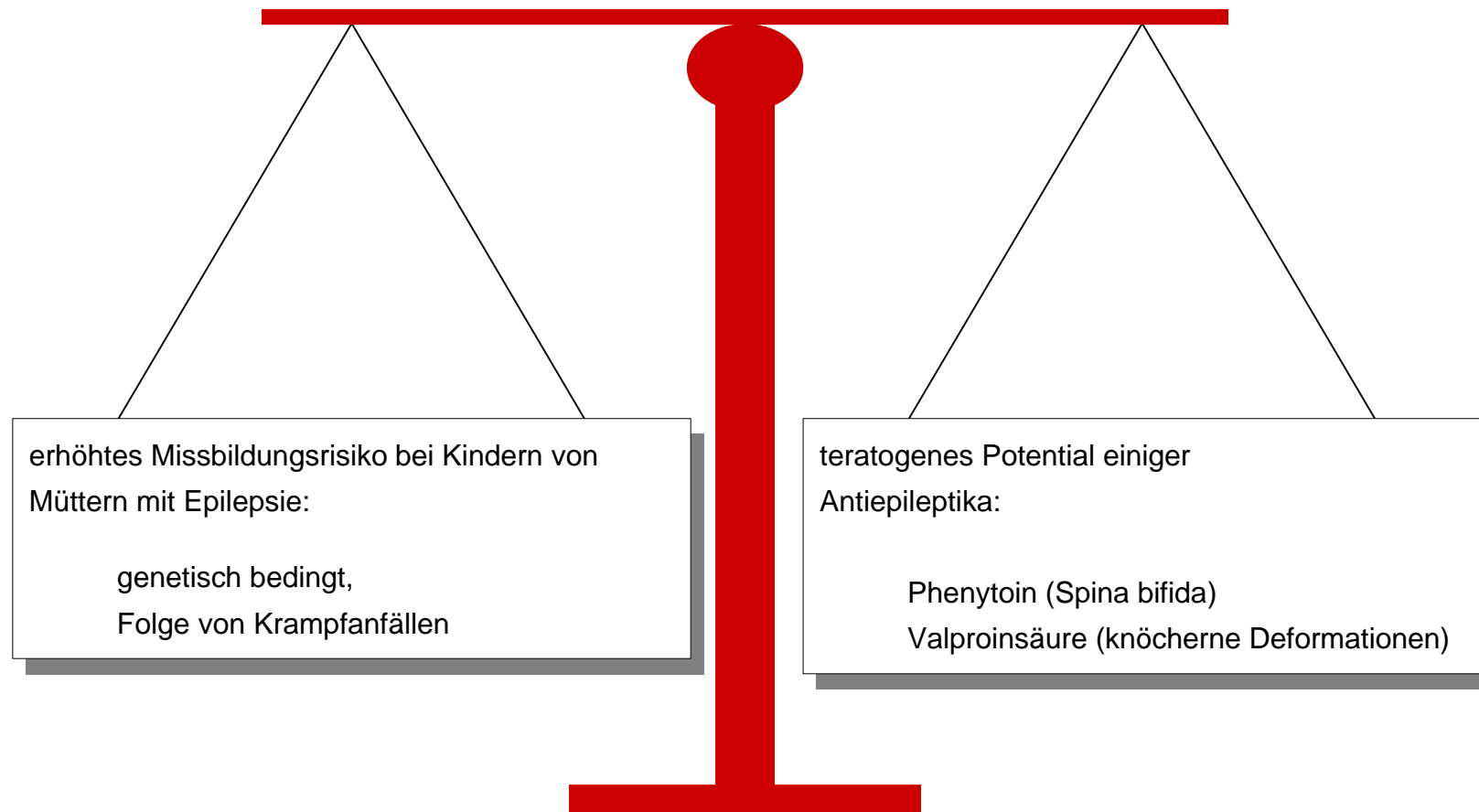
4. Wahl:

**Methohexital** (*Brevimytal-Na*<sup>®</sup>)

50–120 mg langsam i.v.  
(wirkt 5–7 min)

Kontrolle / Korrektur von: Atmung, Kreislauf,  
Säure/Basenhaushalt,  
Blutglukose, Körpertemperatur

# Schwangerschaft



Epilepsie muss auch in der Schwangerschaft behandelt werden !

# Anti- epileptika

## Pharmakokinetische Parameter

	F (%)	t <sub>1/2</sub>	Dosierung
Carbamazepin	70	24-26 ha	10-20 (mg/kg/d)
Clonazepam	>80	20-30 h	0,1-0,3 (mg/kg/d)
Ethosuccimidd	100	40 h <sup>a</sup>	20 (mg/kg/d)
Felbamatd	~90	15-23 h	2-3,6 g/d
Gabapentin	50-60	5-7 h	0,9-1,8 g/d
Lamotrigin	~100	~24 h <sup>b</sup>	300-500 mg/d
PEMA	?	24-48 h	
Phenobarbital	100	4-5 d	2-3 (mg/kg/d)
Phenytoin	90	Konz. abh.	5-6 (mg/kg/d)
Primidon	90	6-8 h	
Tiagabin	~90	7-9 h <sup>c</sup>	15-45 mg/d
Topiramat	~80	20-30 h	200-600 mg/d
Valproinsäure	100	14 h	15-30 (mg/kg/d)
Vigabatrin	?	6-8 h	1-3 g/d

<sup>a</sup> bei Dauertherapie Abnahme bis 50%

<sup>b</sup> Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon reduzieren die t<sub>1/2</sub> auf 15 h

<sup>c</sup> Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital, Primidon reduzieren die t<sub>1/2</sub> auf 2-3 h

<sup>d</sup> Bei Kombination mit Felbamat Dosis von Phenobarbital, Valproinsäure, Carbamazepin und Phenytoin um 20-30% reduzieren.

# Anti-epileptika

## Medikamentöse Epilepsitherapie

	1. Alternative	2. Alternative
Fokale Anfälle,	Vigabatrin	Gabapentin
Grand mal	Topiramat	Tiagabin
- mit Carbamazepin	Valproinsäure	Lamotrigin
nicht anfallsfrei	Clobazam	Phenytoin
		Phenobarbital
		Felbamat
Absencen, Myoklonien*,	Lamotrigin	Phenobarbital*
unklassifizierbare Anfälle	Clobazam	Zonisamid (noch nicht im Handel)
- mit Valproinsäure	Topiramat	Piracetam*
nicht anfallsfrei		Felbamat

KBrune

