

Visuell evozierte Potentiale unter antikonvulsiver Therapie

J. Koehler, B. Tettenborn, Th. Vogt, A. Visbeck, A. Mika-Grüttner, A. Bredel-Geissler, S. Richter, H. C. Hopf, F. Thömke
Neurologische Universitätsklinik Mainz

Zusammenfassung

Wir untersuchten den Einfluß antikonvulsiver Medikamente auf die Latenz der P100 der visuell evozierten Potentiale (VEP). Unter Carbamazepin- oder Valproatmonotherapie sowie einer Kombination beider Wirkstoffe fanden sich dosisunabhängig immer normale VEP. Eine Behandlung mit Lamotrigin zeigte in Mono- und Kombinationstherapie mit Carbamazepin oder Valproat ebenfalls keine VEP-Veränderungen. Dagegen war sowohl unter Phenytoin als auch Vigabatrin im Einzelfall die P100 verzögert. Die pathologischen VEP traten bei 2 von 3 Patienten bei einem Phenytoin-Serumspiegel oberhalb des »therapeutischen Bereichs« auf. Vigabatrin in einer Tagesdosis von 2 g und 3 g rief bei je einem Patienten eine P100 Latenzverzögerung hervor, wobei jedoch auch Patienten mit höheren Tagesdosen normale VEP zeigten. Diese Befunde weisen hin auf eine individuelle Disposition des visuellen Systems gegenüber toxischen Einflüssen von Phenytoin und Vigabatrin, kenntlich an einer Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit.

Schlüsselwörter: P100, antikonvulsive Medikamente, VEP

Visual Evoked Potentials and Antiepileptic Therapy

J. Koehler, B. Tettenborn, Th. Vogt, A. Visbeck, A. Mika-Grüttner, A. Bredel-Geissler, S. Richter, H. C. Hopf, F. Thömke

Abstract

We investigated the effect of antiepileptic drugs on the latency of the P100 potential of the visual evoked potentials (VEP). All 64 patients treated with carbamazepine (CBZ) or valproic acid (VPA) in mono- and add-on therapy showed normal P100 responses independent of daily dosage and serum concentration. There was also no change of the P100 under lamotrigine treatment either with or without CBZ and VPA. However patients with phenytoine (PTN) and vigabatrin (GVG) therapy showed individual abnormalities of the P100 potential. Two of 3 patients with PTN serum concentrations above the »therapeutical range« showed prolonged latencies. One patient with GVG 2g/day and 3g/day had abnormal P100 latencies whereas patients with till higher daily dosage might have normal VEP. This finding points to an individual disposition to toxic influences by PTN and GVG resulting in a decreased conduction velocity of the visual system.

Key words: P100, anticonvulsive drugs, visual evoked potentials

Neurol Rehabil 1998; 4 (3-4): 129-131

Einleitung

Der Einfluß von Antikonvulsiva auf die intrazerebrale Impulsleitung wurde in letzter Zeit bei Carbamazepin (CBZ), Valproat (VPA) oder Phenytoin (PTN) mit Hilfe der visuell, akustisch sowie somatosensibel evozierten Potentiale untersucht [3, 7, 9, 13, 14, 19]. Unter CBZ wurde eine dosisabhängige Verlängerung der P100-Latenz des VEP beschrieben [14, 19], wohingegen Valproat keinen Effekt auf die VEP zeigte [2, 7, 19]. Im Gegensatz zu der im Tierversuch nachweisbaren dosisabhängigen Vakuolenbildung im N. opticus unter Vigabatrin (GVG) mit entsprechender Verlängerung der VEP-Komponenten [17] sind die Ergebnisse beim Menschen unterschiedlich [1, 6, 12, 14, 15, 18]. Über Lamotrigin (LTG), ein anderes neues Antikonvulsivum, liegen unseres Wissens bisher keine Daten vor. Vor diesem Hintergrund untersuchten wir die dosis-

bzw. serumkonzentrationsabhängige Wirkung von CBZ, VPA, PTN, GVG und LTG in Mono- sowie Kombinationstherapie auf die retino-kortikale Leitzeit mit Hilfe der VEP.

Patienten und Methoden

Insgesamt wurden von 91 Patienten (m=53, w=38, Alter: 20–66 Jahre, mean=27,7 Jahre) mit regelrechtem Visus und Fixation unter antikonvulsiver Therapie 113 VEP (22 Verlaufsuntersuchungen) abgeleitet. Von allen Patienten wurden 35 mit CBZ, 23 mit VPA und 6 mit CBZ+VPA behandelt. Eine LTG-Monotherapie erhielten 2 Patienten, eine Kombination von LTG+CBZ 2, von LTG+VPA 5 Patienten. Von 10 mit PTN behandelten Patienten erhielten 4 eine Monotherapie, sowie in Kombination ein Patient Phenobarbital (PB), 3 VPA und 2 CBZ. 6 Patienten wurden mit einer Kombination von GVG+CBZ sowie je ein Patient mit

CBZ+VPA und LTG behandelt. Verlaufsuntersuchungen wurden bei Patienten mit CBZ, VPA, LTG und GVG Therapie durchgeführt (siehe Tab. 1).

Unter Musterumkehrreizung mit 50' sowie 15' wurden jeweils 128 Einzelreize gemittelt. Abgeleitet wurde bei einer Filtereinstellung von 100 Hz–1,6 kHz. Die Zeitbasis betrug 400 ms. Die Musterumkehr erfolgte über einen Kippspie-

rungen bei unterschiedlichen Dosierungen (Tab. 1). Eine Patientin zeigte reproduzierbar sowohl bei einer Tagesdosis von 2.000 als auch 3.000 mg GVG in Kombination mit 1.200 mg CBZ pathologisch verzögerte P100-Latenzen beidseits. Die P100-Latenz einer Patientin mit einer Kombination von GVG, CBZ und VPA war bei in Tab. 1 angegebenen Dosierungen und Serumkonzentrationen dagegen im Verlauf unauffällig.

Medikamente	Untersuchungen	Patienten	Verläufe	Dosis [mg]*	Serumspiegel [mg/l]**	VEP	Auffälligkeiten bei
CBZ**	43	35	8		5,0–16,4	o.b.	
VPA**	29	23	6		7,9–175	o.b.	
CBZ**+VPA(**)	9	6	3		6,5 (46,7)–13,9 (88,2)	o.b.	
LTG*	2	2	0	200–300		o.b.	
LTG*+VPA**	8	5	3	150–400	25,9–138	o.b.	
LTG*+CBZ**	2	2	0	250–300	8,9–14,4	o.b.	
PTN**	4	4	0		13–29,1	1 pathol.	29,1 mg/l**
PTN**+PB(**)	1	1	0		37 (20,5)	1 pathol.	37 mg/l**
PTN**+VPA(**)	3	3	0		6,4 (43,8)–17,5 (130)	o.b.	
PTN**+CBZ(**)	2	2	0		9,7 (1,5)–29,8 (9,9)	o.b.	
GVG*+CBZ**	7	6	1	800–3000	7,5–10,7	2 pathol.	2000+3000 mg*
GVG*+CBZ**+VPA(**)	2	1	1	800–2500	11,5 (49,5)–11,6 (50,9)	o.b.	
GVG*+LTG(*)	1	1	0	4000 (100)		o.b.	

Tab. 1: Aufstellung der Medikamentenmono- und -kombinationstherapien mit Anzahl der Untersuchungen, Anzahl der Patienten mit Verlaufsuntersuchungen sowie der Angabe der jeweiligen niedrigsten und höchsten Medikamentendosierungen bzw. Medikamentenserumspiegel zum Zeitpunkt der VEP-Untersuchung. **CBZ** Carbamazepin, **VPA** Valproinsäure, **LTG** Lamotrigin, **PTN** Phenytoin, **PB** Phenobarbital, **GVG** Vigabatrin

* Tagesdosis in mg, ** Tagesserumspiegel in mg/l zum Untersuchungstag, () entspricht dem Wert des mit der Klammer assoziierten Präparates

gel mit 0,75 Hz. Die differente Elektrode lag über Oz, als indifferente Elektrode diente das bilaterale Mastoid. Die Erde lag über Pz. Jeder Durchgang wurde einmal wiederholt. Die Latenz der P100-Komponente wurde in Relation zur Tagesdosis oder Serumkonzentration bewertet.

Ergebnisse

Alle Patienten mit CBZ-, VPA- oder LTG Mono- oder Kombinationstherapie hatten dosis- und serumspiegelunabhängig unauffällige VEP. Unter PTN war die Latenz der P100 des VEP bei Patienten mit Serumspiegeln über 20 mg/l sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit Phenobarbital (PB) (im therapeutischen Bereich) pathologisch verzögert. Unter der Kombinationstherapie von PTN und CBZ fand sich dagegen ein unauffälliger VEP-Befund. Bei zwei von 6 Patienten mit GVG fand sich unter einer Tagesdosis von 2.000 mg und 3.000 mg in Kombination mit CBZ eine Verzögerung der P100 Latenz. In Kombination mit CBZ+VPA oder mit LTG fanden sich dagegen bis zu Tagesdosen von 4.000 mg GVG keine VEP-Veränderungen, wobei allerdings jeweils nur ein Patient mit der jeweiligen Kombination untersucht wurde. Die Verlaufsuntersuchungen von 22 Patienten zeigten weder unter CBZ, VPA noch LTG Mono- und Kombinationstherapie Befundände-

Diskussion

Verzögerungen der P100 unter CBZ in intraindividuellen Verlaufsuntersuchungen wurden mit einer nicht weiter dargelegten medikamenteninduzierten Verlangsamung der Nervenleitung erklärt [14, 19]. Wir konnten bei unseren Patienten keinen Einfluß von CBZ auf die P100 Latenz, weder in Monotherapie noch in Kombinationstherapie mit VPA und LTG, bis zu den in Tabelle 1 aufgeführten Dosierungen bzw. Serumspiegeln im Vergleich zu Normgruppenwerten nachweisen.

Früher publizierte Daten [2, 7, 13] über VPA mit unabhängig vom Serumspiegel unauffälligen VEP-Ableitungen konnten durch unsere Untersuchungen für Serumspiegel bis zu 175 mg/l bestätigt werden.

Über LTG liegen unseres Wissens keine Befunde vor. Wir fanden bis zu einer Tagesdosis von 400 mg weder in Monotherapie noch in Kombination mit CPZ, VPA und GVG einen Einfluß auf die P100-Latenz.

Ein Einfluß von PTN auf die VEP wurde in Fallberichten [11, 16] unter chronischer PTN-Intoxikation berichtet, und zwar in Form persistierender Visusstörungen und eines pathologischen VEP. Akustisch sowie somatosensibel evozierte Potentiale [5, 9] zeigten unter PTN reversible Verlängerung der Zwischenwellenlatenzen. Als Ursache postu-

lierten die Autoren eine GABA-induzierte vermehrte Entstehung inhibitorischer postsynaptischer Potentiale und gleichzeitige Reduktion exzitatorischer synaptischer Übertragungsmechanismen. Phenytoin fördert zudem die Inaktivierung spannungsabhängiger Na-Kanäle und reduziert damit die Fähigkeit der Neurone, Salven überwiegend hochfrequenter, in geringerer Ausprägung auch niederfrequenter Aktionspotentiale zu generieren. Diese Mechanismen könnten erklären, weshalb sich bei 2 von 3 Patienten mit hohen PTN-Serumkonzentrationen eine verlängerte Latenz der P100 fand. In Kombination mit CBZ zeigte ein Patient trotz hoher Plasmakonzentration des PTN einen unauffälligen VEP-Befund. Hierfür ergeben sich zwei Erklärungsmöglichkeiten: 1. der PTN-induzierte Effekt auf die Leitungszeit kann im Rahmen einer individuellen Sensitivität entstehen und somit individuell dosisabhängig sein oder 2. eine mögliche Interaktion zwischen CBZ und PTN könnte zu einer entsprechenden Normalisierung der Leitzeiten führen. Letztere Hypothese ist allerdings auf der Basis der aktuell bekannten Wirkungsprinzipien von CBZ und PTN nicht zu erklären, da auch CBZ eine GABA-B-agonistische Wirkung mit Reduktion exzitatorischer postsynaptischer Potentiale und Abschwächung glutamaterger synaptischer Übertragungen zugesprochen wird. Ein kompetitiver hemmender Effekt beider Substanzen erscheint bei gleichem Angriffspunkt möglich. Dies könnte eventuell neben der bekannten PTN-Enzyminduktion zusätzlich das erschwerte Aufdosieren von CBZ in Kombination mit PTN bedingen. Als alleinige Wirkprinzipien können die erwähnten Mechanismen jedoch nicht angesehen werden, da auch VPA ähnliche Effekte zugeschrieben werden, jedoch eine Veränderung der Leitzeiten im VEP bisher nicht nachweisbar war. GVG, welches durch Inhibition der GABA-Transaminase eine GABAerge Wirkung hervorruft, zeigte dagegen in Kombination mit CBZ bei 2 Patienten auffällige VEP-Befunde. Dies könnte durch dosisabhängige reversibel im N. opticus unter GVG auftretende Mikrovakuolen erklärt werden, wie sie im Tierversuch bei Hunden nachgewiesen wurden [17]. Der fehlende Nachweis dieser Vakuolen bei der Autopsie einer hochdosiert mit Vigabatin behandelten tumorbedingten Anfallpatientin schließt diese Möglichkeit nicht eindeutig aus [15]. Jedenfalls war dieser Einfluß des GVG auf das VEP bei unseren Patienten interindividuell dosisunabhängig, was eher auf eine individuelle Disposition hinweist. Die in jüngster Zeit berichteten reversiblen Gesichtsfeldstörungen unter GVG [4], die auf eine Störung glutamatabhängiger retinaler Synapsen zurückgeführt werden könnten [8,10], ergänzen unsere Befunde. Der inhibitorische Wirkungsmechanismus könnte bei zentralem Angriff eine verzögerte zentrale Impulsleitung induzieren. Dabei müßte ein dosisabhängiger Effekt bestehen, welcher bei einer Patientin in der Verlaufsuntersuchung nachweisbar war. Insgesamt erscheinen uns VEP-Untersuchungen zur Erfassung möglicher subklinischer Nebenwirkungseffekte unter antikonvulsiver Therapie mit PTN und GVG sinnvoll. Unter der Therapie mit den etablierten Antikonvulsiva CBZ und VPA sowie mit dem neu-

eren LTG sind dagegen nach unseren Erfahrungen VEP-Latenzverzögerungen der P100 nicht zu erwarten.

Literatur

1. Cosi V, Callieco R, Galimberti CA, Manni R, Tartara A, Mumford J, Perucca E: Effects of vigabatrin on evoked potentials in epileptic children. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27 (Suppl 1): 61S-68S
2. Declerck AC, Oei LT, Arnoldussen W, te Dorsthorst M: Alterations in transient visual evoked potentials induced by clonazepam and sodium valproate. *Neuropsychobiology* 1985; 14(1): 39-41
3. Drake ME Jr, Pakalnis A, Padamadan H, Hietter SA, Brown M: Effect of anti-epileptic drug monotherapy and polypharmacy on visual and auditory evoked potentials. *Electromyograph Clin Neurophysiol* 1989; 29(1): 55-58
4. Eke T, Talbot JF, Lawdwn MC: Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 1997; 314: 180-181
5. Green JB, Walcoff MR, Lucke JF: Phenytoin prolongs far-field somatosensory and auditory evoked potential interpeak latencies. *Neurology* 1982; 32(1): 85-88
6. Hammond EJ, Wilder BJ: Effect of gamma-vinyl-GABA on human pattern evoked visual potentials. *Neurology* 1985; 35: 1801-1803
7. Harding GF, Alford CA, Powell TE: The effect of sodium valproate on sleep, reaction times, and visual evoked potential in normal subjects. *Epilepsia* 1985; 26(6): 597-601
8. Harding GFA: Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. Four possible explanations exist [letter; comment]. *BMJ* 1997; 314 (7095): 1694
9. Hirose G, Kitagawa Y, Chujo T, Oda R, Kataoka S, Takado M: Acute effects of phenytoin on brainstem auditory evoked potentials: Clinical and experimental study. *Neurology* 1986; 36: 1521-1524
10. Kirby AW, Enroth-Cugell C: The involvement of gamma-aminobutyric acid in the organisation of cat retinal ganglion cell receptive fields. A study with picrotoxin and bicuculline. *J Gen Physiol* 1976; 68: 465-484
11. Lorenz R, Kuck H: Visuelle Störungen durch Diphenylhydantoin. Klinische und elektroophthalmologische Befunde. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1988; 192: 244-247
12. Maugiere F, Chauvel P, Dewailly J, Dousse N: PMS Study Multicenter Group. No effect of long-term vigabatrin treatment on central nervous system conduction in patients with refractory epilepsy: results of a multicenter study of somatosensory and visual evoked potentials. *Epilepsia* 1997; 39(3): 301-308
13. Mervaala E, Keränen T, Tiihonen P, Riekkinen P: The effects of carbamazepine and sodium valproate on SEPs and BAEPs. *Electroencephalograph Clin Neurophysiol* 1987; 68: 475-478
14. Mervaala E, Partanen J, Nousiainen U, Sivenius J, Riekkinen P: Electrophysiologic effects of gamma-vinyl-GABA and carbamazepine. *Epilepsia* 1989; 30(2): 189-193
15. Pedersen B, Hojgaard K, Dam M: Vigabatrin: no microvacuoles in a human brain. *Epilepsy Res* 1987; 1:74-76
16. Rothmeier J: Beeinflussung evozierter Potentiale durch Antiepileptika. *EEG-Labor* 1992; 14: 15-24
17. Schroeder CE, Gibson JP, Yarrington J, Heydorn WE, Sussman NM, Arezzo JC: Effects of high-dose gamma-vinyl GABA (vigabatrin) administration on visual and somatosensory evoked potentials in dogs. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 5): S13-S25
18. Tiel-Wilck K, Jokiel B, Zinser P, Heine F, Pfeiffer S, Wilck B, Guldin B, Ried S, Schmidt D: Afferent visual function after single dose application of gamma-vinyl GABA. *Neuro-Ophthalmology* 1995; 15: 305-310
19. Yuksel A, Sarıslan O, Devranoglu K, Dirican A, Hattat N, Cenani A, Yalcin E: Effect of valproate and carbamazepine on visual evoked potentials in epileptic children. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 358-361

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jürgen Koehler
Neurologische Universitätsklinik Mainz
Langenbeckstr. 1
D-55131 Mainz