

Die Praxis der zentrumsspezifischen Therapie  
fokaler Epilepsien am Beispiel des Epilepsiezentrums  
Kehl-Kork

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Maria Anna Teresa Schneider

2015

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. Y. Weber

2. Berichterstatter: Professor Dr. I. Krägeloh - Mann

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

## INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1. Zielsetzung.....	13
2. Material und Methoden.....	14
2.1. Studienaufbau und Datenerfassung.....	14
2.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	15
2.3. Fragebogen.....	15
2.4. Auswertung des Fragebogens.....	17
2.5. Ethischer Hintergrund und Datenschutz .....	18
3. Ergebnisse.....	19
3.1. Beschreibung der Studiengruppe.....	19
3.2. Die antikonvulsive Therapie.....	27
4. Diskussion.....	40
4.1. Analyse des Patientenkollektivs.....	40
4.2. Therapie der fokalen Epilepsie.....	48
4.3. Medikamentöse Therapie der fokalen Epilepsien im Epilepsiezentrum Kehl-Kork.....	52
5. Zusammenfassung.....	61
Anhang.....	64
Fragebogen.....	71
Spezifische Nebenwirkungen.....	74
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	76
Literaturverzeichnis.....	77
DANKE.....	82
Erklärung zur vorgelegten Dissertationsschrift.....	83
Lebenslauf.....	84

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AED	Antiepileptic Drug
NR	Non Responder
R	Responder
ROP	Responder post Operation
CBL	Zerebrale Blutung
DYSPL	Dysplasie
HSKL	Hippokampussklerose
ISA	Ischämisches Ereignis
MRT	Magnetresonanztomographie
EEG	Elektroenzephalogramm
S/M	Seizures/ Month
TLE	Temporallappen Epilepsie
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie-Fälle
WHO	World Health Organization
IBE	International Bureau for Epilepsy

### Medikamente

CMZ	Carbamazepin
VPA	Valproinsäure
LTG	Lamotrigin
TPM	Topiramat
OXC	Oxcarbazepin
LEV	Levetiracetam
PB	Phenobarbital
PHT	Phenytoin
ZNS	Zonisamid
VGB	Vigabatrin
PGB	Pregabalin
LAC	Lacosamid
GBP	Gabapentin
RGB	Retigabin
PRM	Primidon
STM	Sultiam
ESM	Ethosuximid
ESL	Eslicarbazepin
FBM	Felbamat

Abkürzungsverzeichnis in Textabfolge der Begriffe.

## 1. EINLEITUNG

Epilepsien zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems und können in jedem Alter auftreten. Ca. 1 % der Menschen sind von einer Epilepsie betroffen, weltweit rechnet man mit etwa 50 Millionen. In Deutschland werden ca. 500.000 Menschen wegen ihrer Epilepsie ärztlich behandelt, das entspricht in etwa der Anzahl an therapiebedürftigen Diabetes-Fällen in der Bundesrepublik. Bis zu ihrem 80. Lebensjahr werden 10 % der Weltbevölkerung einen epileptischen Anfall erleiden. Bei etwa 3 % der Menschen entwickelt sich nach dem ersten Ereignis eine manifeste Epilepsie mit rezidivierenden Anfällen. Die Epilepsie stellt eines der ältesten bekannten Leiden der Menschheit dar und ist nach neuesten Erkenntnissen definiert als zwei oder mehr unprovokierte Anfälle. {WHO 2012; Deutsche Epilepsievereinigung, 2013}

Schon bei den Ägyptern gab es eine Kombination aus Hieroglyphen, die den altägyptischen Namen für Epilepsie „nesejet“ darstellten. {Deutsches Epilepsiemuseum Kork - Museum für Epilepsie und Geschichte der Epilepsie 2013}

Das erste Lehrbuch der Epilepsie wird in die babylonische Zeit um 1000 v. Chr. datiert und besteht aus in Tontafeln eingeritzten Keilschriftzeichen, die eine Beschreibung von Anfallsmustern preisgeben. Ein weiteres Dokument der frühen Geschichte stellt die Schrift „Über die heilige Krankheit“ aus dem Jahr 400 v. Chr. dar, als deren Autor Hippokrates vermutet wird. Die erstaunlich fortschrittlichen Gedanken dieser frühen Werke wurden im Mittelalter vom Glauben an Dämonen und göttliche Strafen verdrängt. Eine Besessenheit von bösen Geistern oder gar dem Teufel wurde hinter der „schlechten Krenk“, dem „bösen Fehl“ vermutet und die erkrankten Personen und ihre Familien, nicht zuletzt auch wegen der Angst der Ansteckungsgefahr geächtet. Ende des 19. Jahrhunderts stellte der britische Neurologe John Hughlings Jackson erste Überlegungen zur Pathophysiologie der epileptischen Anfälle an.

Sein Interesse weckten vor allem die fokal beginnenden Anfälle, die heute als Jackson-Anfälle bekannt sind. {Schneble, H.J. 2013}

Zudem wurden zu dieser Zeit weitere Forschungserkenntnisse veröffentlicht wie etwa der Nachweis von Adolf Kussmaul und Adolf Tenner 1857, dass der Ursprung allen epileptischen Geschehens das Gehirn wäre oder die Zusammenhänge zwischen epileptischen Anfällen und elektrischen Entladungen der Gehirnzellen durch Gustav Theodor Fritsch und Eduard Hitzig 1870. 1809 veröffentlichte Luigi Rolando, italienischer Anatom und Physiologe das Ergebnis einer Untersuchung, bei der er im Tierversuch an einem Schwein durch elektrische Hirnrindenstimulation Muskelkontraktionen ausgelöst habe. 1924 konnten durch den deutschen Neurologen und Psychiater Hans Berger erstmals elektrische Hirnströme des Menschen in einem EEG (Elektroenzephalogramm) aufgezeichnet und die theoretischen Vermutungen bildlich dargestellt werden. {Gutiérrez-Lobos, K. 2013}

Das 19. Jahrhundert war sehr wichtig für die Forschung und Entwicklung auf dem Gebiet der Epilepsie-Therapie. Ende der 1850er Jahre entdeckten Charles Locock, Edward Sieveking und Samuel Wilks die anfallshemmende Wirkung von Kaliumbromid bei Frauen mit „hysterischer oder katamenialer Epilepsie“. {Eadie, M.J. 2012}

Zwischen 1912 und 1963 wurden die Antikonvulsiva Phenobarbital, Phenytoin, Oxazolidine, Ethosuximid, Valproat, Carbamazepin und die Notfallpräparate der Benzodiazepingruppe entdeckt. {Schneble, H.J. 2013}

Die Suche nach weiteren antikonvulsiven Substanzen reicht bis in die heutige Zeit, so wurde im Juli 2012 der AMPA-Rezeptor-Antagonist Perampanel zur Add-on Behandlung von fokalen Epilepsien und fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung ab 12 Jahren zugelassen. {Franco, V. 2013; French, J.A. 2012; Krauss, G.L. 2012}

Die pflegerische und medizinische Betreuung von Epilepsiepatienten in geeigneten Hospitälern begann 1773 mit der Eröffnung des Julius-Spitals in Würzburg. Dieses Spital war auf die Versorgung von Epilepsiepatienten spezialisiert und unterstand einer ärztlichen Leitung.

Ende des 18. Jahrhunderts wurden in Frankreich zwei große psychiatrische Hospitäler, das „Salpêtrière“ für Frauen und das „Bicêtre“ für Männer in Paris eröffnet, die ein fortschrittliches Konzept von Pflege und ärztlicher Betreuung umzusetzen versuchten. 1855 wird die erste deutsche „Heilanstalt für Epileptische“ in Görlitz eingerichtet. Daraufhin folgen 1862 die „Heil- und Bewahranstalt für Epileptische auf der Pfingstweide“ bei Tettng am Bodensee, 1867 das „Pflegetheraus für epileptische Knaben“ in Bielefeld - der Grundstein des heutigen Epilepsiezentrums Bethel - und 1892 die „Heil- und Pflegeanstalt für epileptische Kinder“ in Kork bei Kehl. {Schneble, H.J. 2013}

Während des „Dritten Reiches“ wurde die Epilepsie („Fallsucht“) als gefährliche Erbkrankheit deklariert und damit im „Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses“ vom 14. Juli 1933 aufgelistet. Dieses Gesetz billigte die besonders perfiden menschenverachtenden Strategien der „rassenhygienischen Maßnahmen“ der Nationalsozialisten. Durch sie wurde die Zwangssterilisation von Menschen, die an einer der acht als „Erbkrankheiten“ bezeichneten Erkrankungen und/ oder „schwerem Alkoholismus“ litten, verordnet. So wurden zwischen 1933 und 1945, nach Angaben des Bundesministeriums der Justiz etwa 350.000 Menschen zwangssterilisiert.

In Kork waren bis 1939 102 Anstaltsbewohner betroffen. Den schrecklichen Höhepunkt erlangten diese Maßnahmen mit der „Euthanasie-Aktion T4“. In nur zwei Jahren (1940 und 1941) wurden über 70.000 behinderte Menschen systematisch ermordet. 1940 wurden 113 Epilepsiepatienten aus Kork nach Schloss Grafeneck gebracht, die erste deutsche „Vergasungsanstalt“.

Hier starben 1940 mehr als 10.000 behinderte Menschen. {Deutsches Epilepsiemuseum Kork - Museum für Epilepsie und Geschichte der Epilepsie 2013}

In unserer heutigen Sicht gilt es aus der Geschichte zu lernen, genügend Information über die Erkrankung Epilepsie zu verbreiten, Missverständnisse auszuräumen und Missstände zu beheben, die es für Epilepsiepatienten nicht nur in Entwicklungsländern zu geben scheint. Bis in die 1970er Jahre war es Menschen mit Epilepsie in Großbritannien gesetzlich verboten zu heiraten und



in den USA war es legal Epileptikern den Zutritt zu Freizeitparks, Restaurants, Theatern und allgemeinen öffentlichen Gebäuden zu verwehren. In China und Indien gelten bis heute Epilepsieerkrankungen als gesellschaftlich anerkannter Annullierungsgrund einer Ehe. {WHO 2012}

Die WHO (World Health Organization) und ihre Partnerorganisationen, die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) und das International Bureau for Epilepsy (IBE) initiieren weltweit Kampagnen, um den nötigen Informationsfluss aufrecht zu erhalten und das Stigma „Epilepsie“ aus allen Schichten der Gesellschaft zu vertreiben. {WHO 2012}

Nach der Klassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) von 1981, 1989 und 2005-2009 werden Epilepsien prinzipiell in zwei große Gruppen unterteilt. Zum einen die generalisierten Epilepsien, die in beiden Großhirnhemisphären parallel auftreten und sich rasch ausbreiten und zum anderen die lokalisationsbezogenen, fokalen Epilepsien (siehe Tabelle 1), die auf eine Hemisphäre begrenzt beginnen und sich im Verlauf weiter ausbreiten, sekundär generalisieren können. {Berg, A.T. 2010}

Im Weiteren wird im Hinblick auf die Thematik dieser Arbeit die Klassifikation, Symptomatik, Diagnostik und Therapie der fokalen Epilepsie und im Speziellen, die der symptomatischen und kryptogenen Fälle herausgearbeitet.

Bisherige Klassifikation	Neue Klassifikation
Idiopathisch	Genetisch  Die Anfälle sind nach bestem derzeitigen Wissen das direkte Ergebnis eines oder auch mehrerer bekannter oder vermuteter genetischer Defekte, bei denen die epileptischen Anfälle das führende Symptom der Erkrankung sind
Symptomatische	Strukturell/metabolisch  Es handelt sich dabei um einen völlig anderen Zustand oder eine andere Krankheit, von denen in adäquaten Studien nachgewiesen wurde, dass sie mit einem deutlich erhöhten Risiko einhergeht, eine Epilepsie zu entwickeln
Kryptogen	Unbekannte Ursache  Unbekannt ist als neutrale Bezeichnung dafür gemeint, dass die Art der zugrunde liegenden Ursache bisher nicht aufgeklärt werden konnte

Tabelle 1: Bisherige Klassifikation und neue Klassifikation nach einem Vorschlag der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2005-2009 {DGN Leitlinien 2012-2014}

Bei den Epilepsien werden insgesamt drei Unterformen klassifiziert. Diese werden als idiopathische (neue Klassifikation: genetische), symptomatische (strukturell/metabolische) und kryptogene (unbekannter Ursache) fokale Epilepsie beschrieben. Eine zweite Einteilung unterscheidet dann noch zwischen fokalen und generalisierten Epilepsieformen. Die Vorschläge zu einer neuen Terminologie von Anfällen und Epilepsien wurden von der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie erarbeitet und vorgelegt. Aktuell sind diese aber noch nicht umfassend in die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie übernommen, da die weitere Entwicklung und die Verbreitung der Begriffe zunächst abgewartet werden soll. {DGN Leitlinien 2012-2014}

Da in dieser Arbeit ausschließlich Patienten mit kryptogenen oder symptomatischen fokalen Epilepsien des Epilepsiezentrums Kehl-Kork eingeschlossen wurden, sollen diese beiden Begriffe im Folgenden genauer beleuchtet werden.

Unter dem Terminus einer symptomatischen (strukturell/metabolischen) fokalen Epilepsie wird definitionsgemäß eine Form verstanden, der in der Bildgebung (MRT) eine strukturelle Läsion zu Grunde liegt. Diese Läsion kann erworben (Traumata, Schlaganfälle, Infektionen) oder angeboren sein (Kortikale Dysplasien, Hippokampusatrophien und -sklerosen).

Der Begriff „symptomatisch“ wird in der alten Klassifikation verwendet (siehe Tabelle 1), durch den neuen Begriff der „strukturell/metabolischen“ fokalen Epilepsie soll schon aus der Bezeichnung hervorgehen, dass hier eine visualisierbare Läsion der Erkrankung zu Grunde liegt.

Im Fall der kryptogenen (unbekannte Ursache) fokalen Epilepsien konnte eine eindeutige Ursache für die fokalen Anfälle nach neuesten medizintechnischen Erkenntnissen noch nicht gefunden werden. Das bedeutet, dass diese Epilepsie-Fälle möglicherweise genetischen oder strukturellen Ursprunges sind oder die Ursache für diese Anfälle uns heute noch nicht bekannt ist. {Berg, A.T. 2010}

Ein wichtiges Hilfsmittel stellt auch in der modernen Diagnostik das EEG (Elektroenzephalogramm) dar. Mit ihm können die pathologischen Entladungsmuster der Neuronenverbände bildlich dargestellt und analysiert werden. Das EEG hat, zusammen mit der Magnetresonanztomographie, im Diagnose-Algorithmus eine Schlüsselposition, die über eine Klassifikation und eine mögliche antikonvulsive Therapie entscheidet. {DGN Leitlinien 2012-2014}

Die Therapie der Epilepsie hat sich von der Diätetik der Antike über Phytotherapeutika (Baldrian, Pfingstrose, Beifuß, Stechapfel, Bilsenkraut, Mistel, Tollkirsche, Digitalis, Pomeranze, Chinarinde), Bibergeil und Menschenschädel-Abrieb, Fasten, Opfern und exorzistischen Riten bis zur heutigen medikamentösen antikonvulsiven Therapie und den epilepsiechirurgischen Möglichkeiten entwickelt. {Deutsches Epilepsiemuseum Kork - Museum für Epilepsie und Geschichte der Epilepsie 2013}

Ungefähr 30 Substanzen stehen den Neurologen heute als Basis- oder Notfalltherapeutikum für die Behandlung von fokalen und idiopathisch

generalisierten epileptischen Anfällen zur Verfügung. Die wissenschaftlichen Forschungen ergaben eine Erfolgsrate von 50 % Anfallsfreiheit nach Eindosierung des ersten Antikonvulsivums und weitere 20 % nach einem zweiten Therapieversuch. Etwa 30 % der Patienten gelten im Allgemeinen als pharmakotherapieresistent, dies bedeutet, dass die Anfallsfreiheit nach der Einnahme von zwei oder mehr Antikonvulsiva – in ausreichender Dosis und Länge – nicht eingetreten ist. {Leitlinien der DGN, 2012-2014}

Für diese Patienten bietet sich nun die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffes, welcher gerade bei symptomatischer fokaler Epilepsie sehr gute Ergebnisse erzielen konnte. {Leitlinien der DGN, 2012-2014; Benbadis, S.R. 1995}

Bei Patienten, die sich nicht für eine operative Entfernung des epileptogenen Gewebes eignen, gibt es noch den Versuch einen Nervus vagus Stimulator zu implantieren. Dieser Pulsgenerator kann zwar nur bei wenigen Patienten eine Anfallsfreiheit erzielen, aber bei einem Drittel bis zu 50 % der Behandelten ist es möglich eine Reduktion der Anfallsfrequenz um mehr als die Hälfte zu erreichen. {Schulze-Bonhage, A. 2013}

Dieses große Spektrum an Alternativen lässt schon vermuten, dass es trotz der Leitlinien zu Antikonvulsiva erster und zweiter Wahl, bei der individuellen Behandlung eines Patienten keinen einheitlichen Therapiealgorithmus geben kann. So muss auf der Basis der vorgegebenen Therapieschemata für jeden Patienten ein gut verträgliches Konzept erarbeitet werden. Hierbei müssen die Art der Anfälle (idiopathisch generalisiert oder fokal), die Lebenssituation des Patienten (Schwangerschaft, Alter, Erhalt der Fahrerlaubnis, Berufstätigkeit), mögliche Komedikationen und die Wünsche des Patienten selbst, bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden. {Britton, J.W. 1996; Johannessen Landmark, C. 2012}

## 1.1. ZIELSETZUNG

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wollten wir die zentrumsspezifische praktische Umsetzung der medikamentösen Therapie der fokalen Epilepsien anhand des Beispiels des Epilepsie Zentrums Kehl-Kork untersuchen. Verglichen wurden die Ergebnisse mit den gültigen Standards für die Therapie der aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) und der Datenlage publizierter Studien.

Ziel der Arbeit war die Analyse des speziellen Patientenkollektivs des Epilepsiezentrum Kork, hinsichtlich der Formen fokaler Epilepsien mit Blick auf die Wahl der Antikonvulsiva. Hierbei zieht sich die Gegenüberstellung der beiden Gruppen von Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie und jener mit kryptogener fokaler Epilepsie durch die Arbeit.

Die Antikonvulsiva, die bei unseren Studienteilnehmern zur Therapie angesetzt wurden, sollten im Weiteren mit den aktuellen Standards der AED-Therapie verglichen werden. Für die medikamentöse Einstellung einer Epilepsie existieren eindeutige Empfehlungen - zu Mitteln erster und zweiter Wahl - der deutschen Gesellschaft für Neurologie. Diese Leitlinien müssen allerdings bei jeder Therapie auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten abgestimmt werden und variieren somit je nach Zentrum und Patient.

Im Bezug auf die Variationsmöglichkeiten der AED-Therapie zur Akut- und Langzeitbehandlung von Epilepsiepatienten führten unsere Betrachtungen zu einer Gegenüberstellung von „alten“ und „neuen“ Antikonvulsiva, vor dem Hintergrund der Fragen, werden neue AED häufiger verschrieben als alte und wenn ja, welchen Benefit tragen die Patienten davon.

## 2. MATERIAL UND METHODEN

### 2.1. STUDIENAUFBAU UND DATENERFASSUNG

Im Fokus der retrospektiven Untersuchung stand die Erwachsenenabteilung des Epilepsiezentrum Kehl-Kork und im Speziellen, dort behandelte Patienten mit der Diagnose einer fokalen Epilepsie.

Der Patientenpool wurde aus der Kartei „Fokale Epilepsie“ des Epilepsiezentrum rekrutiert.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen mussten die Patienten zunächst vom Epilepsiezentrum Kehl-Kork schriftlich um die Einwilligung in die Teilnahme an der Studie gebeten werden. Anhand dieser Einwilligung war es gestattet, die Krankenakten der jeweiligen Patienten zu sichten, Daten zu sammeln und ein persönliches Telefonat mit den Teilnehmern zu führen.

Für die Untersuchung der Praxis der medikamentösen zentrumsspezifischen Behandlung von fokalen Epilepsien im Erwachsenenalter konnte ein standardisierter Fragebogen verwendet werden.

Dieser wurde zur einfacheren Erfassung der Daten digitalisiert. Er sollte als sehr umfangreicher Fragebogen Grundlage, nicht nur für die vorliegende Arbeit, sondern auch für noch folgende Dissertationen bilden.

Die Erfassung, sowohl der retrospektiven Daten aus den vorliegenden Krankenakten, wie auch deren Aktualisierung durch ein patientenbezogenes Telefonat, verlief über einen zweijährigen Zeitraum von Juni 2010 bis Mai 2012.

Für die Einwilligung zur Studienteilnahme wurden vom Epilepsiezentrum Kehl-Kork 1503 Patienten nach alphabetischer Reihenfolge der Familiennamen von A bis R angeschrieben. 7 Patienten davon waren zum Zeitpunkt der Datenerfassung verstorben.

Insgesamt konnten letztlich 180 Patienten eingeschlossen werden.

## 2.2. EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

Die Einschlusskriterien waren Folgende:

- Alter: über 18 Jahre
- ambulante und/oder stationäre Behandlung in der Erwachsenen-Neurologie  
Kehl-Kork
- sichere Diagnose einer fokalen Epilepsie

Die Ausschlusskriterien waren Folgende:

- Dissoziative Anfälle
- Unvollständig ausgefüllter Fragebogen

## 2.3. FRAGEBOGEN

Der Fragebogen gliederte sich in drei große Abschnitte, die wiederum in 18 Einzelfragen aufgesplittet werden konnten. Zunächst wurde ein allgemeiner Teil bearbeitet, es folgte ein ausführlicher Absatz über die Epilepsieerkrankung und deren klinische Diagnose. Den dritten Teil bildete eine Liste der gängigsten Antiepileptika mit Dosis, Dauer der Einnahme, Nebenwirkungen und Kombinationen.

Der Fragebogen wurde im Vorfeld eines persönlichen Telefongesprächs bearbeitet und mit den jeweiligen Patientendaten aus den vorliegenden Krankenakten gespeist. Somit konnte eine gezielte telefonische Aktualisierung der Daten in den Fragebögen realisiert werden.

Im allgemeinen Part wurden folgende Parameter erfasst:

- Patientendaten (Name, Vorname, Geburtsdatum und Kontaktdaten) um das persönliche Telefonat zu ermöglichen
- ethnischer Hintergrund der Patienten
- kalendarische Einordnung der Datenerfassung
- Datum des letzten vorliegenden klinischen Dokumentes (Arztbrief, Ambulanzbericht)

Der epilepsiespezifische Teil beinhaltet folgende Daten:

- die konkrete Epilepsiediagnose (symptomatisch, kryptogen, betroffene Lobi, bekannt Pharmakotherapieresistenz)
- aufgetretene Fieberkrämpfe (mit Monat und Jahr des ersten und letzten Ereignisses)
- die Semiologie der Anfälle, soweit bekannt (mit Monat und Jahr des ersten und letzten Ereignisses)
- die Häufigkeit der epileptischen Ereignisse allgemein
- die klinischen Dokumente der Bildgebung und der EEG Untersuchungen (mögliche Ursachen für symptomatische Epilepsie im MRT-Befund, epileptogener Herd im EEG, mit dem Jahr der Erhebung dokumentiert)
- dokumentierte frühkindliche Hirnschädigung
- bekannte Migräne der Patientin/ des Patienten
- Liste der gängigsten Antiepileptika (mit Dosis (mg/d), Dauer der Einnahme (Jahre), Nebenwirkungen, Kombinationen, erzielte Effekte Non Responder (NR) oder Responder (R))



- behandelnder Arzt in Kehl-Kork (mit dienstlicher Durchwahl und e-mail Adresse)

Diese personenbezogenen Informationen über den behandelnden Arzt dienen zum einen der gezielten Nachfrage bei fehlenden essentiellen Patientendaten und zum anderen waren sie ein vertrauensbildendes Element im Gespräch mit den Patienten, die bei Zweifeln ihren betreuenden Arzt kontaktieren konnten.

- bekannte Epilepsie-Fälle innerhalb der Familie
- bekannte Migräne-Fälle in der Familienanamnese

#### 2.4. AUSWERTUNG DES FRAGEBOGENS

Die Patienten wurden nach ihrer Diagnose, symptomatische oder kryptogene Anfälle, in zwei Gruppen eingeteilt, gemäß der Klassifikation von Epilepsien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (September 2012). Nach dieser Gruppeneinteilung wurde eine Tabelle erstellt, die sich wiederum an den Parametern der Fragebögen orientierte. Anhand dieser Daten wurden relative Häufigkeiten und prozentuale Anteile festgehalten, wie auch der Mittelwert, Median, Maximum und Minimum berechnet.

Da es sich um ein kleines Patientenkollektiv einer heterogenen Erkrankung handelt, erwies sich eine detaillierte Analyse mit p-Wert und/ oder Konfidenzintervall als nicht sinnvoll.

## 2.5. ETHISCHER HINTERGRUND UND DATENSCHUTZ

Die Durchführung der Untersuchung wurde der Ethikkommission vorgelegt und von dieser genehmigt.

Nach der Einwilligung der Patienten in die Teilnahme an der Studie wurden die Daten nur für die Kontaktaufnahme personalisiert verwendet. Wenn während der Auswertung der Daten weitere Personen anwesend waren, lagen die Datensätze nur in der anonymisierten Form vor, sodass keine Rückschlüsse auf die Patienten gezogen werden konnten.

Die in der Untersuchung abgefragten Diagnosen (genaue Diagnose der Epilepsie, Diagnose einer frühkindlichen Hirnschädigung) wurden ausschließlich aus den aktuellen Arztbriefen des Epilepsiezentrum Kehl-Kork übernommen, wenn hierfür die erforderlichen Parameter und Diagnosen genannt waren.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. BESCHREIBUNG DER STUDIENGRUPPE

In die Studie wurden sowohl Patienten mit Erstdiagnose einer fokalen Epilepsie wie auch Patienten mit einer langjährigen medikamentösen Therapie eingeschlossen. Insgesamt haben sich 303 Patienten mit einer Zustimmung zur Verwendung Ihrer Daten für Studienzwecke an der Untersuchung beteiligt.

Nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 180 Patienten eingeschlossen werden.

Um mögliche Unterschiede in Therapie und Nebenwirkungsprofil fokaler Epilepsien feststellen zu können, wurde der Patientenpool anhand der genauen Diagnose nach der Klassifikation der Epilepsien in zwei Gruppen unterteilt.

Bei 62,4 % (n=113) konnten in der Bildgebung die vorliegende symptomatische Epilepsie erklärende Foci lokalisiert werden. Wohingegen bei 37,2 % (n=67) der Patienten die Art der zugrunde liegenden Ursache noch nicht gefunden werden konnte und sie daher der Klasse der kryptogenen fokalen Epilepsie zugeteilt wurden.

Im Folgenden wurden die Prozentangaben und relativen Werte in Bezug auf die Gesamtzahl der Patienten mit n=180 angegeben. Für gruppenspezifische Merkmale wurde die Darstellung in Prozent der Teilmengen verwendet.

Von 180 eingeschlossenen Patienten waren 52,2 % (n= 94) weiblich und 47,8 % (n= 86) männlich. In der Gruppe der symptomatischen Epilepsie-Fälle waren die Frauen mit 51,3 % (n=58) und die Männer mit 48,7 % (n=55) vertreten. Bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie fanden sich 53,7 % (n=36) weibliche Teilnehmer und 46,3 % (n=31) männliche. (siehe Tabelle 6 im Anhang)

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug 46,2 Jahre, wobei es sich um einen Wert von 47,6 Jahren bei den Patienten mit symptomatischer Epilepsie (Median 48 Jahre, Maximum 88 Jahre, Minimum 21 Jahre) und einen von 43,8 bei den Patienten mit Epilepsie kryptogener Art handelte (Median 46 Jahre, Maximum 73 Jahre, Minimum 20 Jahre). Der insgesamt jüngste Teilnehmer war zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes 20 Jahre alt und die älteste Teilnehmerin 88 Jahre alt.

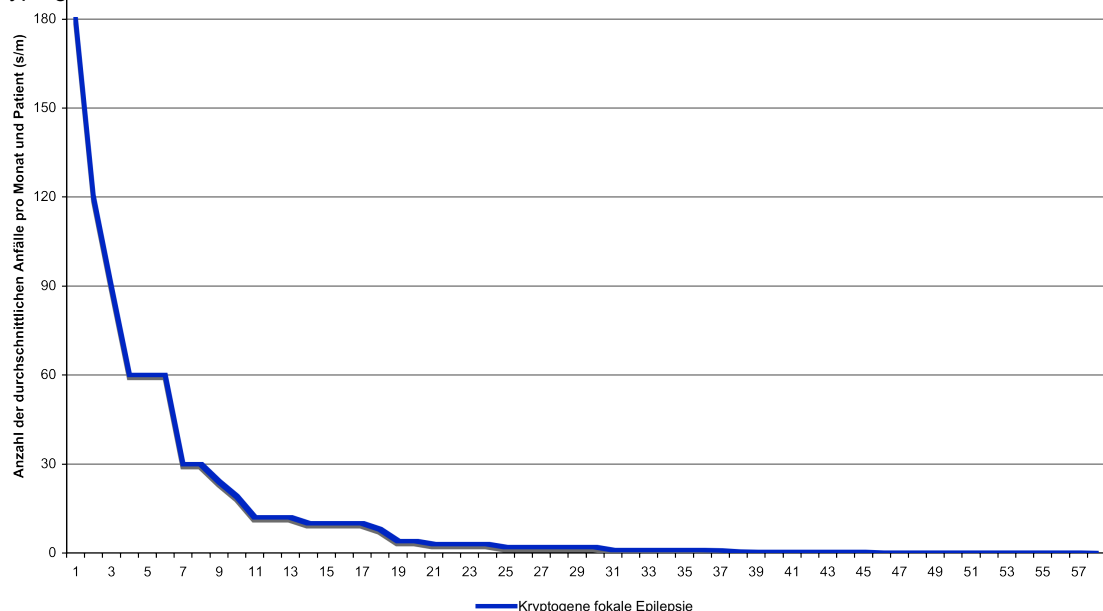
Von den 113 Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie waren 55,8 % (n=63) deutscher, 1,8 % (n=2) türkischer, 13,3 % (n=15) anderer Herkunft.

Bei 29,2 % (n=33) konnte die Abstammung nicht angegeben werden.

Bei den 67 Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie gab es 52,2 % (n=35) Deutsche, keine türkischen Teilnehmer, 11,9 % (n=8) waren anderer Herkunft und bei 34,3 % (n=23) konnte diese nicht dokumentiert werden.

Bei ihrem ersten verzeichneten Anfall einer symptomatischen Epilepsie waren die Patienten im Durchschnitt 20,8 Jahre alt (Median 14 Jahre, Maximum 81 Jahre, Minimum 0,5 Jahre), wobei 8 Patienten keine genauen Angaben zum Alter bei ihrem ersten Anfall machen konnten. Bei den kryptogenen Epilepsien lag das Durchschnittsalter beim ersten Anfall bei 22,0 Jahren (Median 18 Jahre, Maximum 60 Jahre, Minimum 0,5 Jahre). Hier war bei 6 Patienten das Onset-Alter unbekannt. Für beide Gruppen ergab sich ein Mittelwert von 21,3 Jahren (Median 16, Maximum 81 Jahre, Minimum 0,5 Jahre), unbekannt war das Alter

Abbildung 2: Anzahl der durchschnittlichen Anfälle pro Monat und Patient (Anfälle/Monat) für Patienten mit kryptogener Epilepsie



kryptogenen Epilepsien konnten keine Daten zur Anfallsfrequenz erhoben werden.

Um auf die Diagnose zurückschließen zu können, wurden die Daten aus den vorliegenden MRT Befunden ausgewertet. 76,1 % (n=86) der Patienten mit symptomatischer Epilepsie hatten im Verlauf ihrer Behandlung mindestens eine pathologische MRT. Bei 7,1 % (n=8) wurde in der Bildgebung keine Pathologie beschrieben. Von 16,8 % (n=19) waren diesbezüglich keine Daten bekannt.

Im Fall der Patienten mit kryptogener Epilepsie lag bei 71,6 % (n=48) eine MRT vor, deren Befund als unspezifisch beschrieben wurden. In 28,3 % (n=19) der Fälle waren keine retrospektiven Daten verfügbar.

Bei der Gruppe der symptomatischen Epilepsie wurden auf Grund der Magnetresonanztomographie verschiedene *Ursachen* aufgeführt, die als epileptogene Faktoren identifiziert werden konnten. So fanden sich in 4,4 % (n=5) der Fälle eine Zerebrale Blutung in der Vorgeschichte. Eine Dysplasie konnte bei 10,6 % (n=12) der Patienten in der Bildgebung nachgewiesen werden und bei 29,2 % (n=33) fand sich eine Hippokampussklerose.

3,5 % (n=4) der Patienten hatten vorangehend ein ischämisches Ereignis und bei 8,9 % (n=10) konnte ein Tumor unterschiedlicher Genese diagnostiziert werden. 39,8 % (n=45) der Fälle wurden der Gruppe „sonstige nicht epilepsietypische Läsionen“ zugeordnet und bei 3,5 % (n=4) Patienten waren keine Daten diesbezüglich verfügbar. (siehe Abbildung 3)

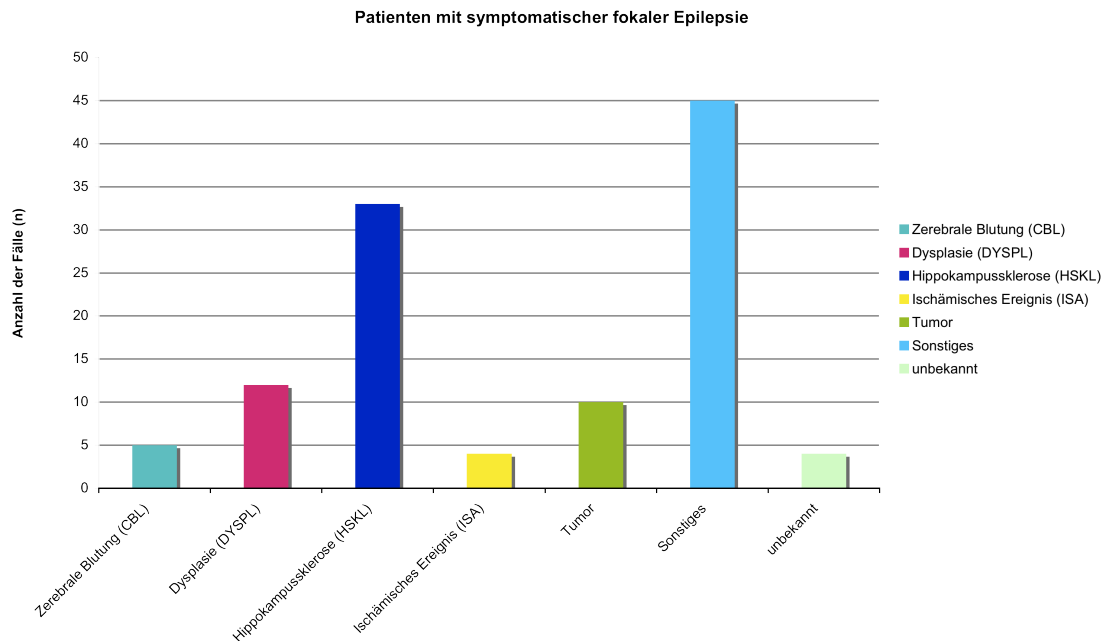


Abbildung 3: Verteilung der Ursachen bei symptomatischen Anfällen

Bei den durchgeführten EEG Untersuchungen wurde ein vom Epilepsiezentrum Kehl-Kork benannter epileptogener Herd als pathologisch gewertet. Hier wiesen 73,4 % (n=83) der Teilnehmer mit symptomatischer fokaler Epilepsie einen Herdbefund auf, bei 25,7 % (n=29) fand sich in den vorliegenden EEGs kein eindeutiger Herd und bei 0,9 % (n=1) war kein Elektroenzephalogramm verfügbar. In der Gruppe kryptogener fokaler Epilepsie wurde bei 34,3 % (n=23) in den EEG Untersuchungen der Krankenakten ein Herdbefund beschrieben. Bei 65,7 % (n=44) konnte kein epilepsieverdächtiger Herd diagnostiziert werden.

Bei Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie galt in 50,4 % (n=57) der Fälle der Temporallappen als epileptogener Ursprung, der Frontallappen war in 11,5 % (n=13) epilepsieverdächtiger Herd. Der Parietallappen war dies in 3,5 % (n=4), der Okzipitallappen in 0,9 % (n=1) der Fälle. Bei 22,1 % (n=25) wurde eine Kombination aus mindestens zwei Foci beschrieben und bei 10,6 % (n=12) der symptomatischen Fälle wurde in der Krankenakte kein eindeutiger Herd benannt. Für die Gruppe der Teilnehmer mit kryptogener fokaler Epilepsie

galten folgende Werte: bei 16,4 % (n=11) konnte der Temporallappen als Herd identifiziert werden, bei 11,9 % (n=8) der Frontallappen, bei 3,0 % (n=2) der Parietallappen, bei 1,5 % (n=1) der Okzipitallappen und in 1,5 % (n=1) der Fälle waren zwei oder mehr Regionen beschrieben worden. Bei 65,7 % (n=44) der Patienten konnten diesbezüglich keine Daten erhoben werden.

Für die gesamte Studiengruppe gelten demnach folgende Werte:

Der Temporallappen war in 37,8 % (n=68) herdverdächtiger Ort, der Frontallappen in 11,7 % (n=21), der Parietallappen in 3,3 % (n=6), der Okzipitallappen in 1,1 % (n=2), sonstige in 14,4 % (n=26). Fälle mit unbekanntem Ursprung waren in der symptomatischen Gruppe 31,1 % (n=56).

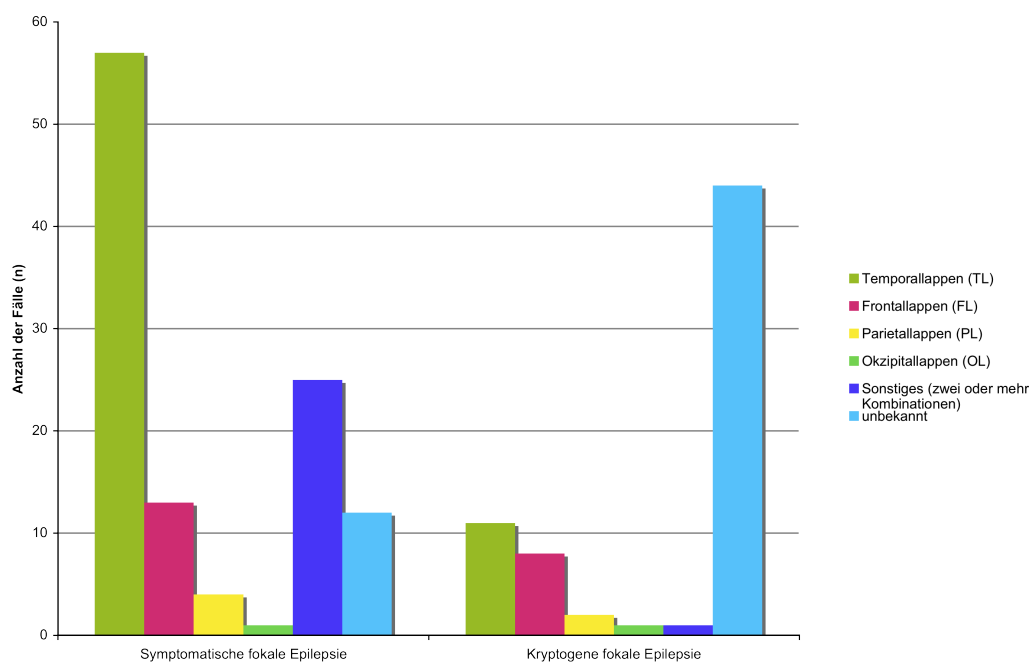


Abbildung 4: Verteilung der Epilepsieherde nach den EEG Untersuchungen auf die Lobi des Cerebrums

Betrachtet man das Auftreten von *Fieberkrämpfen* im Kindesalter, zeigte sich folgende Verteilung:

Bei Patienten mit symptomatischer Epilepsie waren 16,8 % (n=19) Fieberkrämpfe in der Kindheit bekannt. Bei 69,0 % (n=78) lagen keine Fieberkrämpfe vor und bei 14,1 % (n=16) konnten keine Daten dazu erfasst werden. Bei den Teilnehmern mit kryptogener Epilepsie konnte diese Frage bei 8,9 % (n=6) mit Ja, bei 77,6 % (n=52) mit Nein beantwortet werden. Bei 13,4 % (n=9) waren keine Daten zu eruieren. Insgesamt hatten 13,9 % (n=25) Patienten Fieberkrämpfe in der Kindheit, 72,2 % (n=130) hatten keine Fieberkrämpfe in der Kindheit und bei 13,9 % (n=25) waren die Daten dazu nicht bekannt.

Des Weiteren wurden Daten zum Befund einer bekannten *frühkindlichen Hirnschädigung* der Teilnehmer gesammelt.

Insgesamt bestand bei 10,0 % (n=18) eine Hirnschädigung, die in den meisten Fällen eine perinatale Ursache hatte. Bei 83,9 % (n=151) lag keine diagnostizierte Hirnschädigung vor und bei 6,1 % (n=11) waren dazu keine Daten vorhanden. Auf die beiden Gruppen verteilten sich die Fallzahlen folgendermaßen:

Bei den Patienten mit symptomatischer Epilepsie hatten 14,1 % (n=16) eine frühkindliche Hirnschädigung, 81,4 % (n=92) hatten keine und bei 4,4 % (n=5) konnten keine Daten dazu erfasst werden.

In der Gruppe der kryptogenen Epilepsie-Fälle hatten 3,0 % (n=2) einen dokumentierten Verdacht auf eine frühkindliche Hirnschädigung, 88,0 % (n=59) hatten keinen Befund diesbezüglich und bei 8,9 % (n=6) waren keine Daten bekannt.



Ein weiterer Betrachtungspunkt in der Auswertung der Daten war das Vorkommen von *Migräne* bei den Patienten selbst, sowie von Migräne-Fällen in der Familienanamnese. Insgesamt waren 7,8 % (n=14) Patienten von Migräne betroffen. 80,6 % (n=145) litten nicht unter Migräne und bei 11,7 % (n=21) lagen keine Daten vor.

Bei den Patienten mit symptomatischer Epilepsie waren es 8,8 % (n=10) Patienten mit Migräne, 81,4 % (n=92) hatten keine Migräne und bei 9,7 % (n=11) waren die Daten unbekannt. Bei den Teilnehmern mit kryptogener Epilepsie gaben 6,0 % (n=4) an Migräne zu leiden, 79,1 % (n=53) verneinten dies und bei 14,9 % (n=10) konnten keine Daten dazu erfasst werden.

Im Rahmen der Auswertung von Migräne-Fällen in der Familienanamnese zeigte sich folgendes Bild. Insgesamt gaben 8,3 % (n=15) Patienten an, dass ein Mitglied ihrer Familie an Migräne leiden würde. 77,2 % (n=139) verneinten diese Frage und bei 14,4 % (n=26) konnten keine Aussage diesbezüglich eruiert werden.

Bei der Betrachtung der beiden Gruppen entfielen auf die Teilnehmer mit symptomatischer Epilepsie 8,0 % (n=9) in deren Familie mindestens ein Migräne-Fall bekannt war, bei 77,9 % (n=88) war niemand in der Familie betroffen und bei 14,1 % (n=16) standen keine Daten zur Auswertung zur Verfügung.

Bei den Teilnehmern mit kryptogener Epilepsie waren in 8,9 % (n=6) der Fälle Familienmitglieder von Migräne betroffen. Auf 76,1 % (n=51) traf dies nicht zu und fehlende Daten lagen bei 14,9 % (n=10) vor.

Ebenso wurde nach *Epilepsie-Fällen* in der *Familienanamnese* gefragt. Insgesamt konnten 10,6 % (n=19) der Patienten diese Frage mit Ja beantworten, 75,6 % (n=136) verneinten sie und bei 13,9 % (n=25) waren keine Zahlen vorhanden. Bei den symptomatischen Epilepsien waren in 9,7 % (n=11) der Fälle Familienmitglieder betroffen, in 76,1 % (n=86) der Fälle lag keine

weitere Epilepsie in der Familie vor und in 14,1 % (n=16) der Fälle waren keine Daten erfasst.

Bei den kryptogenen Epilepsien war bei 11,9 % (n=8) mindestens ein Familienmitglied von Epilepsie betroffen, bei 74,6 % (n=50) litt kein weiteres Mitglied der Familie an Epilepsie und nicht vorliegende Daten fanden sich bei 13,4 % (n=9) der Patienten. (Übersicht siehe Tabelle 7 im Anhang)

### 3.2. DIE ANTIKONVULSIVE THERAPIE

Betrachtet man die Gesamtheit der eingeschlossenen Patienten, so bekamen 178 Patienten im Verlauf ihrer Behandlung durchschnittlich 5 Antikonvulsiva, zwei wurden nichtmedikamentös behandelt.

Die Patienten der symptomatischen Gruppe kamen im Verlauf auf 5,5 eingenommene Antikonvulsiva, wobei sich die Anzahl in einem Bereich zwischen eins und 16 AEDs befand (Median 5 AED).

Die Patienten mit kryptogener Epilepsie nahmen durchschnittlich 4,2 AED ein. Hier war die niedrigste Anzahl eins, die höchste Zahl der eingenommenen Antikonvulsiva lag bei 17 pro Patient (Median 3 AED).

Wertet man die medikamentöse Therapie der Studiengruppe im Detail aus, so finden sich zu Beginn einige Auffälligkeiten was Anzahl und Erfolg der Therapeutika betrifft. In der Gruppe der Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie nahmen 9,7 % (n=11) insgesamt nur ein AED ein, bei der kryptogenen Epilepsie waren es 17,9 % (n=12). 42,5 % (n=48) mit symptomatischer Epilepsie und 22,4 % (n=15) mit kryptogener Epilepsie bekamen im Verlauf ihrer Therapie mehr als 5 Antikonvulsiva. Insgesamt hatten 12,8 % (n=23) der Patienten bisher nur ein AED erhalten und 35,0 % (n=63) der Patienten mehr als 5 Antikonvulsiva.

Im Hinblick auf den Erfolg der Therapie, gemessen an der Anfallsfreiheit ergaben sich folgende Werte:

Pharmakotherapieresistent nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ( $\geq 2$  AEDs) waren von den Patienten mit symptomatischer Epilepsie 73,4 % (n=83), als nicht resistent wurden 26,5 % (n=30) der Patienten eingeordnet. Bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie waren 64,2 % (n=43) pharmakotherapieresistent, 35,8 % (n=24) galten als nicht resistent. Für die gesamte Studiengruppe ergab sich daraus eine Zahl von 70,0 % (n=126) pharmakotherapieresistenter Patienten und 30,0 % (n=54) nicht resistenter.

Bei der weiterreichenden invasiven Therapie gab es innerhalb der Studiengruppe folgende Verteilung:

Einem epilepsiechirurgischen Eingriff unterzogen sich 26,5 % (n=30) der Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie. Diese Eingriffe umfassten selektive Amygdala-Hippokampektomien, Temporallappenteilresektionen, sowie Tumorentfernungen. Des weiteren wurde bei 2,6 % (n=3) Patienten mit symptomatischer Epilepsie und bei 6,0 % (n=4) Patienten mit kryptogener Epilepsie ein Nervus vagus Stimulator implantiert. Ohne operativen Eingriff fanden sich 69,9 % (n=79) Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie und 94,0 % (n=63) Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie. „Sonstige“ waren für die Gruppe der symptomatischen Epilepsien 0,9 % (n=1) der Patienten.

Die Anzahl der Therapie-Responder und -Non Responder kann im Einzelnen der folgenden Tabelle 2 entnommen werden.

Insgesamt fand sich eine Zahl von 42,8 % (n=77) Patienten, die seit mindestens 24 Monaten unter Medikation anfallsfrei sind. Aus dieser Gruppe wurden 6,7% (n=12) nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff anfallsfrei. 55,0 % (n=99) wurden als Non-Responder eingestuft und bei 2,2 % (n=4) Patienten konnten keine Daten eruiert werden.

	Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie (n= 113)	Prozent (%)	Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie (n= 67)	Prozent (%)	Gesamt (n= 180)	Prozent (%)
Responder (R)	45	39,8	32	47,8	77	42,8
Non Responder (NR)	67	59,3	32	47,8	99	55
Unbekannt	1	0,9	3	4,5	4	2,2
Responder post OP (ROP) aus R	12	10,6	0	0	12	6,7

Tabelle 2: Anzahl (n) der Responder, Responder post OP und Non Responder

	Erkrankungsdauer bei Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie (Jahre) bei n= 105	Erkrankungsdauer bei Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie (Jahre) bei n= 58
Mittelwert	36,3	30,1
Median	38	33,5
Maximum	73	73
Minimum	1	1

Tabelle 3: Erkrankungsdauer (Jahre) bei Respondern und Non Respondern

Der Mittelwert der Erkrankungsdauer lag bei den Patienten mit symptomatischer Epilepsie bei 36,3 Jahren und bei den kryptogenen Epilepsien bei 30,1 Jahren.

	Anfallsfreie Zeit bei Respondern mit symptomatischer fokaler Epilepsie (Jahre) bei n= 44	Anfallsfreie Zeit bei Respondern mit kryptogener fokaler Epilepsie (Jahre) bei n= 31
Mittelwert	8,4	9,2
Median	6,5	8
Maximum	30	26
Minimum	1	1

Tabelle 4: Anfallsfreie Zeit (Jahre) bei Respondern

Betrachtet man die anfallsfreie Zeit der Responder so konnte für die symptomatischen Epilepsien bei einer Patientenzahl von n=44 ein Mittelwert von 8,4 Jahren berechnet werden. Bei den kryptogenen Epilepsien (Patientenzahl n=31) fand sich ein Wert von durchschnittlich 9,2 Jahren.

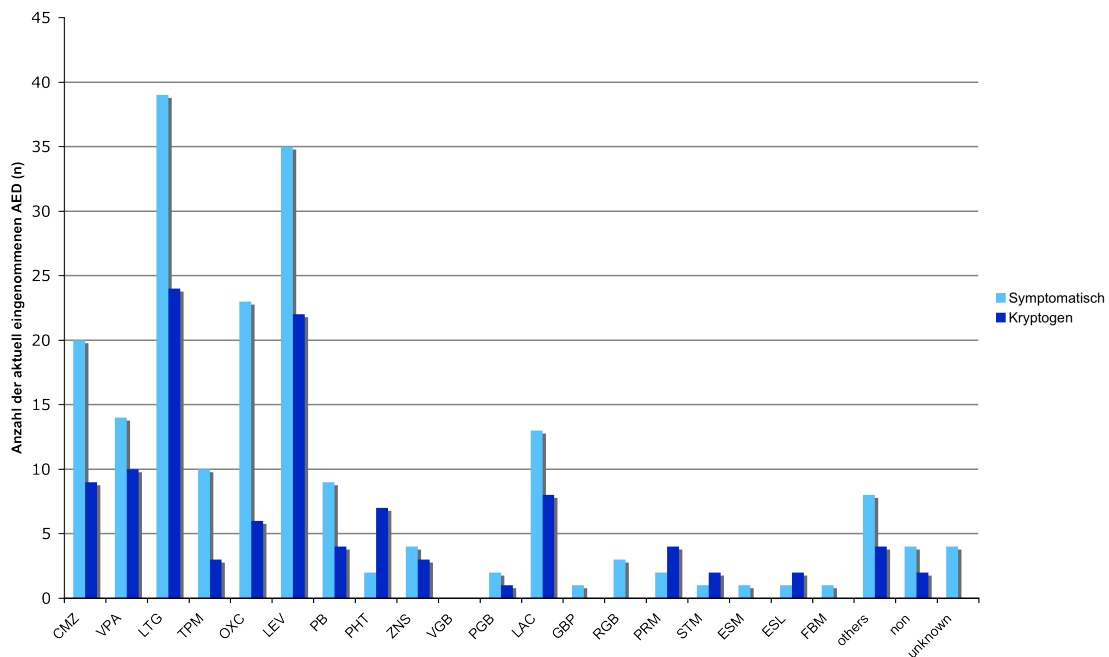


Abbildung 5: Verteilung der aktuell eingenommenen AEDs

Bei der Analyse der *aktuellen Medikation* der Teilnehmer ergab sich die in Abbildung 5 veranschaulichte Verteilung:

Die meisten Patienten 35,0 % (n=63) bekamen Lamotrigin (LTG) als Monopräparat oder in Kombination als aktuelles Antikonvulsivum.

Bei den Patienten mit symptomatischer Epilepsie waren es 34,5 % (n=39) und bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie nahmen 35,8 % (n=24) LTG aktuell ein. An zweiter Stelle stand Levetiracetam (LEV) wiederum in Mono- oder Kombinationstherapie mit 31,7 % (n=57) der gesamten Patienten, 31,0 % (n=35) Patienten mit symptomatischer Epilepsie und 32,8 % (n=22) Patienten mit kryptogener Epilepsie. Die dritthäufigste Medikation waren Carbamazepin (CMZ) und Oxcarbazepin (OXC) mit je 16,1 % (n=29) der Patienten gesamt und 17,7 % (n=20) bei den symptomatischen Epilepsien und 13,4 % (n=9) bei den kryptogenen Epilepsien. An Position vier und fünf befanden sich Valproinsäure (VPA) mit der Verordnung bei insgesamt 13,3 % (n=24) Patienten und Lacosamid (LAC) welches 11,7 % (n=21) der Patienten einnahmen. Die weitere Verteilung kann der Abbildung 5 detailliert entnommen werden.

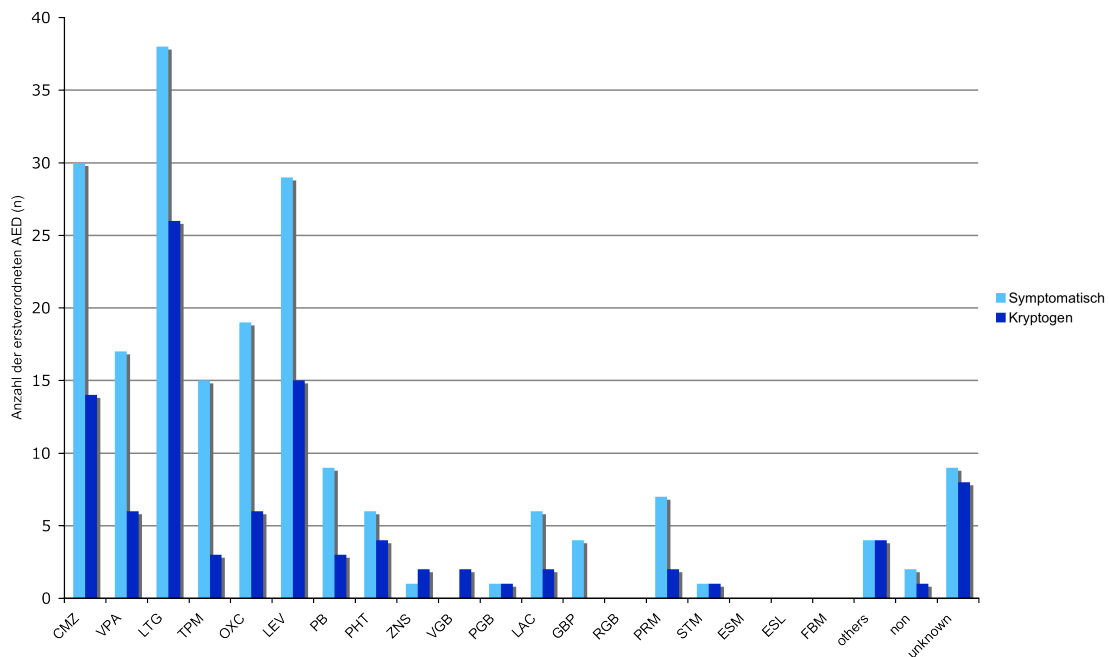


Abbildung 6: Verteilung der im Epilepsiezentrum Kehl-Kork als Erstmedikation verordneten AED

Die im Epilepsiezentrum Kork verschriebene *Erstmedikation* wurde in Abbildung 6 detailliert aufgeführt:

35,6 % (n=64) der Patienten mit bekannter Erstmedikation bekamen Lamotrigin (LTG) als erstes Medikament in Kork verordnet. Dies traf auf 33,6 % (n=38) der Patienten mit symptomatischer Epilepsie und auf 38,8 % (n=26) der Patienten mit kryptogener Epilepsie zu.

An zweiter Stelle standen Carbamazepin (CMZ) und Levetiracetam (LEV) mit jeweils 24,4 % (n=44) der Patienten. Die Verteilung auf die Gruppen lag bei den symptomatischen Epilepsien bei Carbamazepin im Bereich von 26,5 % (n=30) und bei Levetiracetam im Bereich von 25,7 % (n=29). Bei den kryptogenen Epilepsien fand sich für Carbamazepin eine Anzahl von 20,9 % (n=14) und für Levetiracetam eine Zahl von 22,4 % (n=15). Auf Platz drei der als erstes verordneten Medikamente in Kehl-Kork bei dieser Studiengruppe stand Oxcarbazepin (OXC) mit 13,9 % (n=25) Verordnungen bezogen auf die gesamte Patientenzahl. Für die symptomatischen Epilepsien waren es 16,8 % (n=19) und für die kryptogenen Epilepsien fanden sich 9,0 % (n=6).

An vierter Stelle folgte Valproinsäure (VPA) mit gesamt 12,8 % (n=23), für die symptomatischen Epilepsien 15,0 % (n=17) und die kryptogenen Epilepsien 9,0 % (n=6).

Insgesamt wurde 37,2 % (n=67) der Patienten eine Monotherapie als Erstmedikation in Kehl-Kork verschrieben. Diese betraf 31,8 % (n=36) aus der Gruppe der symptomatischen Epilepsien und 46,3 % (n=31) aus der Gruppe der kryptogenen Epilepsien. Eine Kombinationstherapie aus mindestens zwei Antikonvulsiva (AED) erhielten 51,7 % (n=93) der Patienten. Hier waren es 58,4 % (n=66) Patienten mit symptomatischer Epilepsie und 40,3 % (n=27) mit kryptogener Epilepsie. 1,7 % (n=3) Patienten bekamen keine medikamentöse Therapie (symptomatische Epilepsie: 1,8 % n=2, kryptogene Epilepsie: 1,5 % n=1). Bei 9,4 % (n=17) der Teilnehmer war die Erstmedikation aus Kehl-Kork nicht erfassbar. Dies waren bei den symptomatischen Epilepsien 8,0 % (n=9) der Patienten und bei den kryptogenen Epilepsien 11,9 % (n=8).



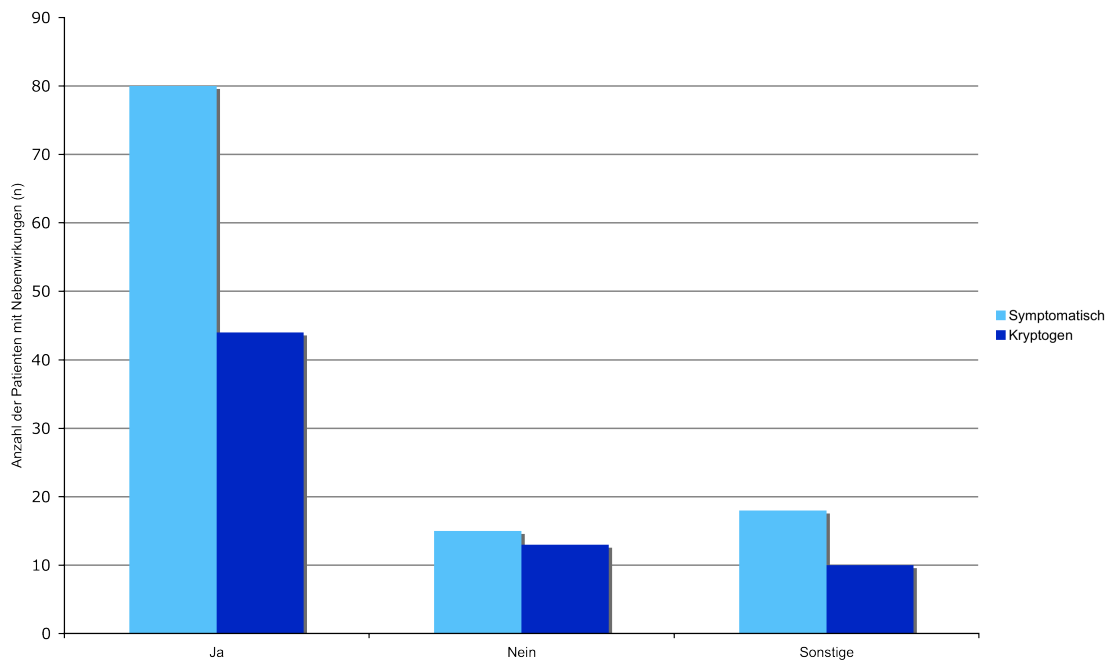


Abbildung 7: Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen

In Abbildung 7 wurde die Anzahl der Patienten mit *Nebenwirkungen* (y-Achse) für die beiden Gruppen symptomatischer und kryptogener fokaler Epilepsien aufgetragen. Die Wahlmöglichkeiten (Ja, Nein, Sonstige) wurden auf der x-Achse dargestellt. Insgesamt hatten 68,9 % (n=124) der Patienten mindestens eine Nebenwirkung angegeben. Dies waren 70,8 % (n=80) der Patienten mit symptomatischer Epilepsie und 65,7 % (n=44) der Patienten mit kryptogener Epilepsie.

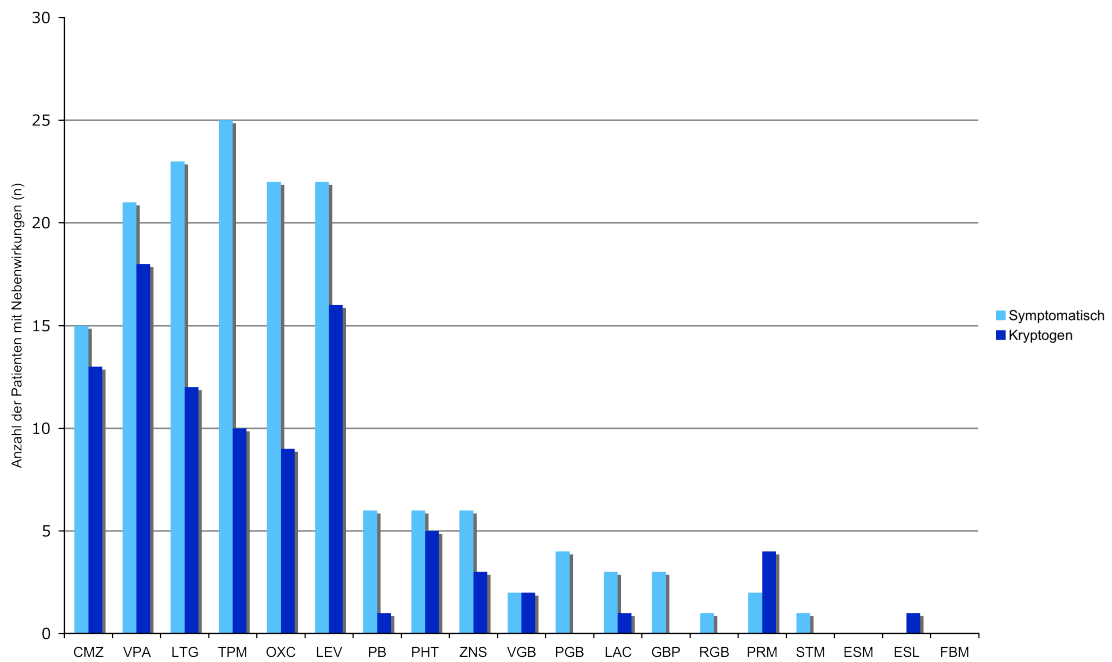


Abbildung 8 : Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen bezogen auf die einzelnen Antikonvulsiva

Um eine genaue Verteilung der Nebenwirkungen zu dokumentieren wurde in Abbildung 8 die Anzahl der Nebenwirkungen (y-Achse) über die einzelnen Antikonvulsiva (AED) aufgetragen (x-Achse).

Handelsname (Bsp)	Inhaltsstoff	Abkürzung	Nebenwirkung
Tegretal, Timonil	Carbamazepin	CBZ	Schwindelgefühl, Schläfrigkeit oder Benommenheit, Ataxie, Koordinationsstörungen, Hyponatriämie, Leukopenie, Exanthem
Ergenyl, Orfiril	Valproinsäure	VPA	Gewichtszunahme, Tremor, Haarausfall, Schläfrigkeit
Lamictal	Lamotrigin	LTG	Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Schläfrigkeit oder Benommenheit, Ataxie, Koordinationsstörungen, Doppelbilder, Exanthem
Topamax	Topiramate	TPM	Gewichtsverlust, Parästhesien, Schläfrigkeit oder Benommenheit, Schwindelgefühl, Konzentrationsstörungen
Trileptal, Timox	Oxcarbazepin	OXC	Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Konzentrationsstörungen, Hyponatriämie
Keppra	Levetiracetam	LEV	Schläfrigkeit, Müdigkeit, Aggressivität, Depression, Stimmungsschwankungen
Luminal	Phenobarbital	PB	Schläfrigkeit oder Benommenheit, Müdigkeit, Schwindel
Zentropil	Phenytoin	PHT	Sedierung, Müdigkeit, Schwindel, Doppelbilder, Tremor
Zonegran	Zonisamid	ZNS	Körperliche Unruhe, Reizbarkeit, Appetitverlust, Müdigkeit, Benommenheit

Sabril	Vigabatrin	VGB	Somnolenz, Gesichtsfeldeinschränkungen, Müdigkeit
Lyrica	Pregabalin	PGB	Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel, Gewichtszunahme
Vimpat	Lacosamid	LAC	Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Doppelbilder
Neurontin	Gabapentin	GBP	Benommenheit, Schwindelgefühl, Müdigkeit, Ataxie, Fieber
Trobalt	Retigabin	RGB	Schwindel, Müdigkeit, Erschöpfung, Gewichtszunahme
Mylepsinum	Primidon	PRM	Sedierung, Schwindel, Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen, Ataxie
Ospolot	Sultiam	STM	Magenbeschwerden, Atembeschwerden, Müdigkeit, Parästhesien
Petnidan	Ethosuximid	ESM	Übelkeit, Erbrechen, Schluckauf, Magenschmerzen, Exanthem
Zebinix	Eslicarbazepin	ESL	Schwindel, Müdigkeit Hyponatriämie
Taloxa	Felbamat	FBM	Gewichtsverlust, Schläfrigkeit, Schwindel, Magenschmerzen, Sehstörungen

Tabelle 5: Auflistung der gängigsten Antikonvulsiva (AED) mit Handelsname (Beispiel), Inhaltsstoff, Abkürzung und den als sehr häufig eingestuften Nebenwirkungen

Diese Auflistung basierte auf den als „sehr häufig“ eingestuften Nebenwirkungen der einzelnen Antikonvulsiva (AED). Die detaillierte Analyse der Einzelnebenwirkungen wurde mit Hilfe der Angaben der Patienten, der retrospektiven Parameter und der obenstehenden Tabelle 5 erstellt.

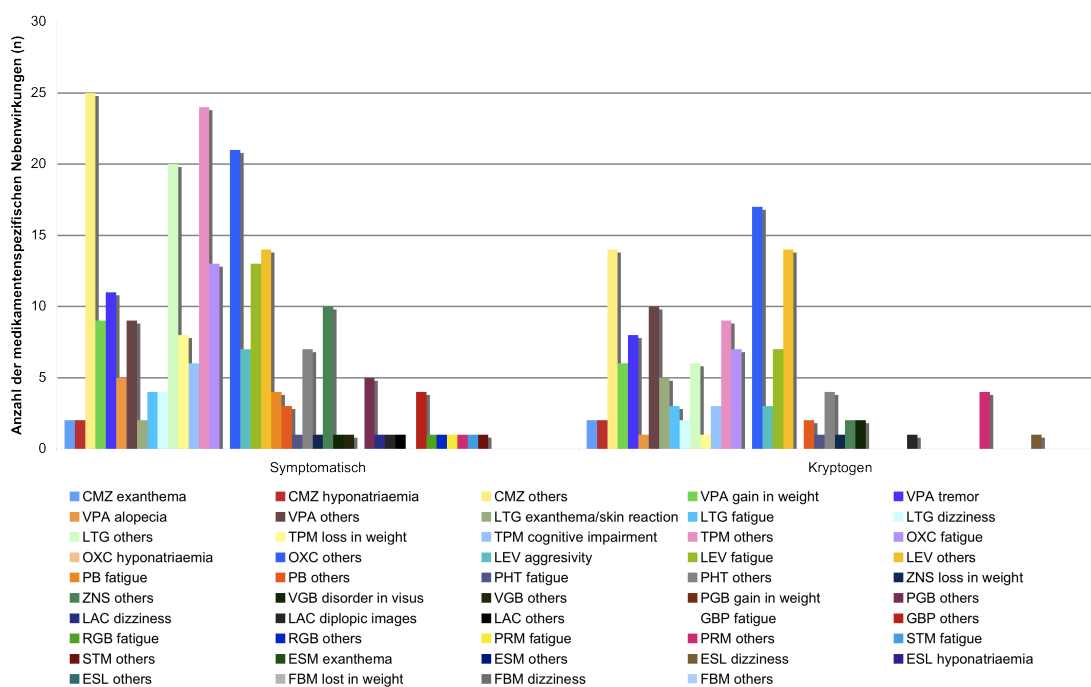


Abbildung 9: Anzahl der spezifischen Nebenwirkungen pro Antikonvulsivum

Dieses Diagramm zeigt die Anzahl (n) der sehr häufigen *spezifischen Nebenwirkungen* der Antikonvulsiva (y-Achse). Auf der x-Achse sind die Gruppen der Patienten mit symptomatischer Epilepsie und jener mit kryptogener Epilepsie aufgetragen.

Bei der Analyse der spezifischen Nebenwirkungen ergab sich eine breite Streuung über die Liste der meist verordneten Antikonvulsiva. Unter „sonstige“ („others“) Nebenwirkungen wurden jene aufgeführt, die vom Patienten nicht eindeutig klassifiziert oder den Obengenannten nicht zugeordnet werden konnten. (detaillierte Auflistung siehe Tabelle 8 im Anhang)

*Zusammenfassend* konnte bei den Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie tendenziell eine höhere Anfallsfrequenz beobachtet werden als bei den Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie. Auch beim Auftreten von Fieberkrämpfen in der Kindheit und Frühkindlichen Hirnschädigungen waren die Teilnehmer mit symptomatischer fokaler Epilepsie deutlich häufiger betroffen als die gegenüber gestellte Gruppe der Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie. Im Rahmen der Diagnostik fiel bei beiden Gruppen der große Anteil an Temporallappen Epilepsien auf, welcher wiederum bei der symptomatischen fokalen Ausprägung häufig mit einer Hippokampussklerose und/ oder -atrophie korreliert war.

Die Resultate zur medikamentösen Therapie zeigten einen hohen Prozentsatz an pharmakotherapieresistenten Patienten, die im Verlauf ihrer Therapie zwei oder mehr Antikonvulsiva eingenommen hatten und durchschnittlich schon mit fünf AED therapiert wurden. Wobei dieser absolute Wert die Responder und Non-Responder gleichermaßen einschließt.

Bei der Analyse der antikonvulsiven Therapie kristallisierten sich insgesamt sieben AED heraus die - sowohl bei der bisherigen Therapie, wie auch bei der Erstmedikation in Kork - am häufigsten verordnet wurden. Diese waren Lamotrigin, Levetiracetam, Topiramat und Lacosamid als neuere Antikonvulsiva, sowie Carbamazepin, Oxcarbazepin und Valproinsäure als Vertreter der klassischen AEDs .

## 4. DISKUSSION

### 4.1. ANALYSE DES PATIENTENKOLLEKTIVS

In der retrospektiven Studie konnten 180 Erwachsene mit fokaler Epilepsie aus dem Register des Epilepsiezentrum Kehl-Kork untersucht werden. Anhand dieser Betrachtungen sollte die zentrumsspezifische Praxis der medikamentösen Therapie fokaler Epilepsien beleuchtet werden.

In der Studiengruppe wurden 86,1 % (n=155) der Patienten nach schon bestehender Therapie, von einem Neurologen an das Epilepsiezentrum verwiesen. Nur 12,8 % (n=23) wurden in Kehl-Kork auf ihr erstes Antikonvulsivum eingestellt. Bei der Untersuchung lag somit eine gewisse Selektion der Patienten vor, da die Gruppe aus einer hohen Anzahl an polytherapierten und pharmakotherapieresistenten Teilnehmern bestand.

Da sich unsere Beobachtungen aber genau mit der zentrumsspezifischen Therapie dieses Patientenkollektives beschäftigten, war die zu erwartende Selektion ein zusätzlicher interessanter Betrachtungspunkt.

Insgesamt konnten wir 52,2 % (n= 94) Frauen und 47,8 % (n= 86) Männer mit fokaler Epilepsie untersuchen. Die Geschlechterverteilung innerhalb der beiden Gruppen war relativ homogen. 51,3 % (n=58) Frauen und 48,7 % (n=55) Männer mit symptomatischer fokaler Epilepsie und bei den Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie 53,7 % (n=36) Frauen und 46,3 % (n=31) Männer.

Die *Herkunft* der Patienten war in beiden Gruppen ausgeglichen.

Die Information über die ethnische Abstammung der Patienten ist vor allem bei der Erforschung idiopathischer Epilepsien (mit bekanntem oder vermutetem genetischen Defekt) von Interesse. Sie stellte in unserer Untersuchung einen Parameter dar, der zur umfassenden Klassifikation des Patientenkollektives diente, jedoch keinen Einfluss auf die abschließenden Betrachtungen hatte.

Das *Alter* der Patienten bei ihrem *ersten Anfall* wurde bei den symptomatischen Epilepsien mit durchschnittlich 20,8 Jahren berechnet und bei den kryptogenen Epilepsien lag das Mittel bei 22,0 Jahren. Damit waren die Patienten in beiden Gruppen zu Beginn ihrer Epilepsie durchschnittlich älter als die Teilnehmer einer Studie aus dem Jahr 2003, bei der untersucht wurde, ob Geschlecht und Lateralisation der fokalen Epilepsie mit dem Onset-Alter in Verbindung stehen können. {Doherty, M.J. 2003}

Die *Frequenz* der Anfälle konnte nicht für das gesamte Studienkollektiv betrachtet werden, sondern wurde als durchschnittliche Anzahl der Anfälle eines Patienten, auf das Zeitmaß eines Monats berechnet. Im Fall der symptomatischen Epilepsien schwankten die Werte stark zwischen 0,7 Anfällen pro Monat und 1200 Anfällen pro Monat.

Bei den kryptogenen Epilepsien war diese Spanne etwas kleiner hier lagen Minimum und Maximum bei 0,1 Anfällen pro Monat und 180 Anfällen pro Monat.

Die Patienten mit täglich einem oder mehreren Anfällen - die als Cluster, aber auch als Einzelanfälle auftraten - beklagten massive Einschränkungen in der Selbstständigkeit, Mobilität und ganz im Allgemeinen, der Lebensqualität. Diese Aussagen stimmten mit den Beobachtungen einer multizentrischen Studie in Frankreich, Deutschland und Großbritannien überein, die den Zusammenhang zwischen der Lebensqualität, den Gesundheitskosten und der Anfallsfrequenz bei fokaler Epilepsie untersuchte. {van Hout, B. 1997}

Bei *Migräne*-Patienten kann man ebenfalls eine Einschränkung der Lebensqualität feststellen, die allerdings temporär enger begrenzt scheint.

Zu der Frage nach den möglichen Zusammenhängen zwischen den beiden Erkrankungen, der Migräne und der Epilepsie, findet man einige neuere Veröffentlichungen.



Ein Teil dieser Studien befasst sich mit den Ähnlichkeiten und Differenzen zwischen Migräne und Epilepsie, zwischen Auren bei Migräne und bei Epilepsie und zwischen den pathophysiologischen Mechanismen.

Sowohl Migräne-Attacken als auch epileptische Anfälle können durch eine gewisse neuronale Übererregbarkeit getriggert werden, wobei sich diese in den Feinheiten schlussendlich doch unterscheiden. {Badawy, R.A. 2012}

Ein Kreuzungspunkt wird in der Zugehörigkeit zur Gruppe der Kanalopathien gesehen, zu welchen die Migräne, wie auch einige Untergruppen der Epilepsie gerechnet werden können. Daraus resultieren beispielsweise die Erkenntnisse zur Empfindlichkeit beider Erkrankungen auf bestimmte Antikonvulsiva (Valproat, Topiramid, Gabapentin). {Rogawski, M.A. 2008}

Gegenstand der Forschung sind unter anderem, mögliche gemeinsame Mutationen in diversen Genen, die bei Migräne und bei Epilepsie Patienten auftreten. {Bianchin, M.M. 2010}

Unter unseren Patienten war insgesamt nur bei einem geringen Anteil (7,8 %, n=14) ein Migräneleiden bekannt, davon hatten 8,8 % (n=10) der Patienten eine symptomatische fokale Epilepsie und 6 % (n=4) der Patienten eine kryptogene fokale Epilepsie. Auch im Bezug auf die Familienanamnese zur Migräne lagen die Positiv-Angaben numerisch in diesem Bereich (8,3 %, n=15 insgesamt).

Keiner der Patienten oder ihrer Familienmitglieder war zum Zeitpunkt der Datenerfassung an einer genetischen Studie beteiligt.

Zur Vervollständigung wurde bei der Datenerfassung auch nach *Epilepsie-Fällen* in der *Familienanamnese* gefragt. Insgesamt war bei 19 Patienten (10,6 %) mindestens noch ein Familienmitglied von einer Epilepsie betroffen. Hiervon waren es 11 Patienten (9,7 %) mit symptomatischer fokaler Epilepsie und 8 (11,9 %) stammten aus der Gruppe mit kryptogener fokaler Epilepsie. Diese familienanamnestischen Parameter könnten vor allem für weiteren Studien zu idiopathischen fokalen Epilepsien von Bedeutung sein.

Die *MRT*-Untersuchung und das *EEG* gelten als wichtige Bestandteile des Diagnosealgorithmus einer Epilepsie. Gerade die Magnetresonanztomographie wird gemäß der Leitlinien als Goldstandard der Untersuchungen genannt, um neurologische Erkrankungen, deren (Erst) -symptom epileptische Anfälle sein können, als Differentialdiagnosen auszuschließen. {DGN Leitlinien 2012-2014}

In unserer Studiengruppe fand sich bei den Patienten mit symptomatischer Epilepsie in 76,1 % (n=86) mindestens eine magnetresonanztomografische Untersuchung, welche einen als pathologisch eingestuften radiologischen Befund zeigte. Lediglich bei 7,1 % (n=8) wurde in der Bildgebung keine Pathologie gefunden und bei 16,8 % (n=19) war die Datenlage dazu unvollständig. Mit 71,6 % (n=48) der Patienten mit vorliegendem unspezifischem MRT Befund, konnte bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie eine ebenso gut dokumentierte Diagnostik erfasst werden, wie bei den symptomatischen fokalen Epilepsien. Bei nur 28,3 % (n=19) der Patienten konnten wir retrospektiv keine Daten erfassen. Erhärtet sich im Zuge der Diagnostik der Verdacht einer bestehenden Epilepsie und zeigt sich im Verlauf eine chronische kryptogene Form der Erkrankung mit fehlender Anfallsfreiheit, sollte die MRT gemäß der DGN Leitlinien, in mehrjährigen Abständen wiederholt werden. {DGN Leitlinien 2012-2014}

Diese Strategie dient in erster Linie dem Auffinden einer pathologischen strukturellen Veränderung im Gehirn, die für den Patienten im Falle eines möglichen epilepsiechirurgischen Eingriffes einen Benefit bezüglich der Anfallsfreiheit und der dadurch verbesserten Lebensqualität bieten könnte. Im Rahmen der Suche nach noch nicht entdeckten epileptogenen Läsionen, spielen natürlich auch die sich ständig weiterentwickelnden bildgebenden Verfahren und Bearbeitungsmöglichkeiten eine große Rolle. {Huppertz, H.J. 2008; Craven, I.J. 2012}

Bei der detaillierten Analyse der pathologischen *MRT* Befunde symptomatischer Epilepsien wurde deutlich, dass der größte Anteil, neben den als „nicht epilepsietypisch“ und „unspezifisch“ bezeichneten Läsionen, Veränderungen im Bereich der hippocampalen Strukturen darstellten. 29,2 % (n=33) der Patienten mit symptomatischer Epilepsie hatten eine radiologisch nachgewiesene Hippokampussklerose.

Bei diesen 33 Patienten wurde zudem der epileptogene Herdbefund auf die Temporallappen-Region festgelegt, sodass ein Zusammenhang zwischen pathologischen Veränderungen des Hippokampus und einer bestehenden Temporallappen Epilepsie (TLE) angenommen werden kann. {Jackson, G.D. 1993}

Die weiteren Fälle zeigten kortikale Dysplasien (10,6 %, n=12), Tumoren unterschiedlicher Genese (8,9 %, n=10), Zerebrale Blutungen (4,4 %, n=5) oder ischämische Ereignisse mit Narbenbildung (3,5 %, n=4), die mit dem nachfolgenden konvulsiven Ereignis in Verbindung gebracht wurden. Bei den mit Abstand meisten Patienten wurde zwar eine pathologische Magnetresonanztomografie beschrieben, jedoch wurde der Befund von den zuständigen Radiologen als „nicht epilepsietypisch“ und „unspezifisch“ bewertet (39,8 %, n=45). Die Differenz von vier Patienten (3,5 %) bilden jene, deren Daten zu Lokalisation und Herdbefund nicht dokumentiert waren.

Bei den retrospektiven Daten der *EEG* Untersuchungen zeigte sich nun bei 50,4 % (n=57) der Patienten mit symptomatischer Epilepsie der Temporallappen als epileptogener Ursprung, bei 11,5 % (n=13) der Patienten war der Frontallappen epilepsieverdächtiger Herd, in 3,5 % (n=4) wurde hauptsächlich der Parietallappen beschrieben und in 0,9 % (n=1) der Fälle wurde der Okzipitallappen als Focus genannt. Eine Kombination aus mindestens zwei Foci wurde in 25 Fällen (22,1 %) dokumentiert. Bei 10,6 % (n=12) der symptomatischen Fälle konnte kein eindeutiger Herdbefund im EEG erkannt werden. Der Zusammenhang zwischen regionalem Herdbefund im EEG und

strukturellen Läsion in der Region eines bestimmten Lappens im MRT wurde von > J. Remi et al. 2011 < genauer untersucht.

Die retrospektive Studie analysierte interiktale und iktale EEG und MRT Untersuchungen mit dem Ergebnis, dass der Herdbefund im EEG und der Läsionsfokus im MRT bei Temporallappen Epilepsien die größte Kongruenz aufwies. Im Falle der extratemporal lokalisierten Epilepsieherde sollte dieser Rückschluss mit Vorsicht betrachtet werden, da sich die epilepsietypischen EEG-Muster meist außerhalb des betroffenen Lobus präsentieren. Gerade im Hinblick auf einen gezielten epilepsiechirurgischen Eingriff müssten so, nach den Erkenntnissen dieser Studie, die Ergebnisse bestehender EEG-Untersuchungen genauestens und kritisch betrachtet werden. {Remi, J. 2011}

Bei den kryptogenen Epilepsien unserer Studiengruppe wurde der verdächtige Herd ebenfalls am häufigsten in der temporalen Region lokalisiert (16,4 %, n=11).

Diese Verteilung mit einem Übergewicht der Temporallappen Epilepsien könnte grundsätzlich als zufällig angesehen werden, allerdings muss man die Tatsache in Betracht ziehen, dass Patienten mit temporalem Focus häufig schwieriger zu therapieren sind als Patienten mit anderen Foci. {Stephen, L.J. 2001}

Da unsere Studie nun ein Patientenkollektiv aus einem Zentrum für Epilepsieerkrankungen beobachtet, ist eine gewisse Selektion der Patienten nach Schweregraden ihrer Erkrankung anzunehmen und die Häufung der temporalen Befunde möglicherweise dadurch zu erklären.

Die Frage nach in der Kindheit aufgetretenen *Fieberkrämpfen* konnte von den meisten Patienten nur schwer beantwortet werden, da diese Informationen von den Eltern häufig nicht kommuniziert wurden oder von den Angehörigen und den Teilnehmern selbst nicht mehr erinnert werden konnten. Vor diesem Hintergrund sollte man die hierzu gesammelten Parameter der Untersuchung betrachten, da anzunehmen ist, dass einige Patienten die Frage prophylaktisch mit „Nein“ beantworteten.

Bei den symptomatischen Epilepsien waren 19 Patienten (16,8 %) febrile Anfälle in der Kindheit bekannt und 78 Patienten (69,0 %) beantworteten die Frage danach mit Nein.

Bei 16 Teilnehmern (14,1 %) wurden keine eindeutigen Daten erfasst. Im Fall der kryptogenen Epilepsien beantworteten 8,9 % (n=6) der Patienten die Frage nach Fieberkrämpfen in der Kindheit mit Ja, 77,6 % (n=52) mit Nein und für 13,4 % (n=9) lagen dazu keine Daten vor. In der Literatur sind Beobachtungen zu finden, die den möglichen Zusammenhang zwischen febrilen Anfällen in der Kindheit mit nachfolgender Epilepsie und einer diagnostizierten Temporallappen Epilepsie (TLE) beschreiben. {Hamati-Haddad, A. 1998}

Betrachtet man die Studiengruppe noch unter diesem Aspekt, so fanden sich auch hier 14 von 19 Patienten mit symptomatischer fokaler TLE und 2 von 6 Patienten mit kryptogener fokaler TLE, die Fieberkrämpfe in der Kindheit bejahten.

Patienten mit *frühkindlicher Hirnschädigung*, durch eine intrakranielle Infektion, durch zerebrale Malformationen (Kortikale Dysplasie, Hippokampusklerose) oder durch eine perinatale Hirnschädigung (z.B. durch Asphyxie) können allgemein mit einem höheren Risiko behaftet sein, schon in jüngerem Alter eine symptomatische Epilepsie zu entwickeln, deren mögliche Charakteristika eine erhöhte Anfallsfrequenz und Therapieresistenz sein können. {Krsek, P. 2010; Fujiwara, T. 2004}

Bei unseren Patienten mit symptomatischer Epilepsie waren 16 (14,1 %) von einer frühkindlichen Hirnschädigung betroffen, bei 11 von ihnen bestand eine Pharmakotherapieresistenz mit mehr als 2 Antikonvulsiva im Verlauf der Therapie. Im Fall der Patienten mit kryptogener Epilepsie bestand bei 2 Teilnehmern (3,0 %) der Verdacht auf eine frühkindliche Hirnschädigung hier war ein Patient therapieresistent.

Mit der schrittweisen Analyse retrospektiver Daten der Arztbriefe und den anschließenden persönlichen Telefonaten zur Aktualisierung und Vervollständigung der Parameter des Fragebogens, bot sich das Problem der nicht vollständig erfassbaren Patientendaten. Gerade bei langjährigem Verlauf der Erkrankung war es schwierig die Dokumentation der Medikation und der Anfallssemiologie mit der gewünschten Genauigkeit durchzuführen. Auch die Frage nach bekannten Fieberkrämpfen in der Kindheit konnte häufig nicht ausreichend beantwortet werden, da die Eltern der Betroffenen - meist einzige Beobachter - oft schon verstorben waren.

Die Aufteilung des Patientenkollektives in zwei Gruppen erfolgte nach der vom Epilepsiezentrum gestellten Diagnose einer symptomatischen oder kryptogenen fokalen Epilepsie.

Die 62,4 % (n=113) der Patienten mit symptomatischer Epilepsie und radiologisch erklärenden Foci standen einer Gruppe von 37,2 % (n=67) Patienten mit kryptogener Epilepsie gegenüber. Diese geringere Anzahl an Teilnehmern mit kryptogener Epilepsie würde der Annahme entsprechen, dass durch die sich laufend weiterentwickelnden und spezialisierenden Bildgebungsverfahren die Gruppe der kryptogenen Epilepsien auch in Zukunft immer kleiner werden wird; basierend auf dem Gedanken, dass kryptogenen Anfällen, wie den symptomatischen, morphologische Veränderungen zu Grunde liegen könnten, die mit heutigen radiologischen Methoden noch nicht erfasst werden. {Oertzen von et al. 2002}

## 4.2. THERAPIE DER FOKALEN EPILEPSIE

Die *Therapie* der fokalen Epilepsien basiert im Wesentlichen auf drei Säulen. Die erste und immer noch wichtigste Säule ist die medikamentöse Therapie, mit der bei einem hohen Rezidivrisiko bereits nach dem ersten Anfall begonnen werden kann. {Lerche, H., Weber, Y. 2010}

Das Therapieziel der langfristigen Anfallsfreiheit kann am häufigsten durch eine Monotherapie erreicht werden. {Bauer, J. 2009}

Bei den fokalen Epilepsien sollten die Hälfte der behandelten Patienten dieses Ziel mit dem ersten Antikonvulsivum erreichen. Ist dies nicht der Fall besteht für ca. 70 % der Patienten die Chance mit einem weiteren Therapieversuch anfallsfrei zu werden.

Den zweiten Baustein bilden Lifestyle Veränderungen, zu welchen die Vermeidung epilepsieauslösender Faktoren gehört, wie übermäßiger Alkoholkonsum, Flimmerlicht oder Schlafentzug.

Die dritte Säule wäre die invasive Therapie, bei der neben der palliativen Versorgung mit einem Nervus vagus Stimulator vor allem die epilepsiechirurgischen Eingriffe eine entscheidende Rolle spielen. Diese Eingriffe können gerade den ca. 30 % an therapieresistenten Patienten die Möglichkeit der Anfallsfreiheit durch eine OP bieten. {Lerche, H., Weber, Y. 2010}

In unserer Studiengruppe wurden bis auf zwei Patienten alle Teilnehmer medikamentös behandelt. Die Patienten mit symptomatischer Epilepsie bekamen durchschnittlich 5,5 Antikonvulsiva (Median 5, Maximum 16, Minimum 1 AED). Die Patienten mit kryptogener Epilepsie nahmen mit 4,2 AED im Durchschnitt etwas weniger Medikamente ein (Median 3, Maximum 17, Minimum 1 AED). 11 Teilnehmer mit symptomatischer fokaler Epilepsie (9,7 %) und 12 Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie (17,9 %) bekamen im Verlauf ihrer Behandlung nur eine Monotherapie. Wohingegen 48 Patienten mit symptomatischer Epilepsie (42,5 %) und 15 mit kryptogener Epilepsie (22,4 %) im Verlauf mehr als 5 Antikonvulsiva einnahmen.

Mit Blick auf den Erfolg der einzelnen Therapieversuche ergab sich, dass 83 Patienten mit symptomatischer Epilepsie (73,4 %) als pharmakotherapieresistent eingestuft wurden. Bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie waren es 43 Personen (64,2 %).

30 Patienten (26,5 %) mit symptomatischer Epilepsie und 24 Patienten (35,8 %) mit kryptogener Epilepsie galten als nicht therapieresistent. Hier zeigt sich, auf unsere Studiengruppe bezogen, das oben erwähnte Verhältnis von 70 % nichtresistenten zu 30 % therapieresistenten Patienten, die zwei oder mehr AED einzeln oder in Kombinationstherapie eingenommen haben {Haneef, Z. 2010}, in genau umgekehrter Weise.

Diese Tatsache ist wahrscheinlich dem speziellen Patientenkollektiv zuzuschreiben, das im Vergleich zu Epilepsiepatienten einer peripheren neurologischen Praxis vermehrt polytherapierte, pharmakotherapieresistente Patienten mit einschloss.

Eine Parallele zur Häufigkeit temporaler Herdbefunde kann hier mit Sicherheit - hinsichtlich schwieriger therapeutischer Einstellungen - gezogen werden.

Eine Operative Therapie (selektive Amygdala-Hippokampektomie, Temporallappenteilresektion, Tumorentfernung) erhielten 30 Patienten mit symptomatischer Epilepsie (26,5 %). Eine palliative Versorgung mittels Implantation eines Nervus vagus Stimulators wurde bei 3 Patienten mit symptomatischer Epilepsie (2,7 %) und bei 4 Patienten mit kryptogener Epilepsie (6,0 %) durchgeführt. Die epilepsiechirurgische Therapie stellt gerade für pharmakotherapieresistente Patienten mit symptomatischem Focus im MRT eine vielversprechende Behandlungsalternative dar. Wenn die interdisziplinäre Auswahl der Patienten im Vorfeld einer Operation gelingt, so werden in der Literatur vor allem für die Temporallappen Epilepsie (TLE) sehr gute Ergebnisse berichtet {Benbadis, S.R. 1995}, die im Vergleich zu einer rein medikamentösen Weiterbehandlung beeindruckende Erfolge aufweisen können. {Wiebe, Samuel 2001}



In unserer Untersuchung wurden insgesamt 12 von 30 operierten Patienten mit symptomatischer Epilepsie nach ihrer Operation anfallsfrei und viele berichteten von einer Reduktion der Anfälle nach dem Eingriff.

Allerdings gibt es immer noch einen hohen Prozentsatz an Patienten (30-40 %), die auch nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff weiter bestehende Anfälle beklagen. Diese Tatsache ist wohl am ehesten den Schwierigkeiten geschuldet, die bei der genauen Identifikation des epileptogenen Hirngewebes noch bestehen. Mit der Folge, dass nicht das gesamte Material entnommen werden kann und damit ein fokaler Herd verbleibt. {Rossi, G.F. 1978}

Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie könnten prinzipiell ebenfalls epilepsiechirurgisch versorgt werden, allerdings ist hier die OP-Planung mit sehr viel mehr Aufwand verbunden und das postoperative outcome wird, im Bezug auf die Anfallsfreiheit, in der Literatur mit nur etwa einem Drittel, im Vergleich zu Patienten mit symptomatischer Epilepsie und eindeutigem Herdbefund im MRT oder der Histopathologie angegeben. {Téllez-Zenteno, J.F. 2010}

In unserer Studiengruppe wurde bei keinem Patienten mit kryptogener Epilepsie ein epilepsiechirurgischen Eingriff durchgeführt. Lediglich 4 Patienten (6,0 %) wurde ein Nervus vagus Stimulator implantiert.

Bei der medikamentösen Therapie berichteten insgesamt 45 Patienten mit symptomatischer Epilepsie (39,8 %) und 32 Patienten mit kryptogener Epilepsie (47,8 %) zum Zeitpunkt der Datenerfassung, dass sie unter bestehender Medikation - zwei Teilnehmer ohne die Einnahme von Antikonvulsiva - seit mindestens 24 Monaten anfallsfrei seien. Darunter waren auch die 12 obengenannten epilepsiechirurgisch versorgten Patienten. 67 Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie (59,3%) und 32 Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie (47,8 %) wurden als Non-Responder eingestuft. Damit lag in den beiden Gruppen ein Verhältnis zwischen Responder und Non-Responder von eins zu 1,5 bei den symptomatischen Epilepsie-Fällen und von eins zu eins bei den kryptogenen Epilepsie-Fälle vor.

Somit zeigte sich für unsere Studiengruppe eine weitaus höhere Anzahl an nicht zufriedenstellend medikamentös eingestellten Patienten (55 %, n=99) als die in der Literatur erwähnten 20 - 30 %. {Viteri, C. 2000}

Vergleicht man die Erkrankungsdauer (vom ersten Anfall bis zum Zeitpunkt der Datenerfassung) und die anfallsfreie Zeit bei Respondern beider Gruppen, so zeigte sich, dass die 105 Patienten mit symptomatischer Epilepsie im Mittel länger erkrankt waren (36,3 Jahre) als die 58 Patienten mit kryptogener Epilepsie, deren Erkrankungsdauer 30,1 Jahre betrug.

Hierbei waren Maximum und Minimum je gleich bei 73 Jahren und einem Erkrankungsjahr. Die anfallsfreie Zeit betrug bei 44 Patienten mit symptomatischer Epilepsie durchschnittlich 8,4 Jahre (Median 6,5 Maximum 30 Minimum 1) und bei 31 Patienten mit kryptogener Epilepsie im Durchschnitt 9,2 Jahre (Median 8 Maximum 26 Minimum 1). Das bedeutet, dass die Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie im Mittel eine längere Erkrankungsdauer hatten und eine geringere Zeitspanne des Therapieziels der Anfallsfreiheit.

#### 4.3. MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DER FOKALEN EPILEPSIEN IM EPILEPSIEZENTRUM KEHL-KORK

Für die medikamentöse Therapie der fokalen Epilepsie gibt es festgelegte Standards zu AEDs erster und zweiter Wahl, jedoch beschreitet hier jedes Epilepsiezentrum einen individuellen, an den Leitlinien orientierten Weg der Behandlung. {Jobst, B.C. 2009}

Im Einzelnen muss von Patient zu Patient über die Wahl des passenden Antikonvulsivums entschieden werden. Welches Medikament führt empirisch am ehesten zum Ziel der Anfallsfreiheit, ohne auf der anderen Seite für den Patienten inakzeptable Nebenwirkungen zu erzeugen. Wirkt sich die Compliance des Patienten auf die Auswahl der Medikamente aus und kann der Patient in seiner aktuellen Lebenssituation (Alter, Komedikation, Schwangerschaft, Beruf, benötigter Führerschein) von einem AED besonders profitieren. {Britton, J.W. 1996; Johannessen Landmark, C. 2012}

Beachtet man solche Eckpunkte bei der Ersttherapie einer fokalen Epilepsie, so werden nach neuester Studienlage als „firstline“ Medikamente Lamotrigin und Levetiracetam angegeben. Bei ihnen wurde in der Gegenüberstellung mit Carbamazepin die gleiche Wirkung nachgewiesen. {Brodie, M.J. 2007}

Der Nachteil von Lamotrigin gegenüber Levetiracetam ist, dass es langsam aufdosiert werden muss, um die Wahrscheinlichkeit eines auftretenden Exanthems, das sich bis hin zum Steven-Johnson-Syndrom entwickeln kann, möglichst gering zu halten. Wird dieser Faktor mit einbezogen ist Lamotrigin eines der nebenwirkungsärmsten Antikonvulsiva. {Lerche, H., Weber, Y. 2010}

Levetiracetam hat demnach den Vorteil der schnell möglichen Aufdosierung, einer fehlenden Metabolisierung (Ausnahme eine nicht hepatische Hydrolyse) und einer geringen Halbwertszeit (6-8 h). Nachteil des Levetiracetams sind die erforderlichen Mehrfachgaben und das Risiko psychiatrischer Nebenwirkungen. {DGN Leitlinien 2012-2014; Lemmer B. 2010}

Diese herausragenden Positionen von Lamotrigin und Levetiracetam spiegeln sich auch in der Verteilung der allgemein zum Zeitpunkt der Datenerfassung eingenommenen Antikonvulsiva unserer Patienten wider. 39 Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie (34,5 %) und 24 Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie (35,8 %) nahmen als aktuelle Medikation Lamotrigin solitär oder in Kombination ein. Bei Levetiracetam waren es 35 Patienten mit symptomatischer Epilepsie (31,0 %) und 22 Patienten mit kryptogener Epilepsie (32,8 %). Auf Platz drei befanden sich in der aktuellen Medikation, sowohl bei den Patienten mit symptomatischer, als auch bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie, Carbamazepin (symptomatisch: 17,7 % n=20, kryptogen: 13,4 %, n=9) und Oxcarbazepin (symptomatisch: 20,3 % n=23, kryptogen: 8,9 % n=6). An vierter und fünfter Stelle standen Valproinsäure (symptomatisch: 12,4 % n=14, kryptogen: 14,9 % n=10) und Lacosamid (symptomatisch: 11,5 % n=13, kryptogen: 11,9 % n=8).

Auf das Nebenwirkungsprofil der einzelnen Medikamente soll im Anschluss an diesen Absatz noch genau eingegangen werden.

Nicht nur bei der aktuellen Medikation, sondern auch bei der Verteilung der Antikonvulsiva, die als erste in Kehl-Kork zur Therapie eingesetzt wurden, findet sich die herausragende Position von Lamotrigin und Levetiracetam.

Wobei Lamotrigin auch hier an erster Stelle der verordneten AED steht.

38 Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie (33,6 %) und 26 Patienten mit kryptogener Epilepsie (38,8 %) bekamen als erstes Medikament Lamotrigin als Mono- oder Kombinationstherapie.

Platz zwei nahmen Carbamazepin (symptomatisch: 26,5 % n=30, kryptogen: 20,9 % n=14) und Levetiracetam (symptomatisch: 25,7 % n=29, kryptogen: 22,4 % n=15) ein. Als dritthäufigstes Medikament wurde bei unserer Studiengruppe Oxcarbazepin (symptomatisch: 16,8 % n=19, kryptogen: 9,0 % n=6) verordnet. Ihm folgte auf Platz vier Valproinsäure mit 17 Patienten mit symptomatischer Epilepsie (15,0 %) und 6 Patienten mit kryptogener Epilepsie (9,0 %).

Prinzipiell sollte die Monotherapie der Kombinations- oder gar der Polytherapie bei, an Epilepsie erkrankten Patienten bevorzugt werden. Unter einer Monotherapie gibt es nach der neuesten Studienlage bei fokalen Epilepsien die besten Erfolge in Bezug auf das Therapieziel der Anfallsfreiheit (bis zu 70 %). {DGN Leitlinien 2012-2014}

Zudem hat eine Medikation mit nur einem Antikonvulsivum Vorteile was Nebenwirkungen, Interaktionen, Toxizität, Compliance des Patienten und schlussendlich auch die Kosten der Therapie betrifft. Des Weiteren scheinen die neuen Antikonvulsiva von den Patienten besser toleriert zu werden, da sie an den meisten der oben genannten Vorteile ansetzen. {Kanner, A.M. 2005}

In unserer Studiengruppe bekamen 36 Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie (31,9 %) und 31 Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie (46,3 %) als Erstmedikation in Kehl-Kork eine Monotherapie. Wohingegen 66 Patienten mit symptomatischer Epilepsie (58,4 %) und 27 Patienten mit kryptogener Epilepsie (40,3 %) eine Kombinationstherapie erhielten. Insgesamt 3 Patienten (symptomatisch: 1,8 % n=2, kryptogen: 1,5 % n=1) konnten ohne medikamentöse Therapie geführt werden.

Bei 17 Patienten (symptomatisch: 8,0 % n=9, kryptogen: 11,9 % n=8) war die Erstmedikation in Kork nicht rekonstruierbar. Der Überhang von 30 Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie, die eine Kombinationstherapie bekamen, kann mit Sicherheit wiederum auf das zentrumsspezifische Patienten Klientel zurückgeführt werden. Da viele Patienten schon mit einer antikonvulsiven Medikation nach Kehl-Kork kamen und die Therapie dort zunächst in einer Add-on Behandlung fortgesetzt wurde. In der Literatur findet sich hierzu keine evidenzbasierte, definitive Schlussfolgerung, die eine Add-on Therapie einer zweiten Monotherapie vorzieht oder umgekehrt. In der Praxis wird jedoch meist zusätzlich ein zweites Antikonvulsivum eindosiert mit dem Ziel, bei Erfolg und Zustimmung des Patienten das vermeintlich unwirksame AED ausschleichen zu können. {Deckers, C.L. 2003}

Alle Medikamente bringen neben der erwünschten Wirkung auch Nebenwirkungen mit sich. {Cramer, J.A. 2010}

Gegenstand der Forschung ist es, in allen Bereichen die unerwünschten Wirkungen zu minimieren, ohne Einbußen bei den eigentlichen Effekten der Präparate in Kauf nehmen zu müssen. In unserer Studiengruppe gaben insgesamt 124 von 180 Patienten (68,9 %) im Verlauf ihrer Therapie mindestens eine Nebenwirkung an. Bei den symptomatischen Epilepsien waren es 80 Patienten mit Nebenwirkungen (70,8 %) und bei den kryptogenen Epilepsien berichteten 44 Patienten (65,7 %) über unerwünschte Wirkungen ihrer AED. Spitzenreiter bei den Nebenwirkungen bei Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie war Topiramate mit 22,1 % (n=25) gefolgt von Lamotrigin mit 20,3 % (n=23), Oxcarbazepin und Levetiracetam mit je 19,5 % (n=22), Valproinsäure mit 18,6 % (n=21) und Carbamazepin mit 13,3 % (n=15). Im Fall der Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie wurde bei der Frage nach unerwünschten Wirkungen am häufigsten Valproinsäure mit 26,9 % (n=18) genannt. An zweiter Stelle stand mit 23,9 % (n=16) Levetiracetam, auf Position drei bis sechs fanden sich Carbamazepin mit 19,4 % (n=13), Lamotrigin mit 17,9 % (n=12), Topiramate 14,9 % (n=10) und Oxcarbazepin mit 13,4 % (n=9).

Diese Verteilung zeigt zwar gewisse Unterschiede in der Reihenfolge der Präparate zwischen beiden Gruppen, allerdings weisen beide eine Häufung der Nebenwirkungen im Bereich der oben genannten sechs Antikonvulsiva auf. Dieser Effekt sollte natürlich vor dem Hintergrund betrachtet werden, dass es auch diese sechs Medikamente - mit Ausnahme von Lacosamid - sind, die die Patienten unserer Studiengruppe einzeln oder in Kombination mit weiteren AED am häufigsten einnahmen.

Antikonvulsiva bringen neben den positiven anfallsblockenden Eigenschaften eine Reihe von unterschiedlichen unerwünschten Wirkungen mit sich, die von Patient zu Patient und von Medikament zu Medikament variieren.

Wir haben uns in unserer Untersuchung darauf beschränkt, die sehr häufigen (sehr häufig: mehr als 1 von 10 Behandelten, häufig: weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten) und empirisch häufigen Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente abzufragen. Trotz des schon begrenzten Registers zeigte sich die erwartete weitläufige Verteilung über die Liste der einzelnen Nebenwirkungen.

Die prozentualen und relativen Häufigkeiten können der Tabelle 8 im Anhang im Detail entnommen werden. Betrachtet man die Gruppe der Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie so gaben 8 Teilnehmer (7,1 %) an unter Topiramat einen Gewichtsverlust registriert zu haben. 6 Patienten (5,3 %) bemerkten kognitive Einschränkungen, die Merk- und die Konzentrationsfähigkeit betreffend. 24 Patienten (21,2 %) schilderten weitere zu Topiramat passende Nebenwirkungen. Bei den Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie wurde in einem Fall (1,5 %) nach Medikamenteneinnahme ein Gewichtsverlust registriert und bei 3 Patienten (4,5 %) fanden sich kognitive Störungen. 9 Patienten (13,4 %) gaben weitere Nebenwirkungen an. Topiramat ist ein sehr gut wirksames Antikonvulsivum, das in der Therapie fokaler wie auch idiopathischer generalisierter Epilepsien Verwendung findet. Zudem hat es eine Zulassung als Monotherapie. Die obengenannten unerwünschten Wirkungen werden auch in der Literatur als häufig auftretende beschrieben. Einige der Nebenwirkungen von AED können in der Therapie durchaus erwünscht sein und genutzt werden. So kann der dosisabhängige Gewichtsverlust bei Topiramat gerade bei übergewichtigen Patienten als positiver Nebeneffekt der Therapie eingesetzt werden. {Lerche, H. Weber, Y. 2010; Lemmer, B. 2010; DGN Leitlinien 2012-2014}

Lamotrigin, das in erste Linie als Natriumionen Kanalblocker fungiert und damit eine verringerte Ausschüttung der Neurotransmitter Glutamat und Aspartat bewirkt, ist ebenfalls ein sehr gut verträgliches Antikonvulsivum. Es kann wiederum für fokale wie auch idiopathisch generalisierte Epilepsien (allerdings mit teilweise eingeschränkter Wirksamkeit) in Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt werden. {Pellock, J.M. 1994; DGN Leitlinien 2012-2014}

Ein Nachteil dieses beliebten Antikonvulsivums ist gewiss, die zu Beginn erwähnte lange Eindosierungszeit (25 mg Erhöhung der Dosis/ 14 Tage), die eingehalten werden sollte, um dem Risiko von allergischen Hautreaktionen, bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom vorzubeugen. {Lerche, H. Weber, Y. 2010; DGN Leitlinien 2012-2014}

Im Fall von Lamotrigin wurde von den Patienten mit symptomatischer Epilepsie Exantheme oder Hautreaktionen (1,8 % n=2), Müdigkeit (3,5 % n=4), Schwindelgefühle (3,5 % n=4) und sonstige unerwünschte Wirkungen (17,7 % n=20) genannt. Bei den Patienten mit kryptogener Epilepsie waren es 5 Patienten (7,5 %) mit Exanthenen oder Hautreaktionen nach der Einnahme von Lamotrigin. 3 Patienten (4,5 %) mit Müdigkeit, 2 Patienten (3,0 %) mit Schwindelgefühlen und 6 Patienten (9,0 %), die weitere Nebenwirkungen angaben. Zieht man einen Vergleich zwischen Lamotrigin, Valproinsäure und Carbamazepin, so zeigt sich in vielen Studien, dass Lamotrigin in der Monotherapie, bei besserer Verträglichkeit die gleiche Effizienz der Wirkung aufweist. {Fakhoury, T.A. 2004}

In einer retrospektiven Untersuchung wurde über 12 Monate die Retentionsrate und die Rate der Anfallsfreiheit von 10 Antikonvulsiva gemessen. Mit dem Ergebnis, dass Lamotrigin – jeweils gefolgt von Levetiracetam – , als neue AED, sowohl bei der Retention als auch bei der Anfallsfreiheit die höchsten Werte aufwies. Oxcarbazepin, als Vertreter der klassischen Antikonvulsiva, lag hier in den beobachteten Parametern durchwegs hinter den meisten anderen (alte und neue) Antikonvulsiva. {Arif, H. 2010}



In unserer Studiengruppe waren 13 Patienten mit symptomatischer Epilepsie (11,5 %) und 7 Patienten mit kryptogener Epilepsie (10,4 %) von vermehrter Müdigkeit nach Oxcarbazepineinnahme betroffen. 21 Patienten mit symptomatischer Epilepsie (18,6 %) und 17 Patienten der kryptogenen Gruppe (25,4 %) nannten noch weitere Nebenwirkungen.

Bei keinem der Patienten unserer Studiengruppe wurde in Zusammenhang mit der Oxcarbazepineinnahme eine Hyponatriämie beobachtet.

Levetiracetam kann mit Lamotrigin in Wirksamkeit und Verträglichkeit bei fokalen wie auch generalisierten Epilepsien gleichgestellt werden. Ein großer Vorteil von Levetiracetam stellt die rasch mögliche Eindosierung gegenüber Lamotrigin dar. {Rosenow, F. 2012}

Bei Levetiracetam können allerdings die schon obengenannten Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Aggressivität auftreten. Trotz der unerwünschten Wirkungen wird Levetiracetam in der Praxis gerne gegeben, gerade auch wegen seiner positiven Eigenschaften bei der Aufdosierung. Es kann als Monopräparat oder als Add-on bei fokalen wie generalisierten Epilepsie-Fällen verwendet werden und stellt auch in der Behandlung von älteren Patienten ein sicheres und verlässliches Antikonvulsivum dar. {Werhahn, K.J. 2011; DGN Leitlinien 2012-2014}

Betrachtet man nun die häufigsten Nebenwirkungen von Levetiracetam, so benannten 7 (6,2 %) Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie auffällig vermehrt aggressives Verhalten in Zusammenhang mit der Medikation.

Des Weiteren wurden Müdigkeit von 13 Patienten (11,5 %) und weiter unerwünschte Wirkungen von 14 Patienten (12,4 %) erwähnt. Die Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie waren in 3 Fällen (4,5 %) von einer gesteigerten Aggressivität betroffen, in 7 Fällen (10,4 %) fiel eine vermehrte Müdigkeit auf und ebenfalls 14 Patienten (20,9 %) beschrieben noch weitere Nebenwirkungen.

Valproinsäure ist ein gut wirksames Antikonvulsivum, das auch als intravenöses Präparat zur Verfügung steht. Als dosisabhängige unerwünschte Wirkungen

sind bei Valproat Gewichtszunahme, Haarausfall und Tremor bekannt. {Despland, P.A. 1994; 87 Biton, V. 2001}

Bei Valproinsäure ist eine humane Teratogenität und Auswirkungen auf die Intelligenzentwicklung von Kindern, die während der Schwangerschaft einer Valproatdosis von über 1000 mg pro Tag ausgesetzt waren, bekannt. Deshalb sollte Valproinsäure, falls es während einer Schwangerschaft nicht vermieden werden kann sie einzunehmen, in möglichst niedriger Dosis verordnet werden. {Diav-Citrin, O. 2008; Mawer, G. 2002}

Bei unserer Studiengruppe wurde im Fall von Valproinsäure gezielt nach Gewichtszunahme (symptomatische Epilepsie-Fälle: n=9, 8,0 % kryptogene Epilepsie-Fälle: n=6 9,0 %), Tremor (symptomatische Epilepsie-Fälle: n=11, 9,7 % kryptogene Epilepsie-Fälle: n=8 11,9 %) und Alopezie (symptomatische Epilepsie-Fälle: n=5, 4,4 % kryptogene Epilepsie-Fälle: n=1 1,5 %) gefragt. Sonstigen Nebenwirkungen wurden von 9 Patienten mit symptomatischer Epilepsie (8,0 %) und von 10 Patienten mit kryptogener Epilepsie (14,9 %) angegeben.

Die Carbamazepin Therapie ist nach der Literatur bei bis zu 10 % der Patienten mit allergischen Hautreaktionen verbunden. Bei unseren Patienten waren insgesamt 4 von 124 Teilnehmern betroffen. Im Zusammenhang mit diesen Hautreaktionen wird eine HLA (human leukocyte antigen) Genotyp Prädisposition angenommen. Um sicher zu gehen, dass keine Hypersensitivitätsreaktionen bis hin zum Steven-Johnson-Syndrom oder einer Toxisch epidermalen Nekrolyse auftreten, kann vor der Carbamazepin Therapie ein spezifisches HLA-screening durchgeführt werden. {Yip, V.L. 2012}

Bei Carbamazepin wurde in unserer Untersuchung nach aufgetretenen Exanthenen oder Hautreaktionen, Hyponatriämie und sonstigen unerwünschten Wirkungen gefragt. In der Gruppe der symptomatischen fokalen Epilepsien gaben 2 Patienten (1,8 %) ein Exanthem als Nebenwirkung an, bei 2 Patienten (1,8 %) war eine Hyponatriämie diagnostiziert worden und 25 Patienten (22,1 %) nannten weitere Nebenwirkungen. In der Gruppe der kryptogenen fokalen Epilepsien waren es ebenfalls 2 Patienten (3,0 %) mit

einer medikamenteninduzierten Hautreaktion (Exanthem), 2 Patienten (3,0 %) mit einer laborchemisch nachgewiesenen Hyponatriämie und 14 Patienten (20,9 %) mit weiteren Nebenwirkungen nach der Einnahme von Carbamazepin. Eine wichtige Wechselwirkung von Carbamazepin ist die hepatische Enzyminduktion, die durch eine verstärkte Metabolisierung vieler weiterer Präparate besondere Auswirkungen auf die Therapie von psychiatrischen Patienten, jungen Frauen mit Ovulationshemmern, von Epilepsie Patienten oder auch von älteren Patienten mit polymedikamentösen Therapien hat. {Benkert, O. 2009}

Die bekannten unerwünschten Wirkungen der anderen Antikonvulsiva wurden in der gesamten Studiengruppe höchstens einmal bis viermal pro Einzelgruppe genannt. Sie können in detaillierter Auflistung im Anhang gesichtet und nachvollzogen werden (Tabelle 8).

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Mit einer Prävalenz von 1 % gehören Epilepsien zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems des Menschen. Aufgrund einer synchronisierten Entladung von Neuronenverbänden des Gehirns kann es zu einem epileptischen Anfall kommen.

Die „fokale Epilepsie“ ist eine heterogene Erkrankung, welche unterschiedliche Ursachen, Ursprüngen und Ausprägungen haben kann.

Grundlegend werden symptomatische (cMRT positive) und kryptogene (cMRT negative) Formen unterschieden. Die Anfälle können mit Bewusstseinsverlust (komplex fokal) oder ohne diesen (einfach fokal) verlaufen. Zudem ist eine sekundäre Generalisierung eines fokalen Anfalls möglich.

Bei der medikamentösen Therapie müssen die Schemata auf der Basis bestehender Standards der antikonvulsiven Medikation für jeden Patienten individuell abgestimmt werden.

Ziel der vorliegenden, retrospektiven Arbeit war die Analyse der zentrumsspezifischen, medikamentösen Therapie der fokalen Epilepsien am Beispiel des Epilepsie Zentrums Kehl-Kork.

Insgesamt wurden 180 Patienten mit fokalen Epilepsien in die Studie aufgenommen. Bei 113 Teilnehmer (62,4 %) war eine symptomatische fokale Epilepsie diagnostiziert worden und bei 67 Patienten (37,2%) eine kryptogene Form der fokalen Epilepsie.

Verglichen mit der Mehrzahl der Epilepsiepatienten war das Patientenkollektiv in diesem spezialisierten Zentrum besonders stark betroffen, da die Pharmakotherapieresistenz und Anfallsaktivität deutlich über dem bekannten Durchschnitt lag.

In der Gegenüberstellung beider Gruppen (symptomatische Epilepsie versus kryptogene Epilepsie) fanden wir mehrere Unterschiede die betrachteten Aspekte betreffend:

Es zeigte sich, dass die Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie im Hinblick auf die Anfallsfrequenz (mehr Anfälle / Monat als die Vergleichsgruppe mit kryptogener fokaler Epilepsie), die Anzahl erinnerter Fälle kindlicher Fieberkrämpfe, den zusätzlichen Befund einer frühkindlichen Hirnschädigung, die Anzahl bereits eingenommener Antikonvulsiva und auf eine diagnostizierte Pharmakotherapieresistenz ( $\geq 2$  AED) schwerer und häufiger betroffen waren, als die Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie.

MRT-diagnostisch wurden bei symptomatischer fokaler Epilepsie am häufigsten Bereiche des Temporallappens - in Form einer Hippokampusklerose und/ oder einer Hippokampusatrophie - als morphologisches Korrelat eines epileptogenen Herdes beschrieben. Diese Beobachtung bildet wahrscheinlich, die oben bereits genannte zentrumsimmanente Selektion der Patienten nach Schweregraden ihrer Epilepsie ab. Speziell vor dem Hintergrund von Studienergebnissen, die die diffizilere therapeutische Einstellung von Patienten mit Temporallappen Epilepsien (TLE) beschreiben.

Bei den Teilnehmern mit symptomatischer fokaler Epilepsie war zudem im Durchschnitt die Epilepsie-Erkrankungsdauer länger, die anfallsfreie Zeit bei Respondern kürzer und die Anzahl an Therapie-Respondern insgesamt kleiner, sowie die Anzahl der Non-Responder größer als bei der Vergleichsgruppe der Teilnehmer mit kryptogener fokaler Epilepsie. Allerdings konnten Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie bei Nachweis eines morphologischen Korrelates von der therapeutischen Alternative einer neurochirurgischen Operation profitieren. (Post-OP Responder: 12 aus 30)

Keines der neueren Antikonvulsiva vermochte eine Überlegenheit hinsichtlich der Wirkeffektivität gegenüber älteren Präparaten aufzuweisen. Allerdings konnte in mehreren Studien ein Trend hin zu einer Mono- oder Kombinationstherapie mit Lamotrigin oder Levetiracetam, als neue, sehr gut verträgliche und effektive Präparate gezeigt werden.

In unserer Studiengruppe wurde bei den Teilnehmern mit symptomatischer fokaler Epilepsie das Ziel der Anfallsfreiheit am häufigsten durch die Einnahme von Levetiracetam, Carbamazepin und Lamotrigin in Mono- oder Kombinationstherapie erreicht. Bei den kryptogenen fokalen Epilepsien lag der Focus allein auf Lamotrigin.

Die unerwünschten Wirkungen fanden in beiden Gruppen eine gleichmäßige Verteilung, vor allem im Hinblick auf die sieben am häufigsten verordneten Antikonvulsiva (Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Levetiracetam, Topiramat, Oxcarbazepin und Lacosamid).

Somit zeigte sich in unserer Studie, dass der therapeutische Trend, hin zu einer Behandlung mit neueren Antikonvulsiva, wie Lamotrigin und Levetiracetam, auch bei den komplexen Krankheitsverläufen (Pharmakotherapieresistenz und polymedikamentöse Therapie) des Epilepsiezentrums Kehl-Kork in die Praxis umgesetzt wird und für die Patienten einen gewissen Benefit bedeutet.

Noch jüngere Antikonvulsiva wie Retigabin und der AMPA-Rezeptor Antagonist Perampanel wurden nach letztem Stand unserer Daten im Epilepsiezentrum Kehl-Kork bei keinem Patienten unseres Kollektivs neu verordnet.

Im Fall von Perampanel ist dies zurück zu führen auf die erst seit Juli 2012 bestehende Zulassung zur Zusatzbehandlung von fokalen Epilepsien ab 12 Jahren.

Die gesammelten Daten unserer Patienten dürfen mit deren Genehmigung, zukünftig noch für weitere Projekte verwendet werden, die der Erforschung genetischer Hintergründe fokaler Epilepsien dienen.

## ANHANG

	Patient (n)	Prozent (%)
Symptomatische fokale Epilepsie	113	62,4
Kryptogene fokale Epilepsie	67	37,2
Frauen mit symptomatischer fokaler Epilepsie	58	51,3
Frauen mit kryptogener fokaler Epilepsie	36	53,7
Frauen gesamt	94	52,2
Männer mit symptomatischer fokaler Epilepsie	55	48,7
Männer mit kryptogener fokaler Epilepsie	31	46,3
Männer gesamt	86	47,8

Tabelle 6: Gruppenverteilung und Geschlechterverhältnis relativ und in prozentualen Häufigkeiten

	Symptomatisch (n)	Prozent (%)	Kryptogen (n)	Prozent (%)	Gesamt (n)	Prozent (%)
Migräne beim Patienten	10	8,8	4	6	14	7,7
Keine Migräne	92	81,4	53	79,1	145	80,1
Unbekannt	11	9,7	10	14,9	21	11,7
Frühkindliche Hirnschädigung	16	14,1	2	3	18	10
Keine frühkindliche Hirnschädigung	92	81,4	59	88	151	83,9
Unbekannt	5	4,4	6	9	11	6,1
Migräne in der Familienanamnese	9	8	6	9	15	8,3
Keine Migräne in der Familienanamnese	88	77,9	51	76,1	139	77,2



Unbekannt	16	14,1	10	14,9	26	14,4
Epilepsie in der Familienanamnese	11	9,7	8	11,9	19	10,5
Keine Epilepsie in der Familienanamnese	86	76,1	50	74,6	136	75,5
Unbekannt	16	14,1	9	13,4	25	13,9

Tabelle 7: Daten zu Migräne und frühkindlicher Hirnschädigung bei den Patienten sowie zu Migräne und Epilepsie Fällen in der Familienanamnese

	Patienten mit symptomatischer fokaler Epilepsie (n=80)	Prozent (%)	Patienten mit kryptogener fokaler Epilepsie (n=44)	Prozent (%)	Gesamt (n=124)	Prozent (%)
CMZ Exanthem	2	2,5	2	4,5	4	3,2
CMZ Hyponatriämie	2	2,5	2	4,5	4	3,2
CMZ sonstige	25	31,2	14	31,8	39	31,4
VPA Gewichtszunahme	9	11,2	6	13,6	15	12,1
VPA Tremor	11	13,7	8	18,2	19	15,3
VPA Haarausfall	5	6,2	1	2,3	6	4,8
VPA sonstige	9	11,2	10	22,7	19	15,3
LTG Exanthem/ Hautreaktionen	2	2,5	5	11,4	7	5,6
LTG Müdigkeit	4	5	3	6,8	7	5,6
LTG Schwindelgefühl	4	5	2	4,5	6	4,8
LTG sonstige	20	25	6	13,6	26	21

TPM Gewichts- verlust	8	10	1	2,3	9	7,2
TPM kognitive Beeinträch- tigung	6	7,5	3	6,8	9	7,2
TPM sonstige	24	30	9	20,4	33	26,6
OXC Müdigkeit	13	16,2	7	15,9	20	16,1
OXC Hyponatri- ämie						
OXC sonstige	21	26,2	17	38,6	38	30,6
LEV Aggressivi- tät	7	8,7	3	6,8	10	8,1
LEV Müdigkeit	13	16,2	7	15,9	20	16,1
LEV sonstige	14	17,5	14	31,8	28	22,6
PB Müdigkeit	4	5			4	3,2
PB sonstige	3	3,7	2	4,5	5	4
PHT Müdigkeit	1	1,2	1	2,3	2	1,6
PHT sonstige	7	8,7	4	9,1	11	8,9

ZNS Gewichts- verlust	1	1,2	1	2,3	2	1,6
ZNS sonstige	10	12,5	2	4,5	12	9,7
VGB Gesichtsfeld einschrän- kungen	1	1,2	2	4,5	3	2,4
VGB sonstige	1	1,2			1	0,8
PGB Gewichts- zunahme						
PGB sonstige	5	6,2			5	4
LAC Schwindel	1	1,2			1	0,8
LAC Doppelbilder	1	1,2	1	2,3	2	1,6
LAC sonstige	1	1,2			1	0,8
GBP Müdigkeit	1	1,2			1	0,8
GBP sonstige	4	5			4	3,2
RGB Müdigkeit	1	1,2			1	0,8
RGB sonstige	1	1,2			1	0,8

PRM Müdigkeit	1	1,2			1	0,8
PRM sonstige	1	1,2	4	9,1	5	4
STM Müdigkeit	1	1,2			1	0,8
STM sonstige	1	1,2			1	0,8
ESM Exanthem						
ESM sonstige						
ESL Schwindel			1	2,3	1	0,8
ESL Hyponatri- ämie						
ESL sonstige						
FBM Gewichts- verlust						
FBM Schwindel						
FBM sonstige						

Tabelle 8: Verteilung des spezifischen Nebenwirkungsprofils aller Patienten der Studiengruppe in relativen Werten und prozentualen Angaben für eine Gesamtheit von n=124

## FRAGEBOGEN

Name:                      Vorname:                      Geburtsdatum:

Kontaktdaten:

(Adresse, Telefonnummer)

Ethnischer Hintergrund:

(bis zur 3. Generation (Großeltern) deutsch, türkisch, andere)

Epilepsiediagnose:

Tag der Erhebung des Bogens (Bearbeitung/Telefonat):

Bogen 1:

Datum des letzten Arztbriefes (Kork):

1. Fieberkrämpfe?

(ja/nein)

Beginn/Ende:

Häufigkeit:

Semiologie:

2. Afebrile Anfälle?

Semiologie 1:

Erstereignis:

Letzter Anfall:

Semiologie 2:

Erstereignis:

Letzter Anfall:

Semiologie 3:

Erstereignis:

Letzter Anfall:

Anfallshäufigkeit ges.:

3. letzte Bildgebung:

(Jahr der Entstehung / bei patholog. epileptogenen Befunden genaue Lokalisation)

normal		Dysplasie	
Narbe, SHT		Hippocampussklerose	
Narbe, Enzephalitis		Blutung	
Ischämischer Infarkt		Sonstiges	

4. EEG:

(1. Jahr 2. Spikes 3. Herdbefund)

5. Geburt und psychomotorische Entwicklung

(frühkindlicher Hirnschaden, mentale oder körperliche Beeinträchtigung)

6. Sonstige Symptome?

(Migräne)

7. Medikamentenanamnese

Anzahl der Med.	Med.	Nebenwirkungen	max. Dosis mg/d	Kombination mit?	Effekt (R, NR)	Applikationsdauer
	CMZ					
	VPA					
	LTG					
	TPM					
	OXC					
	LEV					
	PB					
	PHT					
	ZNS					
	VGB					
	PGB					
	LAC					
	GBP					
	TGB					
	RGB					
	PRM					
	STM					
	ESM					
	ESL					
	FBM					

8. Rekrutierender Arzt

(Telefonnummer, e-mail, Adresse)

9. Familienanamnese

(1. Epilepsie in Familie 2. Migräne)



## SPEZIFISCHE NEBENWIRKUNGEN

Handelsname (Bsp)	Inhaltsstoff	Abkürzung	Nebenwirkung
Tegretal, Timonil	Carbamazepin	CBZ	<b>Hyponatriämie, Exanthem</b>
Ergenyl, Orfiril	Valproinsäure	VPA	Gewichtszunahme, Tremor, Haarausfall
Lamictal	Lamotrigin	LTG	Magenbeschwerden, Verdauungsstörungen, Schlafstörungen, <b>Exanthem</b>
Topamax	Topiramat	TPM	Sprachstörung, Konzentrationsstörung, Parästhesien, Gewichtsabnahme
Trileptal, Timox	Oxcarbazepin	OXC	Müdigkeit, Konzentrationsstörung, <b>Hyponatriämie</b>
Keppra	Levetiracetam	LEV	Müdigkeit, <b>Aggressivität</b>
Luminal	Phenobarbital	PB	Sedierung, Müdigkeit, Schwindel
Zentropil	Phenytoin	PHT	Sedierung, Müdigkeit, Schwindel, Doppelbilder
Zonegran	Zonisamid	ZNS	Psychose, <b>Gewichtsabnahme</b> , Müdigkeit

Sabril	Vigabatrin	VGB	Somnolenz, Gesichtsfeld-einschränkung, Müdigkeit
Lyrica	Pregabalin	PGB	Schwindel, <b>Gewichtszunahme</b>
Vimpat	Lacosamid	LAC	Schwindel
Neurontin	Gabapentin	GBP	Müdigkeit
Trobalt	Retigabin	RGB	Schwindel, Müdigkeit
Mylepsinum	Primidon	PRM	Sedierung, Müdigkeit
Ospolot	Sultiam	STM	Magenbeschwerden, Müdigkeit
Petnidan	Ethosuximid	ESM	Übelkeit, Erbrechen, Schluckauf, Magenschmerzen, Exanthem
Zebinix	Eslicarbazepin	ESL	Schwindel, <b>Hyponatriämie</b>
Taloxa	Felbamat	FBM	Gewichtsverlust, Schwindel, Magenschmerzen, Sehstörungen

## TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Anzahl der durchschnittlichen Anfälle pro Monat und Patient (Anfälle/Monat) für Patienten mit symptomatischer Epilepsie des Epilepsiezentrums Kehl-Kork .....	21
Abbildung 2: Anzahl der durchschnittlichen Anfälle pro Monat und Patient (Anfälle/Monat) für Patienten mit kryptogener Epilepsie des Epilepsiezentrums Kehl-Kork.....	21
Abbildung 3: Verteilung der Ursachen bei symptomatischen Anfällen.....	23
Abbildung 4: Verteilung der Epilepsieherde nach den EEG Untersuchungen auf die Lobi des Cerebrums.....	24
Abbildung 5: Verteilung der aktuell eingenommenen AEDs .....	31
Abbildung 6: Verteilung der im Epilepsiezentrum Kehl-Kork als Erstmedikation verordneten AED.....	32
Abbildung 7: Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen.....	34
Abbildung 8: Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen bezogen auf die einzelnen Antikonvulsiva.....	35
Abbildung 9: Anzahl der spezifischen Nebenwirkungsfälle pro Antikonvulsivum.....	38
Tabelle 1: Bisherige Klassifikation und neue Klassifikation nach einem Vorschlag der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2005-2009 {DGN Leitlinien 2012-2014} .....	10
Tabelle 2: Anzahl (n) der Responder, Responder post OP und Non Responder.....	29
Tabelle 3: Erkrankungsdauer (Jahre) bei Respondern und Non Respondern .....	29
Tabelle 4: Anfallsfreie Zeit (Jahre) bei Respondern .....	30
Tabelle 5: Auflistung der gängigsten Antikonvulsiva (AED) mit Handelsname (Beispiel), Inhaltsstoff, Abkürzung und den als sehr häufig eingestuften Nebenwirkungen .....	36
Tabelle 6: Gruppenverteilung und Geschlechterverhältnis relativ und in prozentualen Häufigkeiten.....	64
Tabelle 7: Daten zu Migräne und frühkindlicher Hirnschädigung bei den Patienten sowie zu Migräne und Epilepsie Fällen in der Familienanamnese.....	65
Tabelle 8: Verteilung des spezifischen Nebenwirkungsprofils aller Patienten der Studiengruppe in relativen Werten und prozentualen Angaben für eine Gesamtheit von n=124.....	67

## LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Arif H, Buchsbaum R, Pierro J, Whalen M, Sims J, Resor SR, Jr, et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults with epilepsy. *Arch Neurol* 2010 Apr;67(4):408-415.
- (2) Badawy RA, Jackson GD. Cortical excitability in migraine and epilepsy: a common feature?. *J Clin Neurophysiol* 2012 Jun;29(3):244-249.
- (3) Bauer J, Bos M, Reuber M. Treatment strategies for focal epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2009 Apr;10(5):743-753.
- (4) Benbadis SR. Evaluation for surgical treatment of partial epilepsy: an overview. *Wis Med J* 1995;94(9):500-504.
- (5) Benkert O, Hippus H, Anghelescu I, Davids E, Fehr C, Gründer G, et al. Medikamente zur Behandlung bipolarer affektiver Störungen - Präparate -. In: Benkert O, Hippus H, editors. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 7th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p. 155-156.
- (6) Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revidierte Terminologie und Konzepte zur Einteilung von epileptischen Anfällen und Epilepsien: Bericht der Klassifikations- und Terminologiekommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2005-2009. *Akt Neurol* 2010 2010(Okttober):2013-130.
- (7) Bianchin MM, Londero RG, Lima JE, Bigal ME. Migraine and epilepsy: a focus on overlapping clinical, pathophysiological, molecular, and therapeutic aspects. *Curr Pain Headache Rep* 2010 Aug;14(4):276-283.
- (8) Bigalke H, Benecke R. Anfallserkrankungen. In: Lemmer B, Brune K, editors. *Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie*. 14th ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2010. p. 289-397.
- (9) Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology* 2001 Jan 23;56(2):172-177.
- (10) Britton JW, So EL. Selection of antiepileptic drugs: a practical approach. *Mayo Clin Proc* 1996 Aug;71(8):778-786.
- (11) Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ, Levetiracetam Monotherapy Study G. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007 Feb 6;68(6):402-408.

- (12) Cramer JA, Mintzer S, Wheless J, Mattson RH. Adverse effects of antiepileptic drugs: a brief overview of important issues. *Expert rev neurotherapeutics* 2010 Jun;10(6):885-891.
- (13) Craven IJ, Griffiths PD, Bhattacharyya D, Grunewald RA, Hodgson T, Connolly DJ, et al. 3.0 T MRI of 2000 consecutive patients with localisation-related epilepsy. *Br J Radiol* 2012 Sep;85(1017):1236-1242.
- (14) Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res* 2003 Feb;53(1-2):1-17.
- (15) Despland PA. [Tolerance to and unwanted effects of valproate sodium]. *Praxis (Bern 1994)* 1994 Oct 4;83(40):1132-1139.
- (16) Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, Cantrell D, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate : evidence of dose relationship in teratogenic effect. *CNS Drugs* 2008;22(4):325-334.
- (17) Doherty MJ, Jayadev S, Miller JW, Farrell DF, Holmes MD, Dodrill CB. Age at focal epilepsy onset varies by sex and hemispheric lateralization. *Neurology* 2003 May 13;60(9):1473-1477.
- (18) Eadie MJ. Sir Charles Locock and potassium bromide. 2012; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22953325>. Accessed Oktober, 2013.
- (19) Elger CE, Baumgartner C, Beyenburg S, Dennig D, Donati F, Ebner A, et al. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 2012; Available at: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2302-II-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter.html>. Accessed Oktober, 2013.
- (20) Fakhoury TA, Hammer AE, Vuong A, Messenheimer JA. Efficacy and tolerability of conversion to monotherapy with lamotrigine compared with valproate and carbamazepine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004 Aug;5(4):532-538.
- (21) Franco V, Crema F, Iudice A, Zaccara G, Grillo E. Novel treatment options for epilepsy: focus on perampanel. *Pharmacol Res* 2013 Apr;70(1):35-40.
- (22) French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2004 Apr 27;62(8):1252-1260.

- (23) French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012 Aug 7;79(6):589-596.
- (24) Fujiwara T, Shigematsu H. Etiologic factors and clinical features of symptomatic epilepsy: focus on pediatric cases. *Psychiatry Clin Neurosci* 2004 Jun;58(3):S9-S12.
- (25) Gutiérrez-Lobos K, Baumgartner C, Dressler A. Epilepsie - Die unbekannte Krankheit. 2013; Available at: <http://oe1.orf.at/static/pdf/Epilepsie-2013-Ö1-i.pdf>. Accessed Oktober, 2013.
- (26) Hamati-Haddad A, Abou-Khalil B. Epilepsy diagnosis and localization in patients with antecedent childhood febrile convulsions. *Neurology* 1998 Apr;50(4):917-922.
- (27) Haneef Z, Stern J, Dewar S, Engel J, Jr. Referral pattern for epilepsy surgery after evidence-based recommendations: a retrospective study. *Neurology* 2010 Aug 24;75(8):699-704.
- (28) HernandezRonquillo L, TellezZenteno JF, Wiebe S, Jette N. SYSTEMATIC REVIEW AND METAANALYSIS OF NON LESIONAL EPILEPSY SURGERY: 4.153. *Epilepsia* 2006 October;47(Supplement 4):343.
- (29) Huppertz HJ, Kassubek J, Altenmuller DM, Breyer T, Fauser S. Automatic curvilinear reformatting of three-dimensional MRI data of the cerebral cortex. *Neuroimage* 2008 Jan 1;39(1):80-86.
- (30) Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, Grunewald RA, Gadian DG. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology* 1993 Sep;43(9):1793-1799.
- (31) Jobst BC. Treatment algorithms in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2009 Sep;50(Suppl 8):51-56.
- (32) Johannessen Landmark C, Baftiu A, Tysse I, Valso B, Larsson PG, Rytter E, et al. Pharmacokinetic variability of four newer antiepileptic drugs, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, and topiramate: a comparison of the impact of age and comedication. *Ther Drug Monit* 2012 Aug;34(4):440-445.
- (33) Kanner AM, Balabanov AJ. The use of monotherapy in patients with epilepsy: an appraisal of the new antiepileptic drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005 Jul;5(4):322-328.
- (34) Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012 May 1;78(18):1408-1415.

- (35) Krsek P, Jahodova A, Maton B, Jayakar P, Dean P, Korman B, et al. Low-grade focal cortical dysplasia is associated with prenatal and perinatal brain injury. *Epilepsia* 2010 Dec;51(12):2440-2448.
- (36) Lerche H, Weber Y. Praktische Epilepsitherapie. *NeuroTransmitter* 2010 03.2010(3/10):52-60.
- (37) Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure* 2002 Dec;11(8):512-518.
- (38) Pellock JM. The clinical efficacy of lamotrigine as an antiepileptic drug. *Neurology* 1994 Nov;44(11 Suppl 8):S29-35.
- (39) Remi J, Vollmar C, de Marinis A, Heinlin J, Peraud A, Noachtar S. Congruence and discrepancy of interictal and ictal EEG with MRI lesions in focal epilepsies. *Neurology* 2011 Oct 4;77(14):1383-1390.
- (40) Rogawski MA. Common pathophysiologic mechanisms in migraine and epilepsy. *Arch Neurol* 2008 Jun;65(6):709-714.
- (41) Rosenow F, Schade-Brittinger C, Burchardi N, Bauer S, Klein KM, Weber Y, et al. The LaLiMo Trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy--an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 Nov;83(11):1093-1098.
- (42) Rossi GF, Colicchio G, Gentilomo A, Scerrati M. Discussion on the causes of failure of surgical treatment of partial epilepsies. *Appl Neurophysiol* 1978;41(1-4):29-37.
- (43) Schneble H. Historisches zur Epilepsie. 2013; Available at: <http://www.izepilepsie.de/home/index,id,32.html>. Accessed Oktober, 2013.
- (44) Schulze-Bonhage A. Vagusnervstimulator - Patienteninformation. 2013; Available at: <http://www.uniklinik-freiburg.de/epilepsie/live/therapie/vagusnervstimulator.html>. Accessed Oktober, 2013.
- (45) van Hout B, Gagnon D, Souetre E, Ried S, Remy C, Baker G, et al. Relationship between seizure frequency and costs and quality of life of outpatients with partial epilepsy in France, Germany, and the United Kingdom. *Epilepsia* 1997 Nov;38(11):1221-1226.
- (46) van Kampen N. Deutsche Epilepsievereinigung Berlin - Krankheitsbild Häufigkeit -. 2013; Available at: <http://www.epilepsievereinigung.de/epilepsie/krankheitsbild/haufigkeit/>. Accessed Oktober, 2013.

(47) Viteri C, Iriarte J, Schlumberger E, Manrique M. [Surgical treatment of epilepsies: criteria for the selection of patients and results]. Rev Neurol 2000 Jun;30(Suppl 1):S141-53.

(48) Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernandez G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002 Dec;73(6):643-647.

(49) Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinka E, Kramer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. Seizure 2011 May;20(4):305-311.

(50) Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. N Engl J Med 2001 August 2; 345(5):311-318.

(51) World Health Organization. Epilepsy Fact sheet N°999 2012; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>. Accessed Oktober, 2013.



DANKE

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

## ERKLÄRUNG ZUR VORGELEGTEN DISSERTATIONSSCHRIFT

Ich erkläre hiermit, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel:

„Die Praxis der zentrumsspezifischen Therapie fokaler Epilepsien am  
Beispiel des Epilepsiezentrum Kehl-Kork“

selbstständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Ich versichere an Eides statt, dass diese Angaben wahr sind und dass ich nichts verschwiegen habe. Mir ist bekannt, dass die falsche Angabe einer Versicherung an Eides statt mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit einer Geldstrafe bestraft wird.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

1. Prof. Dr. Yvonne Weber, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
2. Dr. Felicitas Becker, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
3. Christian Hengsbach, Universitätsklinikum Tübingen Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie
4. Karin Mathews, Chefsekretariat Epilepsiezentrum Kehl-Kork

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Mit der Arbeit wurde weder ein akademischer Grad erworben noch eine staatliche Prüfung absolviert.

Den Grad eines Dr. med. habe ich noch nicht erworben.

Teresa Schneider

## LEBENS LAUF

Aus Gründen des Datenschutzes entfernt.