

Kognitive Nebenwirkungen des Antiepileptikums
Topiramamat (Topamax[®]) in der antiepileptischen
Mehrfachtherapie

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde
der
Philosophischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu
Bonn

vorgelegt von
Edgar Kockelmann
aus
Prüm

Bonn, im Oktober 2007

Gutachter

Betreuer und Erstgutachter: Prof. Dr. Georg Rudinger
Zweitgutachter: Prof. Dr. Christoph Helmstaedter

Tag der mündlichen Prüfung

09. Mai 2008

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern Susi und Klemens Kockelmann für die liebevolle und dauerhafte Unterstützung während der Zeit des Studiums und der Promotion.

Herrn Prof. Dr. Georg Rudinger möchte ich für die Betreuung der Arbeit danken, Herrn Prof. Dr. Christoph Helmstaedter für die vielen Anregungen und die stets vertrauensvolle, fördernde und unkomplizierte Zusammenarbeit.

Ich danke meinen Kollegen Dr. Christian Frisch, Navah Fritz, PD Dr. Ulrike Gleissner, Dr. Christian Hoppe, Dr. Martin Lutz und Juri Witt für viele anregende Diskussionen und die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre.

Meiner Freundin Maj Stegemann danke ich für die emotionale Unterstützung während der Zeit der Verfassung der Arbeit und alles andere Wichtige.

Inhaltsverzeichnis

1. <u>EINLEITUNG</u>	1
1.1. Allgemeines zum Thema Epilepsie	1
1.2. Historisches	1
1.3. Die Erkrankung	1
1.3.1. Prävalenz und Inzidenz	1
1.3.2. Klassifikation	2
1.3.3. Neurophysiologische Grundlagen	3
1.3.3.1. Grundlagen physiologischer und pathologischer neuronaler Erregung	3
1.3.3.2. Wirkmechanismen von Antiepileptika (antiepileptic drugs, AED)	6
1.3.4. Epilepsie und Kognition	7
1.4. Die Therapie	9
1.4.1. Die medikamentöse Therapie	9
1.4.1.1. Geschichte der Antiepileptika	10
1.4.1.2. Antiepileptika und Kognition	10
1.4.1.2.1. „Klassische“ AED	11
1.4.1.2.2. AED der neueren Generation	11
1.4.2. Weitere Behandlungsmöglichkeiten	13
1.5. Das Medikament Topiramate (Topamax [®] , TPM)	15
1.5.1. Pharmakokinetik, Wirkmechanismen und Effektivität	15
1.5.2. TPM und Kognition	16
1.6. Fragestellungen	25
2. <u>METHODEN</u>	27
2.1. Datenbankrecherche und Datenaufbereitung	27
2.2. Neuropsychologische Tests/ Variablen	28
2.2.1. Händigkeit	28
2.2.2. Intelligenzdiagnostik	29
2.2.2.1. Kurzform des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R) nach Schwarzkopf-Streit (2000)	29
2.2.2.2. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B nach Lehrl (1999)	29
2.2.3. Aufmerksamkeitsleistungen	30
2.2.3.1. c.I.-Test nach Lehrl & Fischer (1997)	30
2.2.3.2. Trail-Making-Test TMT (Form A und B) nach Reitan (1979)	30
2.2.3.3. d2-Aufmerksamkeitsbelastungstest nach Brickenkamp (2002)	30
2.2.4. Gedächtnisleistungen	31
2.2.4.1. Untertest „Zahlennachsprechen“ nach der WMS-R (Härtig, Markowitsch, Neufeld, Calabrese & Deisinger, 2002)	31
2.2.4.2. Blocktapping-Test nach Corsi (1972)	31
2.2.4.3. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) nach Helmstaedter et al. (2001)	31
2.2.4.4. Diagnosticum für Cerebralschädigungen DCS-R, modifiziert nach Weidlich, Lamberti & Hartje (2001)	32
2.2.5. Sprachliche Teilleistungen	32
2.2.5.1. Untertest 6 („Wortflüssigkeit“) aus dem Leistungsprüfsystem LPS nach Horn (1983)	32
2.2.5.2. Sematische Fluency nach Spreen & Strauss (1998)	33
2.2.5.3. Token-Test nach Orgass, De Renzi & Vignolo (1982)	33
2.2.5.4. Untertest „Benennen“ aus dem Aachener Aphasie Test (Huber, Poeck, Weniger & Willmes (1983)	33
2.2.6. Räumlich-bildhafte Leistungen	34

2.2.6.1. Untertest 7 („ <i>Mentale Rotation</i> “) aus dem Leistungsprüfsystem LPS nach Horn (1983)	34
2.2.6.2. Labyrinthtest nach Chapuis (1992)	34
2.2.7. EpiTrack® (Lutz & Helmstaedter, 2005)	34
2.2.8. Klinisch-psychologische Diagnostik	35
2.2.8.1. Beck- <i>Depressions</i> -Inventar BDI nach Hautzinger, Worall & Keller (1995)	35
2.2.8.3. Kurzfragebogen zur Erfassung der <i>Lebensqualität</i> bei Epilepsie (QOLIE-10) von Cramer, Perrine, Devinsky & Meador (1996)	35
3. STUDIEN	36
3.1. Studie 1: Kognitives Profil von TPM	36
3.1.1 Fragestellung	36
3.1.2. Methode	36
3.1.3. Ergebnisse	39
3.1.4. Diskussion	42
3.2. Studie 2: Prävalenz kognitiver Leistungsverbesserung nach Abdosierung von TPM	49
3.2.1. Fragestellung	49
3.2.2. Methode	50
3.2.3. Ergebnisse	56
3.2.4. Diskussion	56
3.3. Studie 3: Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Defizite unter TPM	61
3.3.1. Fragestellung	61
3.3.2. Methoden und Ergebnisse	61
3.3.2.1. AHS als Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Störungen unter TPM	61
3.3.2.2. Bildungsniveau als Prädiktor für die Entwicklung kognitiver Störungen unter TPM	64
3.3.2.3. Vorliegen frontaler Läsionen als Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Störungen unter TPM	66
3.3.2.4. Zusammenhang zwischen TPM-Dosis und kognitiver Beeinträchtigung	69
3.3.3. Diskussion	76
3.4. Studie 4: Langzeitverläufe kognitiver Leistung nach Abdosierung von TPM	82
3.4.1. Fragestellung	82
3.4.2. Methode	82
3.4.3. Ergebnisse	84
3.4.4. Diskussion	86
3.5. Studie 5: Selbst- und Fremdwahrnehmung kognitiver Leistung unter TPM	88
3.5.1. Fragestellungen	88
3.5.2. Beschreibung des Fragebogens und der untersuchten Stichprobe	89
3.5.3. Objektive und subjektive Einschätzung des Vorliegens TPM-bedingter Beeinträchtigungen	92
3.5.4. Profil subjektiver Defizite und Übereinstimmung von Selbst- und Fremdeinschätzung	94
3.5.5. Quervergleich zur subjektiven Einschätzung kognitiver und verhaltensbezogener Nebenwirkungen unter LEV und bei beliebiger Medikation	97
3.5.6. Diskussion	98
4. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE UND AUSBLICK	103
5. LITERATUR	106
6. ANHANG	115

1. Einleitung

1.1. Allgemeines zum Thema Epilepsie

Die Epilepsie ist eine durch rezidivierende Anfallsereignisse gekennzeichnete endogene Erkrankung des Gehirns. Den Anfällen dürfen zur Diagnosestellung „Epilepsie“ keine unmittelbar provozierenden Faktoren vorangehen. Elektroencephalographisch sind epileptische Anfälle durch synchrone exzessive Entladungen von Neuronenverbänden gekennzeichnet. Die Anfallssemiologie, d.h. das äußere Erscheinungsbild eines Anfalls, kann sich von kaum merklichen Abwesenheitszuständen (Absencen) bis zu spektakulär anmutenden „Grand mal“-Anfällen, bei denen tonisch-klonische Entäußerungen prominieren, erstrecken.

1.2. Historisches

Der Begriff „Epilepsie“ stammt aus dem Griechischen „επιλαμβάνειν“ [epilambanein] (= ergreifen, packen, anfallen). Die Bewertung der Erkrankung in der Geschichte hing jeweils stark von der herrschenden geistigen Strömung ab. Während die Epilepsie in der Antike als „heilige Krankheit“ galt, bei der die Erkrankten im Anfall einen scheinbar entrückten tranceähnlicher Zustand erreichten, wurden die Erkrankten im Mittelalter oft als „dämonisch besessen“ stigmatisiert und verfolgt. Erst im Zeitalter der Aufklärung ab dem 18. Jahrhundert wurde die Epilepsie zunehmend als eine auf natürliche Ursachen zurückzuführende und demnach behandelbare Krankheit eingeordnet (für einen geschichtlichen Überblick siehe Fröscher, Vasella & Hufnagel, 2004).

1.3. Die Erkrankung

1.3.1. Prävalenz und Inzidenz

Die Prävalenz der Erkrankung liegt bei etwa 1% der Bevölkerung und stellt somit nach den vaskulären Erkrankungen die zweithäufigste Krankheitsgruppe innerhalb der neurologischen Erkrankungen dar (Fröscher et al., 2004). Die Auftretenswahrscheinlichkeit der Epilepsie erscheint dabei deutlich altersabhängig. Die Ergebnisse einer Meta-Studie (Kotsopoulos, van Merode, Kessels, de Krom &

Knottnerus, 2002), die Inzidenzstudien aus den Jahren 1966-1999 zusammenfasst, verweist auf mit Medianen von 124 bzw. 121,5 Fällen pro 100 000 Einwohner vergleichbar hohe Inzidenzen der Epilepsie in den Zeiträumen bis zum Alter von 14 Jahren und jenseits des sechsten Lebensjahrzehnts. Die erhöhte Wahrscheinlichkeit für die Erstmanifestation einer Epilepsie für diese Altersgruppen liegt in der erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit unterschiedlicher Noxe (Hypoxie, Stoffwechselstörungen, vaskuläre Risiken) und in Folge besonderen Anfälligkeit des Gehirns in diesen Lebensphasen begründet. Für das jüngere und mittlere Erwachsenenalter (18-59 Jahre) liegt die Inzidenz bei nur 37 Fällen pro 100 000 Einwohner. Die meisten Studien zur Inzidenz verweisen auf ein leicht höheres Risiko bei Männern.

Die Lebenszeitprävalenz von Anfällen liegt bei etwa 5% in der Gesamtbevölkerung. In der überwiegenden Zahl handelt es sich hierbei um sog. „Gelegenheitsanfälle“, die sich begünstigt durch nachvollziehbare Auslöser wie etwa Alkoholismus, Alkohol-Drogenentzug, Schlafentzug, etc. einstellen. Ein solcher Gelegenheitsanfall ist *nicht* mit dem Begriff „Epilepsie“ gleichzusetzen (Schmidt, 2002). Grundsätzlich besteht zu jedem Lebensalter eine prinzipielle „Krampfbereitschaft“ des menschlichen Gehirns, welche sich jedoch nur unter bestimmten Voraussetzungen manifestiert.

1.3.2. Klassifikation

Zunächst unterscheidet man idiopathische, symptomatische und kryptogene Epilepsien: Bei der *idiopathischen Epilepsie* bleibt die Ursache nach Befunden der Bildgebung unbekannt, jedoch kann eine Altersbindung und vielfach eine genetische Vermittlung angenommen werden. Zu den idiopathischen Epilepsien zählen beispielsweise die „Benigne myoklonische Epilepsie des Kleinkindesalters“ oder die „Juvenile Absence-Epilepsie“. *Symptomatisch* hingegen bedeutet, dass den Anfällen eine fassbare Grunderkrankung des Gehirns zugrunde liegt in Form von z.B. Entzündungen, Verletzungen, Tumoren oder Ammonshornsklerose. *Kryptogene Epilepsien* bleiben nach aktuellem Wissenstand in ihrer Ursache unbekannt. Von *Fokalen Epilepsien* spricht man, wenn die Anfälle von einer oder mehreren umschriebenen Hirnregionen ausgehen, bei *generalisierten Epilepsien* lässt sich keine umschriebene örtliche Störung ausmachen. Die Einordnung der

Anfallsereignisse richtet sich im Allgemeinen nach dem 1989 revidierten und noch heute gültigen Klassifikationssystem der „*International League against Epilepsy*“ (ILAE) (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989).

1.3.3. Neurophysiologische Grundlagen

1.3.3.1. Grundlagen physiologischer und pathologischer neuronaler Erregung

Nach Fröscher et al. (2004) ist die Epilepsie als „anfallsweise auftretende Funktionsstörung des Gehirns, die durch abnormal hohe Synchronisierung der bioelektrischen Aktivität einer großen Zahl von Nervenzellen bedingt ist“ definiert. Auf der Grundlage einer möglichen genetischen Prädisposition und / oder weiterer „Realisationsfaktoren“ (Stefan, 1995) kommt es biochemisch vermittelt zu einer gesteigerten neuronalen Erregbarkeit und spezifischen hirnelektrischen Phänomenen, die in einem epileptischen Anfall resultieren können. Die der erhöhten Krampfneigung von Zellen und Zellverbänden zugrunde liegenden Pathomechanismen sind vielfältig und komplex. Zum besseren Verständnis der Epileptogenese und der Ansatzpunkte der medikamentösen Epilepsitherapie soll im Folgenden ein kurzer Überblick über die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen gegeben werden:

In Ruhe besitzt eine Nervenzelle gegenüber dem Extrazellulärraum eine um ca. -70 mV negativere Ladung, das so genannte *Ruhemembranpotential*. Wird dieses durch eingehende Impulse (räumliche / zeitliche Summe aus exzitatorischen und inhibitorischen Potentialen) über einen Schwellenwert von ca. -50 mV in die positive Richtung verschoben, erfolgt innerhalb einer Millisekunde die Reizantwort der Zelle (das sog. *Aktionspotential*) stereotyp zunächst als schnelle Potentialänderung in den positiven Bereich (die *Depolarisationsphase*), gefolgt von der *Repolarisation*, in der die Zelle wieder ihren ursprünglichen negativen Polarisationszustand annimmt.

Diese Potentialänderungen kommen durch Veränderungen in der Leitfähigkeit der Zellmembran für verschiedene positiv und negative geladene Ionen und deren Konzentrationsunterschieden zwischen intra- und extrazellulärem Raum zustande: In Ruhe wird das Potential in erster Linie durch das Gleichgewichtspotential von K⁺-Ionen bestimmt: Die Zellmembran ist in Ruhe für diese Ionen am besten leitfähig.

Wird die Zelle bis zur Schwelle depolarisiert, wird die Membran kurzfristig durchlässig für Na^+ -Ionen, die, ihrem Diffusionsgradienten folgend (die Konzentration von Na^+ -Ionen ist außerhalb der Zelle deutlich höher als in der Zelle) in die Zelle strömen. Das Zellinnere wird gegenüber dem Zelläußeren positiver (bis ca. $+30\text{mV}$). Zeitlich versetzt erfolgt ein K^+ -Ausstrom, der das Zellinnere in der Phase der Repolarisation wieder auf das Ausgangspotential zurückkehren lässt. In dieser Phase ist an der Zelle unter physiologischen Bedingungen kein Aktionspotential auslösbar (Refraktärphase). Aktive Transportmechanismen (Na^+ - K^+ -Pumpe, bei der unter Energieverbrauch Na^+ -Ionen aus und K^+ -Ionen in die Zelle transportiert werden) halten das Membranpotential aufrecht. Neben K^+ - und Na^+ -Strömen sind noch weitere Ionen am Ablauf eines Aktionspotentials beteiligt. Neben Na^+ -Kanälen werden in der Depolarisationsphase z. B. auch Ca^{2+} -Kanäle geöffnet, die Folge ist ein Einwärtsstrom von Ca^{2+} -Ionen, was zu einer weiteren Positivierung der Zelle führt. Die Erregbarkeit einer Zelle hängt direkt von der Verfügbarkeit von Ionen im intra- und extrazellulären Raum und folgenden Veränderungen in den Konzentrationsgradienten ab. Bei Erhöhung des Ca^{2+} -Außenkonzentration etwa verschiebt sich das Schwellenpotential nach oben, die Zelle ist schwerer erregbar. Bei niedrigen Außenkonzentrationen sinkt diese Schwelle, ein Aktionspotential kann bei vergleichsweise geringerer Reizung ausgelöst werden (vgl. Schmidt & Thews, 1995). In Folge eines Aktionspotentials werden an der Nervenendigung Überträgersubstanzen (Neurotransmitter) freigesetzt, welche wiederum die Leitfähigkeit der Membran der nachgeschalteten Nervenzelle und somit deren Erregbarkeit beeinflussen. Glutamat stellt den wichtigsten erregenden, GABA (Gamma-amino-butyric-acid) den wichtigsten hemmenden Neurotransmitter dar. Neben dieser chemischen Signalübermittlung existiert als Signalübertragungsweg noch die interzelluläre elektrische Kommunikation über so genannte „*gap junctions*“: diese stellen spannungsgesteuerte transmitterfreie Synapsen dar, die als Proteinkomplexe das Zytoplasma zweier Zellen unmittelbar verbinden und eine schnelle und synchrone Ausbreitung von Aktionspotentialen ermöglichen.

Im Vergleich zu der oben beschriebenen physiologischen Funktionsweise von Neuronen zeichnen sich „primäre epileptische Neurone“ (Wieser & Jallon, 2002) durch ein instabiles Membran-Ruhepotential aus. Als intrazelluläres elektrophysiologisches Korrelat eines über das Oberflächen-EEG ableitbaren interiktualen epileptischen „*spikes*“ wird der so genannte „*Paroxysmale*

„Depolarisationsshift“ (PDS, Matsumoto & Ajmono-Marsan, 1964) angesehen. Dieser spiegelt die abnorme Neigung eines epileptogenen Neurons wieder, auf Reizung mit einer lang anhaltenden Depolarisationsphase mit zusätzlich getriggerten Aktionspotentialen zu reagieren. Die verlängerte Depolarisation bei PDS kann (nach Stefan, 1995) bedingt sein durch

- a) die Störung spezieller Membranstrukturen (z.B. genetisch bedingte Mutationen bestimmter Ionenkanäle),
- b) Störungen des extra- und intrazellulären Ionenhaushalts (z. B. für Ca^{2+}),
- c) eine Imbalanz exzitatorischer Aminosäuren oder Transmittersubstanzen (z.B. Glutamat) oder
- d) einen Mangel an inhibitorischen Nervenzellfunktionen (GABA).

Diejenigen Neurone, die intrinsisch eine PDS aufweisen, werden „Gruppe I Neurone“ oder „Burster-Zellen“ genannt. Im Rahmen eines Synchronisationsprozesses vermögen diese so genannte „labile“ Gruppe II Neurone mit ihrer abnormen Erregung „anzustecken“ und einen lokal begrenzten einfachpartiellen Anfall auszulösen. Folgt im weiteren Verlauf die Einbeziehung von „gesunden“ Gruppe III Neuronen mit üblicherweise normalen Entladungseigenschaften in den Synchronisationsprozess, spricht man von „sekundärer Generalisation“. Die Effizienz dieses Synchronisationsprozesses als Voraussetzung für die Propagation epileptischer Aktivität wiederum hängt von speziellen Eigenschaften des epileptischen neuronalen Netzwerkes ab. Nach Fröscher et al. (2004) spielen dabei zellendogene Mechanismen (Kanaleigenschaften wie Kanalverteilungsmuster in den verschiedenen Membranabschnitten der Neurone) ebenso eine Rolle wie elektrische und chemische synaptische Mechanismen mit rekurrenter Erregung oder Hemmung, Kopplung der Zellaktivität durch elektrische Synapsen oder elektrische Felder und Kopplungen durch Schwankungen des ionalen Milieus.

In Präparaten von Patienten mit Epilepsie wurde post mortem beispielsweise eine gesteigerte interzelluläre Kopplung über „*gap junctions*“ festgestellt, deren Zunahme das Verhalten benachbarter Neuronen als „funktionelle Einheit“ offenbar fördert und synchrone Entladungen begünstigt. Durch Traumatisierung oder epileptische Aktivität induzierte Axonaussprossung und neuronale Neogenese in Hippokampus und Amygdala können sich vormals physiologisch arbeitende

Zellverbände über die Bildung sich rekurrent selbst erregender Schaltkreise zu epileptisch reagierenden Netzwerken umbauen (Dudek & Spitz, 1997).

1.3.3.2. Wirkmechanismen von Antiepileptika (antiepileptic drugs, AED)

Nach Fröscher et al. (2004) bieten die komplexen zellulären und zellübergreifenden Mechanismen, die für die Entstehung und Propagation epileptischer Aktivität verantwortlich sein können, gleichzeitig vielfältige Ansatzpunkte zur medikamentösen Therapie. Dabei existieren monomodale AED, die sich einen Wirkmechanismus zu Nutze machen [z. B. Vigabatrin (VGB)], wie auch Breitband-Antiepileptika [z. B. Topiramate (TPM)], deren Wirkung sich über eine Vielzahl von Mechanismen definiert.

Die pathologische Erhöhung intrazellulärer Ca^{2+} -Ionen stellt den zentralen Pathomechanismus der Epilepsie auf zellulärer Ebene dar. Folglich bedeutet die Herstellung der Calciumhomöostase einen prominenten Ansatzpunkt für die Wirkung einer Reihe antikonvulsiv wirksamer Substanzen. Membranstämmige Ca^{2+} -Kanäle können etwa durch Antagonisten blockiert und der Ca^{2+} -Einstrom somit gestoppt / vermindert werden. Phenytoin (PHT), Carbamazepin (CBZ), Gabapentin (GBP), Zonisamide (ZON), Felbamate (FBM) und Lamotrigine (LTG) wirken u. a. auf diese Weise. Weiterhin kann eine Verminderung des transmembranösen Ca^{2+} -Stroms durch die Blockade von NMDA-Rezeptoren erreicht werden, die ansonsten auf den exzitatorischen Transmitter Glutamat ansprechen und eine Kanalöffnung induzieren würden. TPM und FBM wird u. a. dieses Wirkprinzip zugeschrieben. Eine Teilwirkung der AED PHT, CBZ, VPA, FBM, LTG und TPM beruht weiterhin auf der Modulation spannungsgesteuerter Na^{+} - und K^{+} -Kanäle.

Die Erhöhung der Effektivität des wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitter GABA stellt einen weiteren Ansatzpunkt dar. GABA-Agonisten imitieren die hemmende Wirkung von GABA am Rezeptor. Als GABA-Transferase-Hemmer vermindert VGB die Effizienz des GABA-abbauenden Enzyms GABA-Transferase. Analog wirkt z. B. GBP als GABA-Transaminase-Hemmer. Tiagabine (TGB) vermindert die Wiederaufnahme von GABA in präsynaptische Vesikel. Schließlich können Benzodiazepine synergistisch die Wirksamkeit von GABA am Rezeptor steigern.

Die Erregbarkeit von Zellen hängt unter anderem auch vom intrazellulären pH-Wert ab. Eine milde Azidose (erniedrigter intrazellulärer „saurer“ pH-Wert) kann die Erregbarkeit von Zellen senken. Valproat (VPA) wird u. a. diese Wirkungsweise

zugeschrieben. PHT, CBZ und VPA reduzieren des Weiteren die Kopplungsstärke elektrischer Synapsen („*gap junctions*“).

1.3.4. Epilepsie und Kognition

Analog zu den vielfachen Entstehungsmöglichkeiten der Erkrankung wird auch der kognitive Status und der zeitliche Verlauf der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Epilepsie von einer Vielzahl von Faktoren bestimmt (Elger, Helmstaedter & Kurthen, 2004). Das Epilepsiesyndrom und das der Krankheit eventuell zugrunde liegende morphologische Korrelat (z. B. Tumoren, entzündliche Prozesse, posttraumatische Läsionen, Ammonshornsklerose) spielen eine ebenso gewichtige Rolle für das kognitive Outcome wie soziodemographische Faktoren (Alter bei Erkrankungsbeginn, Dauer der Erkrankung, Seite und genaue Lage einer eventuell zugrunde liegenden Läsion) und funktionelle (und prinzipiell eher reversible) Faktoren wie der Einfluss von Medikamenten, Anfällen und eventuell vorliegenden psychiatrischen Komorbiditäten (z. B. Depression). Patienten mit idiopathischen Epilepsien erscheinen bezogen auf die Kognition klinisch oft unauffällig und sind in der Regel vergleichsweise wenig und vom Profil her eher heterogen beeinträchtigt. Idiopathische Epilepsien sind durch Medikamente oftmals gut zu kontrollieren, auch daher gestaltet sich der kognitive Outcome bei dieser Epilepsieform eher günstig. Demgegenüber stehen Epilepsiesyndrome wie das Lennox-Gastaut- oder das West-Syndrom, die im Kindesalter beginnen, zumeist mit generalisierter Hirnleistungsminderung einhergehen und in eine Intelligenzminderung münden. Patienten mit lokalisationsbezogenen fokalen Epilepsien [Frontallappenepilepsien (FLE), Temporallappenepilepsien (TLE)] zeigen hingegen z. T. recht ausgestanzte neuropsychologische Defizite in mit dem Läsionsort assoziierten Funktionen. Etwa zeigt die deutliche Mehrzahl von Patienten mit linksseitiger TLE Beeinträchtigungen im Gedächtnis, die besonders die Langzeitkonsolidierung und den Abruf von verbalem Material betreffen (Hermann, Seidenberg, Schoenfeld & Davies, 1997). Ein schlechterer kognitiver Outcome zeigt sich im Allgemeinen bei Patienten mit frühem Erkrankungsbeginn, längerer Dauer der Epilepsie und unbefriedigender Anfallskontrolle (Elger et al., 2004). Bei frühem Erkrankungsbeginn zeigen Patienten mit chronischer TLE nach einer Studie von Hermann et al. (2002) diffusere Störungsbilder als Patienten mit späterem Anfallsbeginn. Neuropsychologisch fassbare Defizite können bereits zu Erkrankungsbeginn

bestehen. Dies zeigen Zwillingsstudien zu neuropsychologischen Teilleistungen bei Patienten mit Epilepsie (Austin et al., 2002; Roeschl-Heils, Bledowski, Elger, Heils & Helmstaedter, 2002). Epileptische Anfälle, und hier besonders generalisierte tonisch-klonische Anfälle, wirken sich akut negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus. In der Regel sind diese Effekte aber reversibel. Bei Entwicklung eines „Status epilepticus“, einem ungewöhnlich lange andauernden konvulsiven oder auch nicht-konvulsiven epileptischen Anfall oder Anfallsreihe ohne zwischenzeitliches Wiedererlangen des Bewusstseins allerdings können sich infolge eines durch diesen Zustand entstandenen sekundären Hippokampusschadens irreversible Gedächtnisdefizite einstellen (Dietl et al., 2004). Bezogen auf einen möglichen kumulativen und längerfristigen Effekt von Anfällen auf die Hirnleistung legt eine Übersichtsarbeit von Dodrill (2004) eine leichte Abhängigkeit der Anzahl von Anfällen auf die Entwicklung kognitiver Defizite nahe. Trotz eines möglichen kumulativen Effekts von Anfällen und einem mit der Dauer der Erkrankung assoziierten neuronalen Zellverlustes (Theodore et al., 1999), ist die Epilepsie abgesehen von speziellen Syndromen nicht als Erkrankung zu verstehen, die zwangsläufig in eine Demenz führt. Eine Studie von Holmes, Dodrill, Wilkus, Ojemann & Ojemann (1998) zeigt bei einer Gruppe von Patienten mit fokalen Epilepsien über einen Zeitraum von zehn Jahren relativ stabile neuropsychologische Maße. Plausibler erscheint die Annahme eines additiven Effekts initialer epilepsiebedingter Schädigung und altersbedingter Abnahme kognitiver Fähigkeiten, die unter Umständen das Eintrittsalter zur Diagnose kognitiver Dysfunktion zu senken vermag (Helmstaedter & Elger, 1999). Neben den genannten Einflussfaktoren spielen für die akute Leistungsfähigkeit des Patienten Eigenschaften der antiepileptischen Medikation als zentralnervös dämpfende Substanzen eine wichtige Rolle. Auf diese Zusammenhänge wird in Kapitel 1.4.1.2. gesondert eingegangen.

1.4. Die Therapie

1.4.1. Die medikamentöse Therapie

Ziel der medikamentösen Therapie bei Epilepsie sollte zunächst die Erreichung von Anfallsfreiheit mit einem Medikament in Monotherapie sein. Wenn Anfallsfreiheit erst durch Zugabe eines weiteren Medikaments erreicht werden kann, sollte dieses zunächst ausdosiert, und danach das erste abdosiert werden (Stefan, 1995). Erst nach Nichterreichung von Anfallsfreiheit durch ein zweites Medikament oder ein weiteres Medikament als Komedikation sollte eine Dauertherapie mit weiteren AED in Mono- oder Polytherapie mit dem Ziel einer möglichst geringen Anfallsfrequenz bei maximaler Verträglichkeit angestrebt werden. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und Unterschiedlichkeit in den zugrunde liegenden Pathomechanismen, genauso wie aufgrund unterschiedlicher Wirkmechanismen der antikonvulsiv wirksamen Substanzen ist nicht jedes Medikament gleich gut zur Behandlung jeder Epilepsieform geeignet. Syndromspezifisch existieren Medikamente erster, zweiter und dritter Wahl. Zur Behandlung idiopathischer Epilepsien mit (auch) generalisierten Anfällen etwa empfehlen die „Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie“ [Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2007] zunächst die Behandlung mit VPA in Monotherapie, alternativ auch Monotherapien mit LTG oder TPM. Beim Vorliegen von Absencen als einziger Anfallsart kann wahlweise auch Ethosuximid (ESM) eingesetzt werden. Bei partiellen Epilepsien ist nach Stefan (1995) eine Behandlung mit CBZ die erste Wahl.

Der medikamentöse Behandlungserfolg bei diagnostizierten Epilepsien ist bezogen auf das vorrangige Kriterium Anfallsfreiheit hoch. Bei ca. 47% der medikamentös behandelten Patienten ist Anfallsfreiheit mit dem ersten in Monotherapie eingesetzten Antikonvulsivum zu erreichen, bei weiteren 13% mit dem zweiten. Danach jedoch sinkt die Chance auf Anfallsfreiheit deutlich ab, und ca. 36% der Patienten verbleiben medikamentös therapierefraktär oder „pharmakoresistent“ (Kwan & Brodie, 2001). Ziel in dieser Patientengruppe ist die Verringerung der Anfallsfrequenz bei guter Verträglichkeit der AED und die Abwägung weiterer Therapieoptionen (z. B. epilepsiechirurgische Behandlung, Vagusnerv-Stimulator). Diese letztgenannte Patientengruppe stellt das in der Dissertation hauptsächlich untersuchte Kollektiv dar. Die Definition des Terminus „Pharmakoresistenz“ ist dabei keineswegs einheitlich. Laut einer pragmatischen Definition der Arbeitsgemeinschaft

Epilepsiechirurgie liegt Pharmakoresistenz dann vor, wenn: „zwei Medikamente der ersten Wahl in Mono- oder Kombinationstherapie nicht zur Anfallsfreiheit führen“ (zitiert nach Dehnicke & Meencke, 2004, S.83).

1.4.1.1. Geschichte der Antiepileptika

Nach ersten dokumentierten Behandlungsversuchen epileptischer Anfälle mit Bromiden durch Sir Charles Locock im Jahre 1857 (Pearce, 2002) ist die Beschreibung der antiepileptischen Wirkung des Phenobarbitals (PB) durch Alfred Hauptmann im Jahre 1912 als erster Meilenstein in der Entwicklung der Antiepileptika zu nennen. PB ist auch heute noch, nicht zuletzt aufgrund seines günstigen Preises, das weltweit meist eingesetzte Antikonvulsivum. Auf der Suche nach ebenso gut wirksamen, aber weniger stark sedierenden Mitteln fand man in den Jahrzehnten danach unter anderem PHT (1940) und Primidon (PRM, 1952). Zwischen 1960 und 1970 wurden CBZ und VPA entwickelt. Mit diesen Medikamenten wird in Europa nach wie vor mehr als die Hälfte aller Menschen mit Epilepsie behandelt. Nach 1964 entstand in der Entwicklung der AED ein fast dreißig Jahre andauerndes Vakuum. Die seit Anfang des letzten Jahrzehnts entwickelten Präparate werden als AED der „neuen Generation“ bezeichnet, namentlich VGB, LTG, GBP, FBM, TGB, Oxcarbazepin (OXC), TPM, Levetiracetam (LEV), Pregabalin (PGB) und ZON.

1.4.1.2. Antiepileptika und Kognition

Als zentralnervös wirksame Medikamente lassen sich bei der großen Mehrzahl der AED kognitive Nebenwirkungen beobachten. Diese sind in der Regel unspezifisch, d.h. sie können alle Bereiche der Kognition und des Verhaltens betreffen, treten in der Regel dosisabhängig auf und sind in ihrer Wirkung aufgrund von Interaktionseffekten in Polytherapie (also bei Kombinationstherapie mit zwei oder mehr AED) stärker als in Monotherapie. Die Antiepileptika der „neuen Generation“ (u. a. LTG, OXC, GBP, LEV und PGB), zeichnen sich durch ein im Vergleich zu den älteren („klassischen“) AED wie PB, PHT, CBZ oder VPA bei ähnlicher Wirksamkeit durch ein insgesamt deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil aus. Im Folgenden sollen kurz die wichtigsten Befunde zu kognitiven Nebenwirkungen verschiedener

AED wiedergegeben werden. Die Darstellung orientiert sich im Wesentlichen an den Übersichtsarbeiten von Kwan & Brodie (2001), Meador, Gilliam, Kanner & Pellock (2001), Aldenkamp, De Krom & Reijns (2003) sowie Ortinsky & Meador (2004).

1.4.1.2.1. „Klassische“ AED

PB hat starke sedierende Eigenschaften und besitzt „das größte Potential für kognitive und behaviorale Toxizität“ (Kwan & Brodie, 2001, S.218). PB wirkt sich dosisabhängig negativ auf Aufmerksamkeitsparameter, Reaktionszeiten, das Kurzzeitgedächtnis und den Handlungs-IQ aus. Einige Studien legen für Kinder unter PB Entwicklungsverzögerungen nahe. PHT wirkt sich ebenfalls dosisabhängig negativ auf Konzentration, Gedächtnis, mentale Geschwindigkeit, visuomotorische und Intelligenzfunktionen aus. CBZ wirkt sich v. a. in höheren Dosierungen negativ auf die kortikale Integrationsfähigkeit, Wahlreaktionszeiten und Konzeptwechsel aus. Für VPA sind negative Effekte auf Aufmerksamkeit, Visuomotorik, komplexes Entscheidungsverhalten und psychomotorische Geschwindigkeit beschrieben. In hohen Dosen können sich sowohl PB, PHT wie auch CBZ selektiv auf das Behalten von Gedächtnisinformationen auswirken (Jokeit, Kramer & Ebner, 2005). Bezogen auf die klassischen AED können sich mit Ausnahme von PB alle eingesetzten AED vergleichbar negativ auf kognitive Teilleistungsbereiche auswirken. Innerhalb dieser Gruppe erscheint VPA möglicherweise als das Präparat mit den wenigsten Nebenwirkungen.

1.4.1.2.2. AED der neueren Generation

Für LTG wurden bislang in keiner Studie nennenswerte kognitive Nebenwirkungen beschrieben. Bei zu CBZ vergleichbarer Wirksamkeit verweist eine Studie von Gillham, Kane, Bryant-Comstock & Brodie (2000) auf eine geringere Drop-out-Rate unter LTG-Medikation. LTG ist als kognitiv „neutral“ einzustufen und hat jenseits des über die verbesserte Anfallskontrolle erklärbaren Effekts eine genuin positive Wirkung auf Stimmung und Wohlbefinden (Ettinger, Kustra & Hammer, 2007). Für OXC existieren ebenfalls keine Studien, die negative kognitive Wirkungen belegen. Im Gegenteil, eine Studie von Curran & Java (1993) beschreibt in einem Kollektiv gesunder Probanden einen leicht positiven Effekt auf die psychomotorische Geschwindigkeit. Auch VGB verhält sich bezogen auf die Kognition eher neutral. Im

Nebenwirkungsprofil von VGB stehen eher psychiatrische Nebenwirkungen wie Agitiertheit und Depression im Vordergrund (Wilson & Brodie, 1996). Auch für GBP und FBM ließen sich bislang keine spezifischen kognitiven Nebenwirkungen nachweisen. Eine Studie von Fritz et al. (2005) belegt einen selektiven negativen Einfluss von TGB auf den verbalen Gedächtnisabruf, ansonsten finden sich in der Literatur ebenfalls keine Hinweise für nennenswerte kognitive Defizite unter TGB. Auch für ZON existiert in der Literatur ein Hinweis auf eine möglicherweise selektiv beeinträchtigende Wirkung auf das Verbalgedächtnis (Berent et al., 1987). Weatherly, Risse, Carlson, Gustafson & Penovich (2002) konnten im ON-OFF-Design für ZON negative Effekte auf Wortflüssigkeit, Arbeitsgedächtnis und visuomotorische Geschwindigkeit zeigen. LEV erscheint bezogen auf kognitive Teilleistungen relativ neutral. Tendenziell lassen sich unter LEV in Abhängigkeit von der Responsivität auf das Präparat subjektiv Verbesserungen in Konzentration und Gedächtnis nachweisen. Problematischer als Effekte auf die Kognition erscheint unter LEV die Entwicklung psychiatrischer Auffälligkeiten im Sinne verminderter Impulskontrolle, emotionaler Instabilität, erhöhter Reizbarkeit und verstärkt aggressiver Tendenzen (Helmstaedter, Kockelmann, Kosanetzky & Elger, 2005).

In Zusammenhang mit Effekten der Medikation sollen noch einige wichtige Begriffe erläutert werden: Nebenwirkungen von AED treten in der Regel dosisabhängig auf, d.h. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und der Ausprägungsgrad von Defiziten steigt mit der Höhe der Dosis. Laut Steinhoff (2004) zeigen sich diese generellen Nebenwirkungen bei dem größten Teil der Patienten und repräsentieren demnach eher „substanzspezifische Effekte“. Demgegenüber können (meist dosisunabhängig) sog. „idiosynkratische Reaktionen“ auf ein Medikament auftreten, die eine individuelle Unverträglichkeit für einen bestimmten Wirkstoff erkennen lassen. Diese Reaktionen (etwa in Form von Dermatosen) sind relativ leicht erkennbar und treten in der Regel früh in der Behandlung auf. Manche Idiosynkrasien stellen individuelle pharmakogenetische Reaktionen dar und sind daher eher als „individuenpezifisch“ zu verstehen. Der angestrebte therapeutische Bereich eines AED wird in der Regel durch die Konzentration des Wirkstoffes im Blutplasma (mg/l) vorgegeben und kontrolliert. Eine Überschreitung des therapeutischen Bereichs und Annäherung an den toxischen Bereich soll in der Regel vermieden werden. In einigen Fällen jedoch sind zum Nachweis der

Pharmakoresistenz Blutspiegel in der Nähe des oder bereits im toxischen Bereich (z.B. bei VPA) notwendig. Kognitive Nebenwirkungen treten in der Regel bereits weit vor Erreichen dieser kritischen Schwelle auf. Einige AED haben durch ihre enzyminduzierenden (z.B. CBZ, PHT) oder eher enzyminhibierenden Eigenschaften (z.B. VPA) Auswirkung auf den Metabolismus anderer Medikamente, können über diese Interaktion die Bioverfügbarkeit eines anderen Medikaments senken oder erhöhen und somit auch zu Veränderungen in der Wirksamkeit und Verträglichkeit führen (Perucca, 2006). Für TPM beispielsweise, das selbst ein günstiges Interaktionsprofil besitzt, wurde eine um 50% reduzierte Clearance nach Umstellung von Kombinationstherapien mit TPM und PHT oder CBZ auf TPM-Monotherapie beobachtet, auf die in vielen Fällen mit Dosisanpassung reagiert werden musste (Bourgeois, 1996, vgl. Kap 1.5.1).

1.4.2. Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Neben der medikamentösen Therapie stehen weitere Behandlungsmöglichkeiten der Epilepsie zur Verfügung, die den medikamentösen Therapieversuchen in der Regel nachgeschaltet sind oder diese begleiten:

Epilepsiechirurgische Eingriffe können elektiv zur Erreichung von Anfallsfreiheit oder Verbesserung der Anfallskontrolle bei Patienten mit medikamentös nicht zufrieden stellend behandelbaren fokalen Epilepsien oder multifokalen generalisierten Epilepsien mit Sturzanfällen durchgeführt werden (Stefan, 1995). Nach einer aufwendigen prächirurgischen Diagnostik mit Video-EEG, bildgebenden Verfahren, Neuropsychologie und ggf. weiteren Untersuchungen (z. B. zur Sprachdominanz) wird entschieden, ob der Patient für einen solchen Eingriff in Frage kommt. Bei der Operation selbst wird das epileptogene Areal möglichst vollständig reseziert. Die Art der Operation ist dabei von den Ergebnissen der präoperativen Diagnostik abhängig und reicht von umgrenzten Läsionektomien, bei denen ein lokal eng umschriebener Teil des Hirngewebes entfernt wird über mehr oder weniger selektive Entfernungen funktional zusammenhängender Hirnstrukturen (z.B. selektive Amygdala-Hippokampektomie) bis zu Hemisphärektomien (besonders bei entzündlichen Erkrankungen im Kindesalter, der sog. Rasmussen-Encephalitis), bei der eine komplette Gehirnhälfte entfernt wird. Auch der Behandlungserfolg variiert in Abhängigkeit der Ergebnisse der präoperativen Diagnostik und des daraus

resultierenden Therapieziels. Bei Patienten mit multifokalen generalisierten Epilepsien etwa soll durch die sog. Callosotomie, die Durchtrennung des die Hirnhälften verbindenden „Balkens“ das Auftreten von Sturzanfällen durch die Unterbindung der Propagation von Anfallsaktivität auf die jeweils kontralaterale Seite erreicht werden. Bei Patienten mit Temporallappenepilepsien (TLE) hingegen, die für den operativen Eingriff die günstigsten Voraussetzungen bieten, liegt das Therapieziel in der Erreichung von Anfallsfreiheit, welches laut Elger & Schramm (1993) mit einer Chance von 60% beziffert werden kann.

Bei Patienten mit pharmakoresistenten Epilepsien, bei denen ein epilepsiechirurgischer Eingriff aus Gründen der Nicht-Lokalisierbarkeit, Multifokalität oder Lokalisation des epileptogenen Areals in etwa eloquenten Hirnarealen nicht in Frage kommt, erscheint die Vagusnervstimulation (VNS) als Alternative: dabei wird ein Pulsgenerator in die Brustwand implantiert und über ein Kabel eine Elektrode mit dem linken Vagusnerv verbunden. In festen Zeitintervallen wird der Nerv elektrisch gereizt. Die genauen Wirkmechanismen des VNS sind noch in Diskussion. Mit dieser Methode ist die Erreichung von Anfallsfreiheit eher die Ausnahme. Bei einer vergleichsweise großen Anzahl von Patienten (40-50%) ist jedoch eine mindestens Halbierung der Anfallsfrequenz zu erzielen (Scherrmann, Hoppe, Kral, Schramm & Elger, 2001).

Durch die Einhaltung einer fettreichen und eiweiß- und kohlenhydratarmen (sog. „ketogenen“ Diät) kann die Anfallshäufigkeit ebenfalls verringert werden. Diese Therapieform wird v. a. im Kinderbereich angewendet, aber auch Erwachsene können davon profitieren (Huffman & Kosoff, 2006). In der Praxis eher selten angewendete Methoden sind psychologische Verfahren zur Etablierung oder Verbesserung der sog. „Anfallsselbstkontrolle“, von der in der Regel eher Patienten mit auraeingeleiteten Anfällen profitieren und Biofeedback-Methoden. Über die Effizienz dieser Maßnahmen besteht allerdings teilweise Uneinigkeit (Ramaratnam, Baker & Goldstein, 2005).

1.5. Das Medikament Topiramamat (Topamax[®], TPM)

1.5.1. Pharmakokinetik, Wirkmechanismen und Effektivität

TPM (dt. Handelsname „Topamax[®]“) zählt ebenfalls zu den AED der „neuen Generation“. Es ist in Deutschland zur Monotherapie bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie oder zur Umstellung auf eine Monotherapie sowie zur *add-on*- („Zusatz“) Therapie bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit fokalen epileptischen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung, primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und epileptischen Anfällen beim Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen. Es verfügt über multiple Wirkmechanismen: zum einen blockiert TPM spannungsabhängige Natrium- und Kalziumkanäle, verstärkt die Wirkung des GABAergen Systems und wirkt antagonistisch am Glutamatrezeptor (LaRoche & Helmers, 2004). Innerhalb der Gruppe der neuen Antiepileptika zählt TPM zusammen mit VGB zu den höherpotenten Wirkstoffen. Laut einer Analyse von Elferink & Van Zwieten-Boot (1997) liegt die mittlere Anzahl zu behandelnder Patienten, bis bei einem eine mindestens 50%ige Anfallsreduktion eintritt mit ca. drei Patienten deutlich unter der von LTG (ca. neun Patienten). Laut Bauer & Schwalen (2000) vermindert sich unter TPM als *add-on* die Anfallsfrequenz um 44%, bei 5% der behandelten Patienten stellt sich unter TPM Anfallsfreiheit ein. Die höchsten Plasmaspiegel zeigen sich zwei bis drei Stunden nach Einnahme, die Halbwertszeit beträgt bei Gesunden 20-30 Stunden. Die Auswaschrage kann sich bei zeitgleicher Einnahme von enzyminduzierenden Präparaten wie CBZ oder PHT erhöhen. TPM zeigt mit Ausnahme einer zuweilen leichten Erhöhung von PHT-Spiegeln keine deutlichen Auswirkungen auf die Blutspiegel anderer Antikonvulsiva und hat somit ein günstiges Interaktionsprofil (Perucca, 1997). Jenseits kognitiver Nebenwirkungen zeigt TPM auch ein vergleichsweise günstiges Nebenwirkungsprofil. Relativ häufig treten Müdigkeit, Schwindel und Parästhesien auf. Bei einem großen Teil der behandelten Patienten treten unter TPM Gewichtsverluste zwischen einem und sechs Kilogramm auf (Lathers, Schraeder & Claycamp, 2003), des Weiteren kommt es selten (~1,5%) zum Auftreten von Nierensteinen (Shorvon, 1996). Der therapeutische Bereich liegt zwischen 200 und 400 mg Tagesdosis in Polytherapie und bei 100 mg Zieltagesdosis in Monotherapie (Epilepsie-Netz, 2007).

1.5.2. TPM und Kognition

Bezogen auf kognitive Nebenwirkungen nimmt das Medikament in der Gruppe der neuen AED eine Sonderstellung ein. Unter Behandlung mit TPM in Polytherapie stellen sich zum Teil deutliche kognitive Defizite ein, die

- a) dem klinischen Eindruck nach die Mehrzahl der Patienten betreffen,
- b) zum Teil schon bei relativ geringen Dosierungen auftreten können,
- c) über den Eindosierungszeitraum hinaus persistieren,
- d) in erster Linie frontal assoziierte Teilleistungen betreffen und
- e) den Patienten dem klinischen Eindruck nach (zumindest nicht vollständig) bewusst sind.

Studien zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen von AED neuerer Generation werden nur in Ausnahmefällen mit dem entsprechenden Medikament in Monotherapie oder bei Gesunden durchgeführt. Die im Folgenden beschriebenen Studien sind, sofern nicht ausdrücklich anders gekennzeichnet, aus diesem Grunde implizit immer mit dem Zusatz „Nebenwirkungen von TPM bei Patienten mit Epilepsie in AED-Polytherapie“ zu verstehen.

Die ersten zu TPM veröffentlichten Studien waren multizentrisch durchgeführte doppelblinde placebokontrollierte Studien zur Wirksamkeit des Medikaments als *add-on* zu einem bereits bestehenden Medikamentenregimen. Kognitive Nebenwirkungen wurden hier noch nicht systematisch im Sinne von Ergebnissen aus neuropsychologischen Untersuchungen sondern im Sinne subjektiver Beschwerden anhand von Kategorien wie „Müdigkeit“, „Konzentrationsmangel“ oder „Verwirrtheit“ erfasst. Ben-Menachem et al. (1996) berichten einen Therapieabbruch bei nur sechs von 28 Patienten aufgrund unspezifischer zumeist ZNS-relevanter Nebenwirkungen. Diese stellten sich bei fünf Patienten in der Phase rascher Aufdosierung ein, bei einem weiteren Patienten traten die Nebenwirkungen erst bei einer Dosis von 600 mg/d auf. Die Autoren schlossen daraus, dass die Auftretenswahrscheinlichkeit von ZNS-bezogenen Nebenwirkungen unter TPM nicht höher sei als bei anderen AED neuerer Generation und die Nebenwirkungsrate durch eine weniger aggressive Aufdosierungsstrategie noch gesenkt werden könne. Ähnliche Ergebnisse berichten auch Studien von Privitera et al. (1996), Sharief et al. (1996) und Tassinari et al. (1996). Ein noch günstigeres Nebenwirkungsprofil bescheinigen Faught et al. (1996). In ihrer Studie, in der die Effektivität von TPM in verschiedenen Dosierungen (200, 400 und 600

mg/d) untersucht wurde, erschienen ZNS-bezogene Nebenwirkungen in der Regel mild bis moderat und führten in nur 9% der Fälle zu einem Therapieabbruch (7% bei Placebo). Zunächst bestand also die Auffassung, dass sich das Nebenwirkungsprofil von TPM nicht wesentlich von dem älterer und neuerer AED unterschied, die kognitiven Probleme transienter Natur seien und sich im Verlauf zumeist spontan zurückbildeten (Reife, Pledger & Wu, 2000), was TPM angesichts seiner vergleichsweise hohen Effektivität als günstiges Medikament erscheinen ließ. Einschränkend zu der Validität der oben aufgeführten Studien ist anzuführen, dass kognitive Defizite in der Mehrzahl über Patientenreport, also spontan durch den Patienten geäußerten Beschwerden erfasst wurden, und keine Objektivierung durch neuropsychologische Testung erfolgte. Dies sollte sich in den folgenden Jahren jedoch ändern.

Im Jahre 1997 veröffentlichten Burton & Harden einen Artikel mit dem Titel „*Effect of topiramate on attention*“, der, wenn auch von Studiendesign oben genannten Effektivitätsstudien unterlegen, erstmals objektive neuropsychologische Maße bei Patienten mit Epilepsie unter TPM erhob. Als abhängiges Maß wurde bei zehn Patienten über den Zeitraum von 12 Wochen in wöchentlichen Intervallen die Zahlenspanne (vgl. Kapitel 2.2.4.1.) in der vorwärts- und rückwärts-Bedingung erfasst. Während dieser Zeit variierte auch die TPM-Dosis in Abhängigkeit klinischer Notwendigkeiten (Dosisanpassung nach Effektivität und Verträglichkeit). Über die Gruppe zeigte sich ein mit einem Durchschnittsscore von 5 und 3 für die beiden Bedingungen der Wert im Vergleich zur Normalpopulation um 1 bzw. 2 Items erniedrigt. Dieses Ergebnis wurde jedoch nicht unbedingt als TPM-Effekt diskutiert, die Autoren verwiesen in diesem Zusammenhang zunächst eher auf ein bei Epilepsiepatienten insgesamt erniedrigtes Leistungsniveau für diese neuropsychologischen Kriterien. Im Trend zeigte sich eine Dosisabhängigkeit der Leistung. Um diesem Zusammenhang genauer zu untersuchen, wurden für jeden Patienten sog. „*individual product-moment correlations*“ errechnet, worüber für vier von neun Patienten eine negative lineare Beziehung zwischen Dosis und Leistung nachgewiesen werden konnte. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass sich TPM bei einigen Patienten dosisabhängig negativ auf attentionale Funktionen auswirken könne. Ebenfalls dosisabhängige negative Effekte auf die Teilleistungen Wortfindung und psychomotorische Geschwindigkeit beschrieb Crawford (1998). 31% der Patienten klagten derartige Probleme unter TPM, die jedoch signifikant rückläufig bei

Dosisreduktion erschienen. In dieser Studie zeigten des Weiteren 12% der Patienten unter Behandlung mit TPM psychotische Symptome.

Ein erster Übertrag der Befunde in den Kinderbereich erfolgte durch Moreland, Griesemer & Holden (1999). Die Daten einer Anwendungsbeobachtung mit TPM in Mono- und Polytherapie zeigten, dass bei einem beträchtlichen Teil mit TPM behandelter Kinder (53%) unter TPM kognitive und sprachbezogene Probleme neu auftraten.

In einer viel beachteten Studie beschrieben Martin et al. (1999) mögliche kognitive Effekte von TPM in einer Stichprobe junger Gesunder: hier zeichneten sich unter TPM (in „Monotherapie“) negative Effekte auf visuelle attentionale Parameter und Wortflüssigkeit ab, welche unter GBP oder LTG nicht zu beobachten waren. Die TPM-Gruppe verlor in der Wortflüssigkeit im Mittel 50% ihrer Ausgangsleistung. Von den 41% Therapieabbrechern aufgrund von Nebenwirkungen klagte in einer Studie von Dooley, Camfield, Smith, Langevin & Ronen (1999) die Mehrzahl über „inakzeptable kognitive Eintrübungen“. Aldenkamp et al. (2000) verglichen die kognitiven Effekte von VPA und TPM als *add-on*-Medikation zu CBZ und fanden bei Patienten unter TPM signifikante Verschlechterungen in Aufgaben zum verbalen Kurzzeitgedächtnis. Die Unterschiede in den Effekten zwischen den Behandlungsgruppen waren jedoch nach Ansicht der Autoren als eher gering anzusehen. In Zusammenschau der Ergebnisse mit den Arbeiten anderer Autoren (Martin et al., 1999; Meador, 1997) sahen sie in den Ergebnissen die Hypothese bestätigt, dass anfänglichen Nebenwirkungen von TPM durch eine geringe Anfangsdosis und langsame Titrationsgeschwindigkeit entgegengewirkt werden könne. Thompson, Baxendale, Duncan & Sander (2000) untersuchten bei 18 Patienten längsschnittlich die kognitiven Effekte von TPM und konstatierten nach Eindosierung des Medikaments im Vergleich zu in vergleichbaren Zeitintervallen wiederholt getesteten Patienten ohne TPM Verschlechterungen in vielen Teilleistungen, hoch signifikant für die Bereiche Wortflüssigkeit, verbaler Erwerb, Verbal-IQ, Zahlenspanne und Rechnen. Nach Abdosierung oder Dosisreduktion zeigten sich wiederum deutliche Verbesserungen in den kritischen Parametern. Eine Abhängigkeit zwischen Dosis und individueller Leistungsveränderung war dabei nicht feststellbar. In dieser Studie wurden mit den Teilleistungen Wortschatz, verbale Abstraktion, Wortfindung und figuralem Erwerb auch Bereiche definiert, die sich gegenüber TPM als relativ robust und nicht signifikant beeinträchtigt erwiesen.

Huppertz, Quiske & Schulze-Bonhage (2001) stellten innerhalb eines klinischen Settings bei einer Stichprobe von 37 mit TPM behandelten Patienten bei 18 Patienten z. T. deutliche Defizite in den Bereichen Konzentration, psychomotorische Geschwindigkeit, Gedächtnis und Sprache fest, die auch zu deutlichen Einschränkungen in der Alltagsfertigkeit der Patienten führten. Bei acht Patienten wurde der Therapieversuch mit TPM aufgrund kognitiver Nebenwirkungen abgebrochen. Die in dieser Studie berichteten Auftretenshäufigkeiten neuropsychologischer Defizite und Abbruchraten aufgrund kognitiver Defizite lagen somit deutlich höher als die in verschiedenen Doppelblindstudien berichteten Zahlen. In dieser Studie wurde ein mit 25 mg pro Woche Dosiserhöhung vergleichbar defensives Aufdosierungsschema wie in der Studie von Aldenkamp et al. (2000) gewählt. Insofern sprechen die Ergebnisse dieser Studie bezogen auf die *objektive* Leistungsfähigkeit gegen einen möglicherweise mildernden Effekt langsamer Eindosierung. Analog zu den Ergebnissen von Martin et al. (1999) zogen die Autoren den Schluss, dass sich unter TPM z. T. erhebliche Defizite in in erster Linie „frontallappen- und sprachgestützten Funktionen“ einstellen. Des Weiteren konnten die Autoren aus den Daten keine Dosisabhängigkeit der Funktionsminderung erschließen. Kognitive Nebenwirkungen traten zum Teil bereits früh bei vergleichsweise niedrigen Dosierungen von 50-100 mg/d oder erst später im Verlauf der Behandlung bei 500 mg/d auf. Die unter TPM beobachteten Defizite bildeten sich bei der Mehrzahl der Patienten nach z. T. geringfügiger Dosisreduktion oder Absetzen des Medikaments rasch wieder zurück. Die Autoren stellten aufgrund dieser Ergebnisse eine möglicherweise „individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit“ oder unterschiedliche Schwellendosierung für das Auftreten kognitiver Nebenwirkungen zur Diskussion. Diese Interpretation wies in Richtung eines idiosynkratischen Effekts, wie er, allerdings bezogen auf somatische Nebenwirkungen von TPM, bereits von Holland & Wyllie (2000) zur Disposition gestellt wurde.

Dass die Abschätzung möglicher TPM-induzierter Defizite auf Einzelfallebene etwa im Rahmen der prächirurgischen Abklärung hohe Relevanz hat, demonstriert eine Einzelfallstudie von McCabe & Eslinger (2000): die Autoren beschrieben den Fall eines 46jährigen Mannes, dessen Ergebnisse in der präoperativen neuropsychologischen Untersuchung und im präoperativ durchgeführten WADA-Test [hierbei wird unter selektiver Betäubung einer Hemisphäre die Sprach- und

Gedächtniskompetenz der kontralateralen Hirnhälfte geprüft, vgl. Wada (1949)] unter einer Kombinationstherapie aus 500 mg TPM und 1800 mg CBZ ein eher schlechtes Outcome bei linkstemporaler Lobektomie vorausgesagt und ihn möglicherweise von der Operation ausgeschlossen hätten. Der Patient zeigte ein generell schlechtes Leistungsprofil v. a. in sprachbezogenen Teilleistungen und eine überproportionale Abnahme der Merkfähigkeit nach linkshemisphärischer Betäubung. Da die Untersucher einen möglichen Medikamenteneffekt auf die Leistungsdiagnostik ausschließen wollten, wurde in der Folge TPM abdosiert und durch LTG ersetzt. Daraufhin wurden die Testprozeduren wiederholt. Alle getesteten neuropsychologischen Parameter erschienen nun weitgehend unauffällig, und auch die Ergebnisse des WADA-Tests fielen nun so aus, dass dem Patienten ein günstiges Outcome bei Operation vorausgesagt werden konnte. Der Patient wurde operiert, und sechs Monate nach der Operation waren keine nennenswerten kognitiven Defizite zu verzeichnen.

Sensibilisiert durch diese Ergebnisse und aufbauend auf die Studie von Huppertz et al. (2001), in der nur bei acht Patienten eine wiederholte Testung der Hirnleistungsfähigkeit vor und nach Eindosierung des Präparats möglich war, untersuchten Kockelmann, Elger & Helmstaedter (2003) bei 20 konsekutiven mit TPM behandelten Patienten die kognitive Leistungsfähigkeit vor und nach Abdosierung. Die Fragestellung ergab sich dabei zunächst aus einer klinischen Notwendigkeit heraus: Die Patienten waren stationär zur prächirurgischen Abklärung bei pharmakologisch therapieresistenter Epilepsie aufgenommen worden und sollten in diesem Rahmen neuropsychologisch untersucht werden. Da die Ergebnisse dieser Untersuchung erstens im Sinne einer Lokalisationsdiagnostik und zweitens auch Outcome-Vorhersage (z.B. Aussage über Kompensationsressourcen im Falle OP-bedingter Defizite) in die Bewertung der Erfolgchancen des einzelnen Patienten mit einfließen, ist es zwingend erforderlich, die Hirnleistung eines Patienten möglichst objektiv, d.h. ohne den störenden Einfluss z.B. zeitnaher Anfallsereignisse oder deutlicher Medikamenteneffekte abzubilden. Sensibilisiert durch die oben erwähnten Studien und eigene Beobachtung aphasisch anmutender Symptome bei mit TPM behandelten Patienten wurde in der neuropsychologischen Abteilung der Klinik für Epileptologie Bonn das so genannte „Topamax-Screening“ eingeführt. Zunächst werden bei dieser Untersuchung in einem Kurztest (vgl. Lutz & Helmstaedter, 2005) medikamenten- und veränderungssensitive Verfahren eingesetzt und bei kritischen

Ergebnissen die Abdosierung oder deutliche Dosisreduktion vor der Durchführung der ausführlichen neuropsychologischen Diagnostik empfohlen. Nach Abdosierung erfolgt dann frühestens drei volle Tage nach der letzten Dosisaufnahme (vgl. Angaben zur Halbwertszeit des Medikaments, Kap. 1.5.1.) die ausführliche Diagnostik, in der (soweit möglich) u. a. Parallelformen der bereits durchgeführten Tests eingesetzt werden. Die Ergebnisse dieser längsschnittlichen Untersuchung zeigten auf Gruppenebene einen deutlich über einen eventuellen Übungseffekt hinausgehende (eine historische Gruppe von in vergleichbaren Zeitabständen getesteten Patienten diente hierfür als Kontrolle) Verbesserung in fünf von sechs untersuchten Teilleistungen nach Absetzen von TPM. Auf Einzelfallebene zeigten testabhängig häufig mehr als die Hälfte der Patienten einen signifikanten Leistungsanstieg. Die Mehrzahl der Patienten (13 / 20) hatte das Medikament bereits über längere Zeit (Median fünf Monate) eingenommen. Einen interessanten Nebenaspekt dieser Studie stellt der Befund dar, dass lediglich fünf der 20 Patienten im Verlaufe der Behandlung einmal über milde Nebenwirkungen in Form von beeinträchtigter Aufmerksamkeit oder Gedächtnis geklagt hatte, keiner diese Klagen jedoch zum Untersuchungszeitpunkt vorbrachte. Die offensichtliche *Diskrepanz zwischen subjektiver und objektivierbarer* Beeinträchtigung unter TPM kann möglicherweise zumindest einen Teil der in der Literatur deutlich schwankenden Zahlen zu Nebenwirkungsraten erklären und verdeutlicht zugleich die Notwendigkeit der Durchführung objektiver Testverfahren und engmaschiger Überprüfung des kognitiven Status unter Behandlung mit TPM.

Lee et al. (2003) untersuchten die Testleistung unter TPM in AED-Polytherapie bei 22 Patienten in der Reihenfolge „ON-OFF“ (d. h. zuerst unter Behandlung mit TPM und nachfolgend nach Abdosierung) und in einer distinkten Gruppe von 16 Patienten in der Reihenfolge „OFF-ON“ (d. h. zuerst ohne das Medikament und dann nach Eindosierung). In der „ON-OFF“-Bedingung zeigten sich in 13 von 41 Tests Verbesserungen zum korrigierten Signifikanzniveau von $p \leq .01$. Wiederum wurden die deutlichsten Verbesserungen in aufmerksamkeitsabhängigen (Zahlen- und Blockspanne, Rechenfähigkeit) und sprachbezogenen Test (Sprachverständnis, Benennen, Wortflüssigkeit) erzielt. Allerdings zeigte sich ebenso deutlich, dass Gedächtnisaufgaben (auch verbale) und motorische Tests unter TPM relativ unbeeinträchtigt blieben. In der zweiten Gruppe („OFF-ON“) zeigte sich bei 15 von 16 Patienten eine nach klinischen Kriterien signifikante Verschlechterung in

mindestens einem Parameter einer für Medikamenteneffekte sensitiven Testbatterie. Insgesamt verwiesen die Ergebnisse dieser Studie also auf ein differentielles Muster der Negativwirkung von TPM. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Kockelmann, Elger & Helmstaedter (2004), indem sie die neuropsychologischen Profile von 42 Patienten unter TPM mit den Profilen einer Zufallsstichprobe von Patienten mit LTG als korrespondierendem Medikament verglichen. LTG als Kontrollbedingung wurde gewählt, da diesem ebenfalls der neueren AED-Generation entstammenden Medikament in der Literatur keine negativen Effekte auf kognitive Variablen zugeschrieben werden (vgl. Kap. 1.4.1.2.2.). In 20 von 23 Testparametern lagen die Ergebnisse der TPM-Gruppe unter denen der mit LTG behandelten Patienten, wobei der Unterschied nach Anpassung des Signifikanzniveaus wegen multipler Vergleiche für die Teilleistungen phonematische Wortflüssigkeit, verbale Gedächtnisspanne und non-verbale Gedächtnisspanne / Arbeitsgedächtnisleistung signifikant wurde. Im Trend unterschieden sich die Leistungen für die Bereiche visuelle Antizipation, Planungsfähigkeit, verbales Arbeitsgedächtnis, Sprachverständnis und mentale Rotation. Wiederum vergleichsweise unbeeinträchtigt stellten sich längerfristige Gedächtnismaße dar. Eine Aufgabe zur Aufmerksamkeitsbelastbarkeit (d2-Test) wurde im Trend bei Patienten unter TPM im Mittel schneller bearbeitet als von mit LTG behandelten Patienten. Auch in dieser Studie zeigte sich kein deutlicher Effekt zwischen TPM-Dosis und Testleistung. Angeregt vom klinischen Eindruck, dass kognitive Nebenwirkungen verstärkt bei Patienten mit VPA als Basismedikation zu beobachten sind, wurde als Nebenaspekt die Testleistung von Patienten unter TPM mit zusätzlicher VPA-Medikation betrachtet. Es zeigte sich, dass Patienten unter einer Kombination mit TPM und VPA in 82% der Tests schlechter abschnitten. Ob VPA einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Defizite darstellt, oder ob sich schlechtere Testleistungen im Sinne eines Interaktionseffekts zwischen VPA und TPM ergaben, blieb offen. Salinsky et al. (2005) fanden in einer prospektiv durchgeführten randomisierten Studie mit GBP und Placebo als Vergleichsbedingungen bei Gesunden vergleichbare Ergebnisse mit unter TPM im Verlauf beeinträchtigter Wortflüssigkeit, visuomotorischem Verarbeitungstempo und Verbalgedächtnis. Im Verbalgedächtnis erschien eher der Erwerb als der Abruf von Items betroffen. Auch in dieser Studie erwies sich eine Divergenz zwischen subjektiv erlebter Beeinträchtigung und den objektiven Testdaten. Die mit TPM behandelten Probanden klagten nicht über das bei GBP oder im Rahmen anderer Studien

untersuchten AED festgestellte Maß über kognitive Nebenwirkungen, erschienen aber signifikant deutlicher beeinträchtigt. Die Autoren konstatierten für TPM ein sowohl „in Muster wie auch Größe“ kognitiver Defizite einzigartiges Profil. Fritz et al. (2005) fanden in einer prospektiven und ebenfalls randomisierten *add-on*-Studie im Vergleich zu TGB unter TPM über den Eindosierungszeitraum hinaus persistierende Defizite in Maßen der Wortflüssigkeit, des Sprachverständnisses, der verbalen Arbeitsgedächtnisleistung und der visuellen Gedächtnisspanne. Gleichzeitig klagten die Patienten unter TPM während der Eindosierungsphase verstärkt über verminderte kognitive Leistungsfähigkeit und Medikamentennebenwirkungen, diese Klagen zeigten sich jedoch nach Erreichen der Zieldosis in der Aufrechterhaltungsphase wiederum rückläufig, was laut Autoren als Indiz für eine eventuelle Dissoziation objektiver und subjektiver Leistungsfähigkeit unter TPM gewertet werden könne. In einer *crossover*-Studie an Gesunden von Meador et al. (2005), bei der gesunde Probanden jeweils 12 Wochen lang zunächst TPM und dann LTG oder umgekehrt erhielten, zeigten sich unter TPM 20 von 23 Teilleistungen verschlechtert. Studienabbrüche wegen ZNS-bezogener Nebenwirkungen traten deutlich häufiger unter TPM-Medikation auf (6 vs. 1 bei LTG). 35% der Probanden klagten unter TPM über Beeinträchtigungen der Konzentration oder des Gedächtnisses. Interessanterweise zeigte eine Folgestudie (Werz et al., 2006), dass 70% der in die Vorstudie eingeschlossenen Probanden nach Abschluss des Trials befragt danach, welches Medikament sie bevorzugen würden, LTG angaben (vs. 16% für TPM). Die Autoren schlossen, dass ohne den konfundierenden Einfluss einer möglicherweise verbesserten Anfallskontrolle unter TPM, und wenn die Wahl des Medikaments sich lediglich nach dem Nebenwirkungsprofil richtete, LTG gegenüber TPM deutlich überlegen sei.

Die bislang dargestellten Studien beschreiben mit einer durchschnittlichen Tagesdosis von 210-400 mg Ergebnisse im relativen Hochdosisbereich mit TPM zumeist in AED-Polytherapie. Lee, Jung, Suh, Kwon & Park (2006) erweiterten die Aussage bezüglich kognitiver Nebenwirkungen von TPM bei Patienten mit Epilepsie auf den Niedrigdosisbereich im Range von 50, 75 und 100 mg TPM-Tagesdosis in Monotherapie. Sie stellten nach einem Jahr Behandlung persistierende Probleme in Wortflüssigkeit und Arbeitsgedächtnis fest und konstatierten Klagen über kognitive Defizite bei 44% der behandelten Patienten. Diese Studie gibt einen weiteren Hinweis darauf, dass kognitive Nebenwirkungen unter TPM bereits bei geringen

Dosierungen auftreten können und nicht nach fortgesetzter Verabreichung spontan sistieren.

Einen ersten Einblick in die dem differentiellen Effekt vom TPM auf eher exekutive Leistungen zugrunde liegenden neurobiologischen Grundlagen liefert eine Studie von Jansen et al. (2005). Die Autoren konnten mittels fMRI bei n=5 Patienten eine selektive Minderaktivierung in Bereichen des präfrontalen Cortex nachweisen, die sie als ursächlich mit den unter TPM vielfach zitierten Störungen der expressiven Sprachfunktion in Zusammenhang brachten. Ein weiteres neurophysiologisches Korrelat im Sinne unter TPM differentiell veränderter EEG-Parametern zeigte eine EEG-basierte Studie von Salinsky, Storzbach, Oken & Spencer (2007). Die Autoren konstatierten für TPM ein von Eigenschaften anderer Substanzen unterschiedliches und bislang einzigartiges „neurotoxisches Profil“ mit moderaten bis größeren negativen Effekten auf die Kognition ohne signifikante Verlangsamung der EEG-Hintergrund-Aktivität oder Veränderungen in der Wachheit der Patienten. In der Regel sind (wie bei CBZ, OXC, PHT und GBP) Verlangsamungen in okzipital abgeleiteten EEG-Potentialen mit kognitiver Verschlechterung korreliert.

Die Literatur bezüglich möglicher Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Probleme unter TPM-Therapie ist dürftig. Laut Mula, Trimble & Sander (2003) ist das Vorhandensein einer Hippokampussklerose (AHS)¹ bei Patienten mit TLE prädiktiv für die Entwicklung kognitiver Defizite unter Behandlung mit TPM. Die Autoren fanden in einer Gruppe von 70 Patienten mit TLE und AHS gegenüber einer Gruppe von 128 Patienten mit kryptogener TLE die Häufigkeit über *self-report* und orientierende klinische Untersuchung (z.B. Mini-Mental-State-Examination) evaluierter kognitiver Verschlechterung unter TPM signifikant erhöht (OR: 2.4, $p < .001$). Gleichzeitig ergab sich für die Patienten mit TLE und AHS ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Depression (OR: 2.3, $p = .02$). Während sich in der Gruppe mit kryptogener TLE ein starker Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein kognitiver Defizite und der depressiven Symptomatik ergab, erschienen die beiden Faktoren in der Gruppe der Patienten mit AHS relativ unabhängig. Die Autoren schlossen daraus, dass die Stimmungslage nicht als konfundierende Variable gelten könne und die Entwicklung kognitiver Defizite unter TPM bei Patienten mit AHS ein davon unabhängiges Phänomen darstelle. Huber (2002) stellte die Hypothese auf, dass ein vorexistierender prägnanter Hirnschaden

¹ AHS: Gewebsverhärtung mit zumeist Atrophie im Bereich des Ammonshorns, häufigste Ätiologie pharmakoresistenter Temporallappenepilepsien (vgl. Engel, Williamson & Wieser, 1997)

mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte zentralnervöse Wirkungen von TPM einhergehen könnte. In dieser Studie wiesen unter TPM-Therapie 25% der behandelten Patienten mit geistiger Behinderung deutliche Verschlechterungen in der kognitiven Leistungsfähigkeit bis hin zur völligen Dekompensation der Hirnleistung auf.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die Beurteilung kognitiver Nebenwirkungen von TPM bei Patienten mit Epilepsie in AED-Polytherapie seit Beginn systematischer Untersuchungen einen Wandel erfahren hat. Zunächst wurden kognitive Defizite unter TPM als nicht wesentlich von Nebenwirkungen anderer ZNS-wirksamer Substanzen unterschiedlich beschrieben. Mit der Zeit und dem vermehrten Einsatz differenzierter neuropsychologischer Testverfahren häuften sich die Anhaltspunkte, dass sich unter TPM bei einem beträchtlichen Anteil von Patienten ein prägnantes Muster kognitiver Einbußen mit Betonung frontallirn- und sprachassoziierter Funktionen einstellt. Erste bildgebende und elektrophysiologische Studien deuten darauf hin, dass sich dieses differentielle und einzigartige Profil auch jenseits kognitiver Maße nachweisen lässt.

1.6. Fragestellungen

Die vorliegende Arbeit geht verschiedenen Teilfragestellungen nach, die sich aus den genannten Streitpunkten und Uneinigkeiten in der Literatur zum Thema TPM und Kognition ergeben. Die Fragestellungen sollen konsekutiv in fünf Studienpunkten abgearbeitet werden:

Studie 1 befasst sich dabei mit der Frage, welche kognitiven Teilleistungen durch die Einnahme von TPM in welcher Stärke betroffen sind. Diese Frage lässt sich anhand der Literatur aufgrund des Einsatzes unterschiedlicher Erfassungsmethoden zwischen den Studien nicht eindeutig beurteilen. Unklarheit herrscht zum Beispiel über einen möglichen Einfluss von TPM auf mittelfristige Gedächtnisleistungen, und hier insbesondere auf das Verbalgedächtnis.

In Studie 2 soll die Prävalenz testpsychologisch nachweisbarer Defizite unter TPM-Therapie bestimmt werden.

Studie 3 hat die Identifikation möglicher soziodemographischer, epilepsie- und medikationsbezogener Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Defizite unter TPM-Therapie zum Inhalt.

Studie 4 bezieht sich auf die Beschreibung des Verlaufs kognitiver Leistungen und Leistungserholung nach Beendigung der TPM-Therapie. TPM-induzierte kognitive Defizite sistieren augenscheinlich bereits wenige Tage nach Ausdosierung des Präparats, längsschnittliche Untersuchungen, die mögliche längerfristige Auswirkungen von TPM beschreiben, fehlen jedoch.

Studie 5 schließlich geht der Frage nach, inwiefern sich die Selbstwahrnehmung der Patienten unter TPM mit objektivierbaren Befunden deckt, und ob die Selbstwahrnehmung kognitiver Leistung unter TPM einen zuverlässigen Indikator für das Vorhandensein kognitiver Dysfunktion darstellt. Dem klinischen Eindruck nach werden kognitive Defizite unter TPM von den Patienten selbst eher unterschätzt. Die Literatur bietet Hinweise auf eine Dissoziation zwischen subjektiv wahrgenommener und objektiv nachgewiesener Minderleistung.

2. Methoden

2.1. Datenbankrecherche und Datenaufbereitung

Zur möglichst vollständigen Identifikation von Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt im Verlauf ihrer Behandlung in der Klinik für Epileptologie mit TPM behandelt worden waren und *zum gleichen Zeitpunkt* eine neuropsychologische Untersuchung erhalten hatten, wurden zunächst die zum 18.12.2005 9994 Datensätze umfassende Datenbank der neuropsychologischen Abteilung von Hand nach Einträgen mit dem Vermerk „Topiramat“ o. ä. durchsucht. Diese Verfahren erschien notwendig, da eine Recherche mittels Abfragen nach Stichworten (z.B. „TPM“ = offizielle internationale Abkürzung für Topiramat) in MS-Access höchstwahrscheinlich nur zu einem unvollständigen Ergebnis geführt hätte. Prinzipiell existieren im neuropsychologischen Befundformular für den Untersucher drei Möglichkeiten des Vermerks, dass eine Testung unter TPM durchgeführt wurde. Das Eingabeverhalten ist hierbei jedoch nicht einheitlich. Zudem wären bei einer bloßen Abfrage beispielsweise Einträge mit Inhalten wie TPX (deutsche Abkürzung) „Topomax“ (amerikanischer Präparatname) oder auch mit unkorrekten Schreibweisen versehene Einträge nicht eingegangen.

Die Recherche ergab, dass insgesamt 522 distinkte Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt mindestens einmal unter TPM neuropsychologisch getestet worden waren. Von diesen Patienten wurden daraufhin alle Datensätze (mit und ohne TPM-Medikation) aufgelistet, so dass der Ausgangsdatensatz für die weitere Recherche initial 1385 Datensätze einzelner neuropsychologischer Untersuchungen umfasste. Diese 1385 Einzeltestungen wurden im Folgenden unter Zuhilfenahme der klinikinternen „Arztbriefsuche“ (elektronische Dokumentation für Aufenthalte von Patienten bis ca. Anfang 2003) oder der elektronischen Patientenakte („OS-EPA“, Dokumentation der Aufenthalte ab ca. Anfang 2003) nachrecherchiert und vervollständigt, wobei in der neu erstellten Datenbank für jede Testung die aktuelle Diagnose, Ergebnisse der Bildgebung, die aktuelle Anfallssituation sowie Angaben zur Medikation zum Testzeitpunkt (Wirkstoffname und Dosierung) für jede einzelne Untersuchung nachvollzogen wurden. Zuletzt wurden über das Untersuchungsdatum die ärztlichen Daten mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Untersuchung verknüpft und das File seminymisiert. Das endgültige File enthielt 1378 Datensätze von 520 Patienten, die im Verlauf mindestens einmal eine Testung unter TPM erhalten hatten. In wenigen Fällen hatte sich über die Arztbriefsuche herausgestellt,

dass Testungen fälschlich als Testungen unter TPM deklariert worden waren, zudem waren seit Beginn der Datenbankrecherche einige weitere Patienten unter TPM neuropsychologisch getestet und nachträglich in die Datenbank aufgenommen worden.

Die statistische Auswertung erfolgte soweit nicht anders gekennzeichnet mit dem statistischen Auswerteprogramm SPSS (Version 14.0). Die verwendeten Methoden und Prozeduren werden in den jeweiligen Studien angegeben. Das Signifikanzniveau betrug sofern nicht anders ausgewiesen für alle Analysen .05.

2.2. Neuropsychologische Tests/ Variablen

Im Folgenden werden die neuropsychologische Verfahren und die erfassten Teilleitungen beschrieben, die im Rahmen von Standardtestungen in der Klinik für Epileptologie erfasst werden und die für die vorliegende Arbeit von Relevanz sind.

2.2.1. Händigkeit

Mit dem „Edinburgh Händigkeitsfragebogen“ (nach Oldfield, 1971) wird die Handpräferenz bei verschiedenen manuellen Tätigkeiten erfragt. Der Proband kann einen Lateralitätsindex zwischen +1.0 (klare Rechtshändigkeit) und -1.0 (klare Linkshändigkeit) erreichen. Die Patienten und Probanden wurden nach den Kategorien „rechts“, „links“ und „ambidexter“ eingeteilt. Die Bestimmung der Händigkeit bei Patienten mit Epilepsie ist von großer Bedeutung, da es in dieser Patientengruppe besonders bei linkshemisphärischem Anfallsursprung überproportional häufig zu Veränderungen der Hemisphärendominanz kommt (Sveller et al., 2006), Linkshändigkeit in diesem Zusammenhang als Hinweis auf das eventuelle Vorliegen einer atypischen Sprachdominanz gewertet werden kann und somit klinische Implikationen hat.

2.2.2. Intelligenzdiagnostik

2.2.2.1. Kurzform des Hamburg-Wechsler-Intelligenztest (HAWIE-R) nach Schwarzkopf-Streit (2000)

Die allgemeine Intelligenzdiagnostik wurde in vielen Fällen nach der Kurzform des revidierten Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Tests für Erwachsene nach Schwarzkopf-Streit (2000) durchgeführt, der sich aus folgenden fünf Untertests zusammensetzt: beim Test „Bildergänzen“ muss der Proband bei einer Reihe von Zeichnungen alltäglicher Gegenstände oder Situationen das fehlende Detail erkennen (z. B. Geige – fehlender Wirbel). Beim Untertest „Wortschatz“ soll der Proband Begriffe aufsteigender Schwierigkeit erklären [z. B: „Mikroskop“ (relativ leicht) oder „Sequenz“ (relativ schwierig)]. Beim „Mosaik-Test“ wird der Proband aufgefordert, wie bei einem Puzzle zweidimensionale Vorlagen mit Hilfe von Würfeln nachzulegen, deren Seiten jeweils unterschiedlich gestaltet sind. Beim Test „Gemeinsamkeiten finden“ wird der Proband aufgefordert, den Oberbegriff eines Begriffspaares zu bestimmen (z. B. Apfelsine - Banane > Südfrüchte). Im Test „Rechnerisches Denken“ soll der Proband Textaufgaben steigenden Schwierigkeitsgrades lösen. Die in den jeweiligen Untertests erzielten Rohwertpunkte wurden in alterskorrigierte Wertpunkte transformiert und erlauben über eine Regressionsformel eine Schätzung des Gesamtintelligenzniveaus. Da der „Mosaiktest“ häufig auch zur Beantwortung lokalisationsdiagnostischer Fragestellungen eingesetzt wird und den Teilleistungsbereich *Visuokonstruktion* erfasst, gehen die Ergebnisse dieses Tests neben der Bestimmung der Intelligenz auch in die Beschreibung des kognitiven Profils von TPM ein.

2.2.2.2. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-B nach Lehrl (1999)

Bei diesem Test soll der Proband aus einer Reihe von wortähnlichen Gebilden das jeweils real existierende Wort herausuchen. Der Test erfasst den Wortschatzumfang bzw. das Leistungsniveau des verbalen Altgedächtnisses. Das kristalline Intelligenzniveau scheint häufig auch nach Erkrankungen oder Verletzungen des Gehirns wesentlich besser erhalten zu sein als das fluide Intelligenzniveau. Daher wird der Test häufig zur Schätzung des prämorbid verbalen Intelligenzniveaus herangezogen. Als Gesamtwert ergibt sich ein Punktwert

zwischen 0 und 37, der über eine Transformationstabelle in ein Standard-IQ-Maß überführt wird.

Da nicht für jeden Probanden oder Patienten sowohl ein MWT-B- als auch ein HAWIE-IQ-Score ermittelt wurde, wurden die Kennwerte in der Kategorie „Gesamt-IQ“ zusammengefasst. Diese Variable gibt dabei zunächst die Ergebnisse des HAWIE-IQ wieder. Nur in Fällen, in denen kein HAWIE-IQ ermittelt wurde, wurden die Zellen dieser Variable mit den Kennwerten des MWT-B aufgefüllt.

2.2.3. Aufmerksamkeitsleistungen

2.2.3.1. c.l.-Test nach Lehrl & Fischer (1997)

Der c.l.-Test prüft die Hirnleistungsfähigkeit mit zwei kurzen Screening-Aufgaben: Beim „Symbole Zählen“ soll der Proband auf einer Tafel möglichst rasch die Häufigkeit einer bestimmten Figur ermitteln, dieser Test erfasst somit die *visuelle Wahrnehmungsgeschwindigkeit*. Beim „A-B-Interferenztest“ wird der Proband aufgefordert, möglichst rasch zwei Zeilen mit den Buchstaben A und B vorzulesen, dabei aber die Buchstaben immer genau umgekehrt zu benennen (B statt A, A statt B, *Interferenzabwehr*).

2.2.3.2. Trail-Making-Test TMT (Form A und B) nach Reitan (1979)

Bei diesem Test muss der Proband möglichst schnell durch das Ziehen von Linien die Zahlen 1 bis 25 (Form A) bzw. abwechselnd Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge verbinden (Form B). Dieser Test erlaubt Aussagen über die Geschwindigkeit des Absuchens und der Sequenzierung von visuellen Vorlagen (Form A, *visuomotorisches Tempo*) und die Fähigkeit zum *Konzeptwechsel* (Form B). Zielvariable dieser Untersuchung ist die erreichte Zeit in Sekunden.

2.2.3.3. d2-Aufmerksamkeitsbelastungstest nach Brickenkamp (2002)

Beim d2-Test handelt es sich um einen Durchstreichtest zur Prüfung der *Aufmerksamkeitsbelastbarkeit*: Der Proband soll unter Zeitdruck bestimmte Zeichen (Buchstabe d mit 2 Strichen) aus einer Reihe anderer Zeichenvariationen

herausstreichen. Zielvariable bei diesem Test ist die Anzahl der korrekt bearbeiteten Zeichen minus der Anzahl der fehlerhaft (Auslasser und Falsch Positive) bearbeiteten Zeichen.

2.2.4. Gedächtnisleistungen

2.2.4.1. Untertest „Zahlennachsprechen“ nach der WMS-R (Härtling, Markowitsch, Neufeld, Calabrese & Deisinger, 2002)

Dieser Test misst verbale Kurzzeitgedächtnisleistungen: Dem Probanden werden Ziffernfolgen zunehmender Länge vorgelesen, die im ersten Testteil vorwärts (*verbale Gedächtnisspanne*), und im zweiten Teil rückwärts wiedergegeben werden sollen (*verbales Arbeitsgedächtnis*). Zielvariable ist die jeweils größte Sequenzlänge, also die größte Anzahl korrekt vorwärts und rückwärts wiedergegebener Ziffern.

2.2.4.2. Blocktapping-Test nach Corsi (1972)

Mit diesem Test wird die Funktionalität des visuellen Kurzzeitgedächtnisses geprüft: Der Untersucher tippt eine zunehmende Anzahl von Würfeln, die auf einem Brett befestigt sind, in einer bestimmter Reihenfolge an. Der Proband soll diese Sequenz nachtippen, im ersten Teil vorwärts, im zweiten Teil rückwärts. Zielvariable ist jeweils die größte Sequenzlänge, also die größte Anzahl korrekt vorwärts (*visuelle Gedächtnisspanne*) und rückwärts (*visuelles Arbeitsgedächtnis*) nachgetippter Blöcke.

2.2.4.3. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) nach Helmstaedter et al. (2001)

Der VLMT prüft das verbale Lernen sowie die verbale Gedächtnisleistung. Die Probanden sollen in 5 Lerndurchgängen eine auditiv dargebotene Wortliste mit insgesamt 15 gebräuchlichen Substantiven erlernen. Die Liste soll erneut abgerufen werden, nachdem eine Störliste von ebenfalls 15 Wörtern nach einfacher Darbietung reproduziert werden musste. Nach 30 Minuten, in denen nicht-verbale Tests durchgeführt werden, wird der Proband überraschend aufgefordert, erneut alle

Wörter abzurufen, an die er sich noch erinnern kann. Direkt im Anschluss daran wird geprüft, wie viele der 15 Zielwörter aus einer gemischten Liste von 50 Wörtern (bestehend aus der ersten Liste, der Störliste und phonematisch oder semantisch ähnlichen Wörtern) korrekt wieder erinnert werden können. Als Leistungsparameter ergeben sich die in den Lerndurchgängen 1 bis 5 insgesamt richtig wiedergegebenen Wörter (*verbaler Erwerb*), der Verlust nach dem halbstündigen Retentionsintervall (*verbaler Abruf*), und die korrekt wieder erkannten minus der fälschlich wieder erkannten Wörter (*verbale Rekognition*). Für den VLMT existieren insgesamt sechs Parallelformen (Versionen A bis F), in der Regel wurde in der ersten Untersuchung Version A, in der Zweituntersuchung Version B usw. durchgeführt.

2.2.4.4. Diagnosticum für Cerebralschädigungen DCS-R, modifiziert nach Weidlich, Lamberti & Hartje (2001)

Bei diesem Test werden dem Probanden in maximal sechs Lerndurchgängen neun Kärtchen mit geometrischen Figuren vorgelegt, die jeweils anschließend aus dem Gedächtnis mit Hilfe von fünf Holzstäbchen reproduziert werden sollen. Eine halbe Stunde nach Testdurchführung wird die Rekognitionsleistung nach Verzögerungsintervall bestimmt. Da bei diesem Test Abbruchkriterien bei klar unterdurchschnittlicher oder überdurchschnittlicher Leistung gelten, so dass eine Auswertung z.B. durch Aufsummierung der Ergebnisse der ersten fünf Lerndurchgänge nicht sinnvoll erschien, wurde als Zielvariable für diesen Test die Lernleistung im letzten Durchgang bestimmt (*bildhafter Erwerb*), des Weiteren die Anzahl der korrekt wieder erkannten minus der fälschlich wieder erkannten Items nach halbstündigem Retentionsintervall (*bildhafte Rekognition*).

2.2.5. Sprachliche Teilleistungen

2.2.5.1. Untertest 6 („Wortflüssigkeit“) aus dem Leistungsprüfsystem LPS nach Horn (1983)

Dieser Test wird zur Bestimmung der *phonematisch-literalen Wortflüssigkeit* eingesetzt: Der Proband soll möglichst viele Wörter aufschreiben, die mit *L*, *P* und schließlich mit *S* beginnen (in der Parallelform für die Buchstaben *F*, *R* und *K*), und hat pro Buchstabe eine Minute Zeit. Zielvariable für diesen Test ist die Gesamtzahl der notierten Wörter.

2.2.5.2. Sematische Fluency nach Spreen & Strauss (1998)

Bei der Prüfung der *semantischen Wortflüssigkeit* soll der Patient innerhalb einer Minute möglichst viele Tiere nennen (Parallelform: Früchte und Gemüse). Der Versuchsleiter notiert die genannten Wörter. Zielvariable für diesen Test ist die Anzahl der genannten Wörter.

2.2.5.3. Token-Test nach Orgass, De Renzi & Vignolo (1982)

Dieser Test wird zur Prüfung des auditiven *Sprachverständnisses* eingesetzt. Vor dem Probanden liegen erst zehn, später 20 Plastikplättchen, die sich in Form (Vierecke, Kreise), Farbe (grün, rot, blau, weiß, gelb) und Größe (groß, klein) unterscheiden. Der Proband soll Aufforderungen, deren sprachliche Komplexität kontinuierlich zunimmt, ausführen (z. B. „Zeigen Sie den roten Kreis“ bis „Nehmen Sie das blaue Viereck, nachdem Sie den gelben Kreis berührt haben“). Abhängige Variable für diesen Test ist die Anzahl der Fehler.

2.2.5.4. Untertest „Benennen“ aus dem Aachener Aphasie Test (Huber, Poeck, Weniger & Willmes (1983)

Dieser Test untersucht die *Wortfindungsleistung*. In den ersten beiden Teilen soll der Proband visuell dargebotene alltägliche Objekte (einfache, z. B. „Besen“ und zusammengesetzte Nomina, z. B. „Hubschrauber“) benennen. Im dritten Teil soll die abgebildete Tätigkeit einer Person mit einem Satz beschrieben werden. (z. B. „Der Junge spielt mit dem Hund.“) Die Antwort des Probanden wird anhand einer vierstufigen Skala (3 Punkte = „keine Störung“ bis 0 Punkte = „keine semantische Ähnlichkeit mit dem Zielwort, keine Reaktion, Automatismus oder Perseveration“) bewertet. Die abhängige Variable für diesen Test ist die Abweichung des erreichten Gesamtpunktwertes vom Maximalwert in einer verkürzten Testversion.

2.2.6. Räumlich-bildhafte Leistungen

2.2.6.1. Untertest 7 („Mentale Rotation“) aus dem Leistungsprüfsystem LPS nach Horn (1983)

In diesem Test zur räumlichen Vorstellungsfähigkeit soll der Proband aus Zeilen mit jeweils fünf gleichartigen Symbolen (Zahlen oder Buchstaben) das einzig spiegelverkehrte Symbol herausfinden und anstreichen. Das Zeitlimit beträgt zwei Minuten, in denen möglichst viele Zeilen bearbeitet werden sollen. Die Zielvariable in diesem Test ist die Anzahl korrekt angestrichener Symbole.

2.2.6.2. Labyrinthtest nach Chapuis (1992)

Beim Labyrinthtest handelt es sich um ein Papier-Bleistift-Verfahren, bei dem der Proband in drei Labyrinthen ansteigender Komplexität möglichst schnell den einzig richtigen Weg von der Mitte des Labyrinths zum Ausgang finden soll. Gleichzeitig sollen „Sackgassen“ vermieden werden. Geprüft wird in dieser Aufgabe die Leistung im vorausschauenden Denken (sog. "Situationsintelligenz") im Sinne eines geplanten Vorgehens bzw. einer antizipatorischen Anpassung von Wahrnehmung und Handlung. Arbeitstempo in Sekunden und Sorgfalt (Fehlerpunkte) werden getrennt ausgewertet und bilden die Zielvariablen für diesen Test zur *visuellen Antizipation*.

2.2.7. EpiTrack[®] (Lutz & Helmstaedter, 2005)

Der EpiTrack[®] ist ein in der neuropsychologischen Abteilung der Klinik für Epileptologie Bonn entwickeltes „veränderungssensitives kognitives Screening zur Qualitäts- und Outcomekontrolle der Epilepsiebehandlung“ und erfasst in ca. 15 Minuten effektiver Testzeit über insgesamt sechs Untertests (Trail-Making-Tests A und B, Testteil „Interferenz“ des c.i-Tests, Zahlenspanne rückwärts, phonematische Wortflüssigkeit und dem ersten Teil des Labyrinth-Tests) attentional-exekutive Leistungen. Über Cut-off-Werte eines transformierten Summen-Scores für Ergebnisse einmaliger und wiederholter Untersuchungen können Aussagen über das Vorliegen kognitiver Beeinträchtigung und signifikant veränderter Testleistung getroffen werden. Der EpiTrack[®]-Score ist dabei sensitiv für die monatliche Anzahl

komplex-fokaler Anfälle sowie die Anzahl eingenommener AED und vermag negative kognitive Effekte von VPA und TPM abzubilden.

2.2.8. Klinisch-psychologische Diagnostik

2.2.8.1. Beck-Depressions-Inventar BDI nach Hautzinger, Worall & Keller (1995)

Die deutsche Version des BDI dient der Erfassung einer klinisch relevanten depressiven Verstimmung. Es werden dem Probanden für die insgesamt 21 zu erfassenden Dimensionen verschiedene Aussagen schriftlich vorgelegt, die sich im Grad der Depressivität unterscheiden. Der Proband soll diejenigen Aussagen auswählen, die in Bezug die vergangenen vier Wochen am ehesten auf ihn zutrafen. Dabei können mehrere Aussagen pro Dimension angekreuzt werden. Punktwerte ab elf verweisen auf eine milde Form der Depression, ab einem Score von 18 kann das Ergebnis als Hinweis auf eine behandlungsbedürftige depressive Störung verstanden werden. Die abhängige Variable in diesem Test ist der Gesamtscore.

2.2.8.3. Kurzfragebogen zur Erfassung der *Lebensqualität* bei Epilepsie (QOLIE-10) von Cramer, Perrine, Devinsky & Meador (1996)

Die deutsche Übersetzung dieses Kurzfragebogen erfasst subjektive Beeinträchtigungen in verschiedene Funktionsbereichen, die im Rahmen einer epileptischen Erkrankung betroffen sein können (z.B. Mobilität, Nebenwirkungen von Medikamenten, Sozialleben). Der Patient soll anhand einer fünfstufigen Skala beurteilen, wie sehr er sich im letzten Monat durch seine Erkrankung in den verschiedenen Bereichen beeinträchtigt gefühlt hat. Das abhängige Maß für diesen Test ist wiederum der Gesamtscore.

3. Studien

3.1. Studie 1: Kognitives Profil von TPM

3.1.1 Fragestellung

Aus der Literatur und dem klinischen Eindruck nach ergeben sich deutliche Hinweise, dass das Medikament TPM im Gegensatz zu den meisten anderen antiepileptisch wirksamen Medikamenten der älteren und neueren Generation nicht allgemein zentralnervös dämpfend wirkt und somit einen generellen und mehr oder weniger alle kognitiven Teilleistungen betreffenden negativen Effekt ausübt, sondern differentiell bestimmte eher frontal assoziierte Funktionen (Wortflüssigkeit, KZG) beeinträchtigt. Andere Teilleistungen (Gedächtnisabruf, psychomotorische Grundgeschwindigkeit) hingegen erscheinen unter TPM eher unbeeinträchtigt. In der vorliegenden Arbeit sollte daher zunächst der Frage nachgegangen werden, welche Teilleistungen innerhalb einer breiter angelegten Testbatterie sensitiv für den Einfluss von TPM erscheinen, und ob sich die Hypothese eines frontallhirnbetonten Defizitpatterns unter TPM verifizieren lässt. Diese Teilfragestellung stellt eine Erweiterung bereits veröffentlichter Daten dar (Kockelmann et al., 2004) und soll die Ergebnisse dieser Studie replizieren und auf eine breitere Datenbasis stellen.

3.1.2. Methode

Bei der Identifikation des kognitiven Profils von TPM wurde wie folgt vorgegangen: Zunächst wurde die Anzahl von Patienten bestimmt, die zu einem späteren Zeitpunkt im Verlauf ihrer Behandlung TPM eidosiert bekamen, zum ersten Testzeitpunkt jedoch noch ohne TPM untersucht worden waren. Gleichzeitig sollten die Patienten aber mit mindestens einem anderen AED behandelt worden sein, diese Gruppe sollte als Kontrollgruppe dienen. Insgesamt erfüllten 159 Patienten die Bedingung. Im Folgenden wurden 159 Patienten, die zum ersten Testzeitpunkt bereits unter TPM untersucht worden waren, nach Anzahl der antiepileptischen Medikamente und Alter zum Testzeitpunkt gematcht. Das Verbleiben in der Gruppe bestehend aus Patienten mit aktueller oder späterer TPM-Medikation sollte gewährleisten, dass bezüglich der zu untersuchenden kognitiven Funktionen nicht von vorne herein Unterschiede zwischen den Gruppen bestanden, die etwa auf unterschiedliche Ätiologien zurückzuführen wären. Wie in Kap. 1.4.1

dargestellt sind nicht alle Antiepileptika gleich gut zur Behandlung aller Epilepsieformen geeignet. Die Anteile mit einem Medikament behandelte symptomatischer und idiopathischer Epilepsien variieren beispielsweise erheblich. Außerdem können sich andere AED wiederum spezifisch auf Teilleistungsbereiche wie den Gedächtnisabruf auswirken (vgl. Kapitel 1.4.1.2, Studie von Jokeit et al., 2005 zu Effekten hoch dosierter PB-, PHT und CBZ-Therapie), was die Identifikation eines kognitiven Profils unter Umständen konterkariert hätte. Im Falle eines Vergleichs mit Patienten unter LTG hätte der über den Effekt verbesserter Anfallskontrolle hinaus gehende intrinsisch positive Effekt des Medikaments auf die Stimmung und somit sekundär fraglich auch auf die kognitive Leistungsfähigkeit einen konfundierenden Einfluss nehmen können. Durch den ausschließlichen Einschluss von Erstuntersuchungen sollten Übungseffekte ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der beiden Gruppen bezüglich der in Kapitel 2.2. dargestellten abhängigen neuropsychologischen Variablen wurden mittels t-Tests für unabhängige Stichproben auf Unterschiedlichkeit geprüft. Tab. 1 gibt die wichtigsten soziodemographischen und erkrankungsrelevanten Variablen der beiden Gruppen wieder.

Tabelle 1: *Gruppencharakteristika der Patientengruppen mit und ohne TPM (n=159)*

Gruppenvariablen zum Zeitpunkt der Testung	mit TPM (n=159)	ohne TPM (n=159)
Alter (Jahre, M / SD) ^a	27.99 / 14.24	28.98/ 14.19
IQ (M / SD) ^a	97.36 / 16.44	98.30 / 12.90
Geschlecht (m / w) ^b	78 / 81	78 / 81
Bildung ^b		
Schüler	28	32
Sonderschule	5	8
kein Schulabschluss	10	6
Hauptschule	39	40
Mittlere Reife	27	38
Abitur	28	13
Studium	3	6
Keine Angaben	19	16

Händigkeit^b		
Rechts / Links / Ambidexter	129 / 11 / 11	122 / 17 / 14
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre, M / SD)^a		
	11.27 / 11.56	11.64 / 11.51
Dauer der Epilepsie (Monate, M / SD)^a		
	192.47 / 132.92	209.06 / 150.63
Ätiologie^{*, b}		
Symptomatisch	91	108
Kryptogen	34	33
Andere (Idiopathisch / Dissoziativ)	11	8
Ort der Läsion (MRT bei symptomat.)^b		
Frontal	11	14
Temporal	56	60
Andere	25	30
Seite der Läsion (MRT bei symptomat.)^b		
Rechts	37	41
Links	46	52
Bilateral	9	12
Anfallsfrequenz zum ersten Testzeitpunkt^a		
Einfach partielle Anfälle	242.05 / 1149.58.56	84.45 / 259.99
Komplex partielle Anfälle	19.18 / 59.50	38.02 / 115.95
Generalisierte Anfälle	1.21 / 2.54	2.61 / 7.88
Anzahl AED (M / SD)^a		
	2.33 / 0.80	2.25 / 0.88
TPM-Tagesdosis (mg/d, M / SD)		
	281.12 / 179.26	- / -

* Fälle ohne klare Angaben wurden ausgeschlossen

^a t-Test für unabhängige Stichproben: n.s.

^b Chi-Quadrat-Test: n.s.

Die beiden Gruppen zeigen sich bezüglich der wichtigsten soziodemographischen und erkrankungsrelevanten Variablen vergleichbar.

3.1.3. Ergebnisse

Tab. 2 gibt die Ergebnisse der t-Tests für unabhängige Stichproben zu Gruppenunterschieden in den untersuchten Teilleistungsbereichen wieder.

Tabelle 2: *Ergebnisse der t-Tests für unabhängige Stichproben für Teilleistungsunterschiede zwischen den Gruppen von Patienten mit Erstuntersuchungen mit und ohne TPM (n = 159)*

Teilleistung	n (mit / ohne)	T	df	Sig. (2-seitig)
Visuelle Wahrnehmungsgeschwindigkeit	(128 / 69)	-2.010	97.744	.047
Interferenzabwehr	(86 / 137)	-.006	221	.995
Visuomotorische Geschwindigkeit	(98 / 35)	-1.303	131	.195
Konzeptwechsel	(91 / 32)	-.920	121	.359
Aufmerksamkeitsbelastbarkeit	(37 / 91)	-.370	126	.712
Verbale Gedächtnisspanne	(130 / 150)	4.798	278	.000
Verbales Arbeitsgedächtnis	(130 / 146)	2.689	274	.008
Visuelle Gedächtnisspanne	(126 / 147)	4.292	271	.000
Visuelles Arbeitsgedächtnis	(56 / 120)	3.583	174	.000
Verbaler Erwerb	(76 / 145)	2.913	219	.004
Verbaler Abruf	(73 / 144)	.096	215	.924
Verbale Rekognition	(71 / 142)	-1.474	211	.142
Bildhafter Erwerb	(71 / 136)	2.155	205	.032
Bildhafte Rekognition	(66 / 123)	2.443	187	.015
Mentale Rotation	(26 / 58)	1.799	82	.076
Visuokonstruktion	(25 / 68)	1.796	91	.076
Visuelle Antizipation (Fehler)	(50 / 84)	-2.458	89.581	.016
Visuelle Antizipation (Zeit)	(50 / 84)	-1.033	83.705	.304
Phonematische Wortflüssigkeit	(120 / 130)	4.304	248	.000
Semantische Wortflüssigkeit	(41 / 38)	-1.899	77	.061
Sprachverständnis	(32 / 104)	-1.665	134	.098
Wortfindung	(26 / 67)	-.084	91	.933
Depression	(32 / 34)	1.662	64	.101
Lebensqualität	(18 / 14)	.879	30	.386

Nach Bonferroni-Korrektur zum Signifikanzniveau von $p \leq .002$ ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen in der *verbalen Gedächtnisspanne*,

der *visuellen Gedächtnisspanne*, der *visuellen Arbeitsgedächtnisleistung* und der *phonematischen Wortflüssigkeit*. In der Tendenz ($p \leq .05$) zeigen sich Unterschiede in der *visuellen Wahrnehmungsgeschwindigkeit*, der *verbalen Arbeitsgedächtnisleistung*, der *verbalen Erwerbsleistung*, der *bildhaften Erwerbs- und Rekognitionsleistung* sowie einem Parameter der *visuellen Antizipationsleistung (Fehler)*. Kaum unterschiedlich erscheinen die Testleistungen in der *Interferenzabwehr*, der *Aufmerksamkeitsbelastbarkeit*, dem *verbalen Abruf* sowie der *Wortfindung*.

Zur Darstellung des Profils kognitiver Teilleistungsstörungen unter TPM und Bestimmung TPM-sensitiver Testverfahren wurde der Vergleich von Effektstärken herangezogen (vgl. Maier-Riehle & Zwingmann, 2000). Diese Analyse erscheint relativ robust gegenüber unterschiedlichen Gruppengrößen und erlaubt durch Ausgabe eines Kennwertes gleichzeitig die Bildung einer Rangfolge nach Größe der Unterschiede. Die Effektstärken sollten weiterhin in die Analyse der Prävalenzrate von Leistungsbeeinträchtigungen eingehen (Studie 2). Die Effektstärkenunterschiede ergaben sich aus dem Rohwertvergleich der oben dargestellten Teilleistungsbereiche zwischen den beiden Gruppen mit und ohne TPM. Die Berechnung der Effektstärke erfolgte nach der Formel

$$d_{\text{pool}} = [M(\text{ON}) - M(\text{OFF})] / SD, \text{ wobei } SD = SD_{\text{pool}}$$

(vgl. Bortz & Döring, 1995, S.569). Die Korrelation der Ergebnisse geschätzt nach SD_{pool} (hier geht in die Berechnung der Effektstärke die gepoolte Standardabweichung der Gruppen mit und ohne TPM ein) oder SD_{KG} (hier orientiert sich diese Berechnung nur an den Standardabweichungen der Kontrollgruppe OFF) wurde überprüft und betrug im vorliegenden Fall $\sim .98$. In Tab. 3 sind deskriptive Ergebnisse und Effektstärken aus dem Gruppenvergleich für die untersuchten Teilleistungen in absteigender Reihenfolge der Effektstärke abgebildet.

Tabelle 3: *Deskriptive Ergebnisse und Effektstärken von Tests verschiedener Teilleistungsbereiche aus dem Vergleich von Testungen von Patienten mit und ohne TPM (n = 159)*

Teilleistung	n (mit / ohne)	M (ON)	M (OFF)	SD (ON)	SD (OFF)	D_{pool}	
Verbale Gedächtnisspanne	(130 / 150)	4.61	5.29	1.19	1.18	-.58	
Visuelles Arbeitsgedächtnis	(56 / 120)	3.84	4.54	1.39	1.12	-.56	
Phonematische Wortflüssigkeit	(120 / 130)	18.22	23.12	8.70	9.25	-.55	
Visuelle Gedächtnisspanne	(126 / 147)	4.33	4.98	1.28	1.20	-.52	
Visuelle Antizip. (Fehler)	(50 / 84)	15.54	11.31	10.21	8.59	-.45	
Mentale Rotation	(26 / 58)	12.35	15.14	5.43	7.02	-.45	
Visuokonstruktion	(25 / 68)	19.12	22.68	8.46	8.47	-.42	
Verbaler Erwerb	(76 / 145)	39.28	44.01	12.69	10.78	-.40	
Bildhafte Rekognition	(66 / 123)	3.95	5.15	3.35	3.15	-.37	
Verbales Arbeitsgedächtnis	(130 / 146)	3.54	3.88	.97	1.11	-.33	
Visuelle Wahrnehmungsgeschw.	(69 / 128)	24.70	21.14	13.34	8.39	-.33	
Bildhafter Erwerb	(71 / 136)	3.59	4.51	2.96	2.87	-.32	
Sprachverständnis	(32 / 104)	5.97	4.14	6.87	4.90	-.31	
Visuomotorische Geschwindigkeit	(98 / 35)	45.73	38.31	31.94	17.59	-.30	
Konzeptwechsel	(91 / 32)	129.21	108.47	114.79	93.33	-.20	
Visuelle Antizip. (Zeit)	(50 / 84)	433.88	385.07	286.92	221.48	-.19	
Wortfindung	(26 / 67)	2.81	2.72	3.07	5.19	-.02	
Interferenzabwehr	(86 / 137)	28.03	28.02	16.31	15.57	.00	
Verbaler Abruf	(73 / 144)	2.37	2.40	2.57	2.31	.01	
Aufmerksamkeitsbelastbarkeit	(37 / 91)	338.70	330.96	109.76	106.43	.07	
Verbale Rekognition	(71 / 142)	11.07	10.08	4.19	4.80	.22	
Lebensqualität	(18 / 14)	35.11	38.29	10.92	8.99	.32	
Depression	(32 / 34)	10.97	14.41	8.14	8.66	.41	
Semantische Wortflüssigkeit	(41 / 38)	14.66	11.97	6.47	6.07	.43	

Analog zu den Ergebnissen der t-Tests für unabhängige Stichproben belegt auch der Effektstärkenvergleich die deutlichsten Unterschiede zwischen den Gruppen in Maßen des *Kurzzeitgedächtnisses* (verbal und non-verbal), der *phonematischen Wortflüssigkeit* und der *visuellen Antizipation (Fehler)*. Auch für Aufgaben mit visuell-räumlicher Komponente (*mentale Rotation, Visuokonstruktion*) ergeben sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen ($d \leq 0.4$). Bezogen auf mittelfristige Gedächtnisleistungen zeigt sich nur die *verbale Erwerbsleistung*, nicht aber die *Abruf- oder Rekognitionsleistung* beeinträchtigt. Unter TPM grenzwertig gemindert erscheinen das *bildhafte Gedächtnis*, das *Sprachverständnis* sowie vier *geschwindigkeitsbezogene Aufgaben*. Keine Unterschiede zwischen den Gruppen ergeben sich für die *Wortfindung*, die *Interferenzabwehr* und die *Aufmerksamkeitsbelastbarkeit*. Tendenziell besser / weniger beeinträchtigt erscheint die Gruppe mit TPM in der *semantischen Wortflüssigkeit* sowie Verhaltensinventaren zu *Lebensqualität* und *Depression*.

3.1.4. Diskussion

Die meisten sowohl der älteren wie auch der neueren AED wirken sich als zentralnervös wirksame Substanzen allgemein dämpfend auf die kognitive Leistungsfähigkeit aus. Dabei erscheinen kognitive Teilleistungen wie Aufmerksamkeitsparameter, Reaktionszeiten und KZG-Maße oftmals ebenso betroffen wie mittelfristige Gedächtnisleistungen, sprachliche und visuell-räumliche Teilleistungen. In der Regel weisen AED der neueren Generation im Vergleich zu AED der älteren Generation ein günstigeres kognitives Nebenwirkungsprofil auf (Kwan & Brodie, 2001; Meador et al., 2001).

In der vorliegenden Arbeit sollte für das AED der neueren Generation TPM überprüft werden, ob sich das Medikament negativ und gleichmäßig auf kognitive Teilleistungsbereiche auswirkt, oder ob sich für TPM ein spezielles Profil von Teilleistungsdefiziten ergibt. Befunde aus der Literatur legten ein solches differentielles Muster mit Betonung von Defiziten in frontal assoziierten Parametern nahe (Lee et al., 2003; Kockelmann et al., 2004).

Die Analyse von Gruppenunterschieden zwischen $n=159$ testnaiven Patienten mit aktueller TPM-Medikation und einer nach Alter und Anzahl antiepileptischer Medikamente gematchten Kontrollgruppe ohne TPM ergab hypothesenkonform bei

Patienten mit TPM betonte Minderleistungen in Aufgaben zum *Kurzzeitgedächtnis* (verbal und non-verbal) sowie der *phonematischen Wortflüssigkeit*. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit der Mehrzahl der zum Thema TPM und Kognition veröffentlichten Studien, die Einschränkungen in diesen Funktionen als prototypisch für einen negativen Einfluss von TPM beschreiben (Thompson et al., 2000; Lee et al., 2003; Kockelmann et al., 2004).

Darüber hinausgehend verweisen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit auch auf Defizite unter TPM in Aufgaben, die nicht unmittelbar frontale Funktionen abbilden, bei denen aber eine Vermittlung der Leistung über die Funktionalität frontaler Netzwerke angenommen werden kann. Als beispielhaft hierfür kann die *mentalen Rotation* gelten, für die sich im Effektstärkenvergleich ein ebenfalls deutlicher negativer Effekt von TPM nachweisen ließ. Aufgaben zur mentalen Rotation aktivieren zwar primär parietale Areale (vgl. Cohen et al., 1996), und ausgestanzte Defizite in dieser Teilleistung werden in der neuropsychologischen Lokalisationsdiagnostik am ehesten im Sinne parietaler Dysfunktion gedeutet. Gleichzeitig beinhaltet diese Aufgabe eine Arbeitsgedächtniskomponente, da Objekte „im Geiste“ gedreht und mit anderen Objekten verglichen werden müssen. Eine fMRT-Studie von Schendan & Stern (2007) weist unter anderem für diese Aufgabe die Beteiligung präfrontaler Kortexareale nach, die an Prozessen der Aufmerksamkeit, des Arbeitsgedächtnisses und der kognitiven Kontrolle beteiligt und deshalb kritisch für die Bewältigung mentaler Rotations-Aufgaben seien.

Lee et al. (2003), die ein insgesamt breiteres Spektrum kognitiver Defizite unter TPM nahe legen, beschreiben neben den bekannten Defiziten und analog zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit negative Effekte von TPM auch auf *Visuokonstruktion* und *mittelfristige visuelle Gedächtnisparameter*, die sie als Folge unter TPM gestörter visuoperzeptiver Verarbeitung interpretieren. Insgesamt konstatieren die Autoren keine globale Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit unter TPM, sondern ein differentielles Muster von Teilleistungsstörungen, wobei sich TPM negativer auf Aufgaben auswirke, bei denen „*Informationen im Arbeitsgedächtnis behalten und manipuliert werden müssen*“ (Lee et al., 2003, S.345). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen diese Hypothese. Nach Datenlage übt TPM keineswegs einen generell negativen Einfluss weder auf Sprach-, Aufmerksamkeits-, noch Gedächtnisfunktionen aus. Sowohl im sprachlichen Bereich (*Wortfindung*), im Aufmerksamkeitsbereich (*Aufmerksamkeitsbelastbarkeit*,

Interferenzabwehr) und im Gedächtnisbereich (*verbaler Abruf, verbale Rekognition*) finden sich Teilleistungen, die gegenüber dem Einfluss von TPM robust erscheinen und so ein vergleichsweise prägnantes Profil von Teilleistungsstörungen und nicht beeinträchtigten Leistungen unter TPM definieren.

Die Verbalgedächtnisfunktion ist in diesem Zusammenhang eine genauere Betrachtung wert. Während in der Literatur bezüglich eines negativen Einflusses von TPM auf Prozesse des kurzfristigen Behaltens im Sekundenbereich weitgehend Einigkeit besteht, gehen die Ansichten darüber, ob und wie sich TPM auf verschiedene Aspekte der mittelfristigen Gedächtnisbildung und -konsolidierung auswirkt, weiter auseinander: Es existieren Studien, die negative Auswirkungen von TPM auf mittelfristige Gedächtnisleistungen eher verneinen (Lee et al., 2003; Kockelmann et al., 2004; Fritz et al., 2005), genauso Studien, die einen negativen Effekt auf das unmittelbare Erinnern und die Rekognition, nicht aber auf die Abrufleistung belegen (Aldenkamp et al., 2000). Eine Studie von Thompson et al. (2000) verweist auf eine unter TPM signifikant beeinträchtigte Erwerbs- und Abrufleistung für verbales Material, während wiederum andere Ergebnisse signifikante Beeinträchtigungen betont für Parameter des *Erwerbs* und weniger des Abrufs nahe legen (Huppertz et al., 2001; Salinsky et al., 2005).

Verbalgedächtnistests wie der VLMT sind meist derart aufgebaut, dass bei der Auswertung verschiedene Aspekte der Verbalgedächtnisleistung betrachtet werden können. Der VLMT, über den auch in der vorliegenden Arbeit die Verbalgedächtnisfunktion abgebildet wurde, erfasst laut Handbuch „zwei, wenn nicht drei Teilleistungen des deklarativen Verbalgedächtnisses“ (Helmstaedter et al., 2001, S. 38). Die Erwerbsphase (englisch: *immediate recall*) repräsentiert dabei Kurzzeitaspekte des Gedächtnisses im Sinne der Datenakquisition oder des Arbeitsspeichers. Davon zu unterscheiden ist der „verzögerte Abruf“ (englisch: *delayed recall*), in der der Verlust von Information nach einem fixen Zeitintervall (beim VLMT 30 Minuten) erfasst wird. Diese Leistung spiegelt die Langzeitkomponente der Gedächtnisbildung im Sinne der Langzeitkonsolidierung wider. Eine weitere Auswertungsentität stellt die Rekognitionsleistung dar, die bei Minderleistung mit Problemen im Bereich des Quellendgedächtnisses in Zusammenhang gebracht werden kann, in ihrer Ausprägung jedoch stark mit den Leistungen in den beiden anderen Bereichen variiert. Prägnante und ausgestanzte Defizite im verzögerten Abruf weisen lokalisationsdiagnostisch am ehesten auf links-

temporomesiale Dysfunktion hin, während Defizite in Erwerb (flache und instabile Lernkurve) bei vergleichsweise erhaltenem Abruf eher mit extratemporaler und vielfach frontaler Dysfunktion einhergehen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen im Widerspruch zur Vorarbeit (Kockelmann et al., 2004), in der sich im Gruppenvergleich bei n=42 Patienten keine Hinweise auf negative Effekte von TPM auf VLMT-Parameter ergeben hatten, einen signifikant negativen Einfluss von TPM auf die Verbalgedächtnisleistung. Dabei erscheint jedoch lediglich die *Erwerbsleistung*, nicht aber der *Abruf* oder die *Rekognition* verbaler Inhalte betroffen. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den Ergebnissen von Huppertz et al. (2001) und Salinsky et al., (2005) und ließe sich wie oben dargestellt unter Berücksichtigung lokalisationsdiagnostischer Kriterien im Sinne eines eher frontal als temporal betonten Funktionsdefizits interpretieren. Als typisch für einen möglichen Effekt von TPM auf die Verbalgedächtnisleistung und möglicherweise erklärend für einen Teil der Uneinigkeit in der Literatur bezüglich dieser Funktion kann eine im Artikel von Huppertz et al. (2001) dargestellte Kasuistik eines Patienten verstanden werden, welcher unter Behandlung mit 350 mg/d TPM eine deutliche Minderung der verbalen Erwerbsleistung aufwies. Auch die Abrufleistung erschien formal gestört. Der Befund einer Minderung der Abrufleistung ergab sich in diesem Fall jedoch nur im Absolutvergleich produzierter Wörter nach halbstündigem Retentionsintervall. Bei Vergleich der relativen Abrufleistung unter Berücksichtigung der im letzten Erwerbsdurchgang erlernten Anzahl von Wörtern und somit der um das Ausgangsniveau korrigierten Leistung (auf diese Weise wurde auch in der vorliegenden Arbeit die Abrufleistung bestimmt) zeigte sich diese nicht deutlich unterschiedlich von der in der Untersuchung ohne TPM erbrachten Leistung. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass bei der Beurteilung des verbalen Abrufs stets das Ausgangsniveau berücksichtigt werden sollte, um die Funktionen Erwerb und Abruf trennen zu können. Die von Thompson et al. (2000) beschriebenen Defizite im verbalen Abruf unter TPM bilden ebenfalls eher einen sekundären Effekt einer bereits deutlich verminderten Erwerbsleistung ab, da in dieser Studie keine relativen sondern absolute Abrufwerte unmittelbar nach dem Erlernen einer Distraktionsliste berichtet wurden.

In einer Studie von Alexander, Stuss & Fansabedian (2003) versuchten die Autoren, Patienten mit frontalen Läsionen unterschiedlicher Lokalisation unterschiedliche Defizitmuster der Verbalgedächtnisleistung (CVLT, Delis et al.,

1987) zuzuordnen. Defizite in Erwerb und Abruf verbalen Gedächtnismaterials zeigten sich dabei nur bei Patienten mit links frontalen posterior dorso-lateralen und posterior medialen Läsionen, wohingegen Patienten mit fronto-polaren Läsionen nur vergleichsweise leichtgradige Erwerbsstörungen im Sinne eines Desorganisationsphänomens zeigten. Es ließe sich spekulieren, dass die verminderte Erwerbsleistung bei Patienten unter TPM möglicherweise ebenfalls infolge fronto-polar betonter Dysfunktion entsteht und die hirnanatomische Lokalisation und der Ursprung des Funktionsdefizits so noch weiter zu spezifizieren wäre. Als hinweisgebend für eine überproportionale Beeinträchtigung frontaler Areale unter TPM können ebenfalls die Pharmako-fMRT-Befunde von Jansen et al. (2005) verstanden werden. In dieser Studie konnte bei n=5 Patienten mit Epilepsie unter TPM eine Minderaktivierung präfrontaler Kortexareale nachgewiesen werden, die mit expressiver Sprachfunktion assoziiert sind. Gleichzeitig erschienen die Patienten auch in neuropsychologischen Sprachparametern beeinträchtigt. Die relative „Einzigartigkeit“ des Nebenwirkungsprofils von TPM bezieht sich, wie neuere elektrophysiologische Studien belegen, keineswegs einzig auf die Abbildung kognitiver Defizite durch neuropsychologische Testverfahren. Die EEG-basierte Studie von Salinsky et al. (2007) konnte für TPM ein bislang unbekanntes „neurotoxisches Profil“ mit moderaten bis größeren negativen Effekten auf die Kognition ohne signifikante Verlangsamung der EEG-Hintergrund-Aktivität oder Veränderungen in der Wachheit der Patienten nachweisen. Dieses Ergebnis widerspricht den bisherigen Erfahrungen mit älteren wie modernen AED, bei denen in der Regel Verlangsamungen in okzipital abgeleiteten EEG-Potentialen mit kognitiver Verschlechterung korreliert sind.

Wie bereits angedeutet definiert sich die Besonderheit des neuropsychologischen Profils von TPM nicht allein über die betroffenen, sondern auch über die nicht betroffenen Teilleistungen. Die Befunde unter TPM unbeeinträchtigter verbaler Abruf- und Rekognitionsleistungen, unbeeinträchtigter Wortfindung und einer im Gruppenvergleich bei Patienten mit TPM sogar relativ besserer semantischen Wortflüssigkeit könnten als indirekter Hinweis darauf gewertet werden, dass sich TPM hirnlokal spezifisch negativ auswirkt und temporale Funktionen von dieser Beeinträchtigung unberührt bleiben. Die genannten Teilleistungen hängen allesamt kritisch von der Integrität des (linken)

Temporallappens ab (Helmstaedter, Grunwald, Lehnertz, Gleissner & Elger, 1997; Seidenberg, Geary & Hermann, 2005; Pihlajamäki et al., 2000).

Bezogen auf Stimmungsvariablen zeigen sich bezüglich der erfassten Bereiche *Depression* und *Lebensqualität* keine negativen Effekte von TPM. Im Gegenteil, der Effektstärkevergleich verweist (bei allerdings begrenzter Patientenzahl von n=32 vs. n=34 für den Depressionsfragebogen und n=18 vs. 14 für den Lebensqualitätsfragebogen) auf tendenziell bessere Stimmung und Lebensqualität bei Patienten mit TPM. Dieses Ergebnis ist nicht unerwartet. Die Literatur ist abgesehen von Einzelfallberichten bezüglich TPM im Vergleich etwa zu LEV (vgl. Dinkelacker, Dietl, Widman, Lengler & Elger, 2003) arm an Hinweisen auf neuropsychiatrische Effekte (Arnone, 2005). Dem klinischen Eindruck nach erscheinen viele Patienten unter TPM eher indolent, sowohl bezogen auf die neuropsychologisch fassbaren Defizite (die Patienten klagen eher selten über kognitive Einschränkungen) als auch bezogen auf die Erkrankung selber. Auf diese Zusammenhänge wird gesondert in Studie 5 eingegangen.

Es bleibt festzuhalten, dass die Ergebnisse in weitgehendem Einklang mit der Literatur einen negativen aber gleichwohl differentiellen Einfluss von TPM auf die Hirnleistung belegen. Als prototypische Indikatoren TPM-induzierter kognitiver Dysfunktion stellen sich *phonematische Wortflüssigkeit* und Maße des *verbalen und nonverbalen KZG* dar. Am treffendsten ließe sich das neuropsychologische Profil von TPM durch die Beschreibung „Defizite im kurzfristigen Behalten, visuoperzeptiven Parametern und expressiver Sprachfunktion bei erhaltener psychomotorischer Grundgeschwindigkeit“ charakterisieren. Dieses Profil ließe sich bereits durch den Einsatz wenig aufwendiger Verfahren wie dem EpiTrack® (Lutz & Helmstaedter, 2005) identifizieren.

Die Frage nach der Ursache für die relative Einzigartigkeit sowohl des neuropsychologischen wie auch des neurophysiologischen Profils von TPM ist nach aktuellem Wissenstand nur schwerlich beantwortbar. Jansen et al. (2005) formulierten in ihrer Arbeit die Hypothese, dass eine unter TPM erhöhte GABAerge Hemmung aufgrund einer relativen Kumulation GABAerger Synapsen im frontalen Kortex als ursächlich für einen fokalen Defizitbefund angesehen werden könne. Angesichts der komplexen und noch nicht zur Gänze verstandenen Breitbandwirkung von TPM (vgl. Kap. 1.5.1.) erscheint diese Hypothese jedoch etwas wenig differenziert. Neue bildgebende Verfahren wie das Pharmako-fMRT, in denen

Unterschiede in der Funktionalität eher betroffener frontaler und weniger betroffener temporaler Hirnregionen vor und nach Absetzen von TPM betrachtet werden könnten, wie auch die Zusammenführung von Befunden aus verschiedenen Bereichen von Neuropsychologie und Neurophysiologie nach dem Beispiel von Salinsky et al. (2007) könnten für die Zukunft viel versprechende Ansatzpunkte für eine verbesserte Ursachenzuschreibung kognitiver Defizite unter TPM-Therapie bieten.

3.2. Studie 2: Prävalenz kognitiver Leistungsverbesserung nach Abdosierung von TPM

3.2.1. Fragestellung

Zur Prävalenz kognitiver Defizite unter TPM bestehen in der Literatur stark unterschiedliche Angaben, die unter anderem als abhängig von der Erfassungsmethode (subjektiv vs. objektiv, anamnestische Befragung vs. strukturiertes Interview) erscheinen. Anhand längsschnittlicher Daten aus Wiederholungstestungen bei mehrfach untersuchten Patienten mit und ohne TPM soll der Frage nachgegangen werden, wie häufig im untersuchten Kollektiv auf die Einnahme von TPM rückführbare kognitive Defizite auftreten. Die Beurteilung signifikant veränderter Leistung unter TPM soll dabei über Veränderungen in einem für kognitive Störungen unter TPM sensitiven Maß erfolgen.

Über die Verlaufsbeurteilung nachvollziehbar traten gemäß einer ersten orientierenden Analyse im Jahr 2005 bei 54% der Patienten kognitive Störungen unter TPM auf, bei weiteren 16% waren kognitive Störungen zu vermuten (Patienten ohne Re-Testung, aber mit typischem „TPM-Profil“). Bei 30% waren nach Expertenurteil testpsychologisch keine Nebenwirkungen nachweisbar. Weitere Daten aus unserem Hause verweisen auf eine ähnlich hohe Prävalenz kognitiver Dysfunktion in attentional-exekutiven Leistungen unter TPM: Fritz, Elger & Helmstaedter (2005) konnten in einem prospektiven Design nach dreimonatiger Einnahme bei 60% mit TPM behandelter Patienten eine signifikante Verschlechterung im EpiTrack[®]-Score nachweisen gegenüber nur 16% Prävalenz bei mit LEV behandelten Patienten. Diese Teilfragestellung stellt ebenfalls eine Erweiterung bereits veröffentlichter Daten dar (Kockelmann et al., 2003 bei n=20) und soll die Ergebnisse dieser Absetz-Studie anhand eines bedeutend größeren Patientenkollektivs verifizieren. Gerade bei der Beurteilung der Prävalenzraten soll noch einmal betont werden, dass die Ergebnisse aufgrund von Besonderheiten der untersuchten Patientengruppe (Einflüsse der Erkrankung selbst, Wechselwirkungen mit anderen AED in Polytherapie) nicht ohne weiteres auf andere Patientengruppen (etwa Patienten mit Migräne, Patienten mit Epilepsie in TPM-Monotherapie) übertragbar sind.

3.2.2. Methode

Zur Bestimmung der Prävalenz kognitiver Defizite unter TPM erschien es sinnvoll, sich in der Analyse auf Patienten zu beschränken, für die aus Wiederholungstestungen mit und ohne TPM Verlaufsdaten vorlagen. Es stellte sich die Frage, inwieweit das vorliegende Datenmaterial sinnvoll zusammengefasst werden könne. Nicht alle Patienten waren zu allen Zeitpunkten mit denselben Tests untersucht worden. Zur Abschätzung von Medikamenteneffekten bei Patienten mit Epilepsie existiert das in unserem Hause entwickelte veränderungssensitive Kurzscreening EpiTrack[®], das u. a. auch sensitiv für die Einnahme von TPM erscheint (Lutz & Helmstaedter, 2005). Die Datenexploration ergab, dass von allen in die Studie eingeschlossenen Patienten nur bei n=111 einzelnen Untersuchungen alle Untertests des EpiTrack[®] durchgeführt worden waren und somit ein EpiTrack[®]-Score errechnet werden konnte. Nur für n=15 Patienten lagen EpiTrack[®]-Testwiederholungsdaten zur Bewertung individueller Veränderung vor. Aufgrund dieser geringen Fallzahlen lag es nahe, für die Zwecke der Dissertation einen Alternativscore zu errechnen, welcher

- die Einbeziehung einer möglichst großen Fallzahl ermöglicht und
- zugleich explizit auf unterschiedliche Sensitivitäten einzelner Untertests für TPM abzielt.

Die Berechnung dieses im Folgenden TPM-Index genannten Wertes, der als Summenscore mit besonderer Betonung TPM-sensitiver Leistungen den kognitiven Status des Patienten zu einem gegebenen Zeitpunkt abbilden sollte, geschah folgendermaßen: zunächst wurden alle vorhandenen Ergebnisse der in die Analyse eingeschlossenen Patienten mit und ohne TPM anhand der Mittelwerte und Standardabweichungen eines Normkollektivs gesunder Probanden (Erstuntersuchungen, n=341) durch z-Transformation standardisiert und somit Abweichungen vom Erwartungswert für jede einzelne Testleistung bestimmt². Die in die Berechnung des TPM-Index aufgenommenen Tests beschränkte sich auf Verfahren, für die Wiederholungsdaten des Normkollektivs Gesunder vorlagen und die sich gleichzeitig im Effektstärkenvergleich als ausreichend sensitiv ($d \leq -0.4$) für einen negativen Einfluss von TPM herausgestellt hatten. Somit gingen die *verbale*

² Soziodemographischen Daten und Kennwerte des Normkollektivs für die einzelnen Testverfahren liegen in der Klinik für Epileptologie vor und können eingesehen, aus verwertungsrechtlichen Gründen (Erhebung der Daten im Rahmen einer drittmittelgeförderten Studie) jedoch an dieser Stelle nicht dargestellt werden.

Gedächtnisspanne, die *visuelle Gedächtnisspanne*, die *phonematische Wortflüssigkeit*, die *visuelle Antizipation (Fehler)*, die *mentale Rotation*, die *Visuokonstruktion* und der *verbale Erwerb* in die Berechnung des TPM-Index ein. Zur Gewichtung der Testleistung nach Sensitivität der durchgeführten Tests für einen Einfluss von TPM wurden die Abweichungen vom Erwartungswert mit den aus Studie 1 hervorgegangenen Effektstärken multipliziert, so dass sich für jede einzelne Untersuchung ein anhand der Formel

$$\text{TPM-Index} = 1/n \sum [(x_i - x_{\text{quer}}(\text{KG}) / s_i(\text{KG})) \times d_{ij}], n = \text{Testanzahl}$$

berechneter Wert ergab.

Die z-transformierten Werte der Einzelergebnisse wurden dabei jeweils so umcodiert (Multiplikation mit -1), dass ein positiver Wert eine ungünstige, ein negativer Wert eine günstige Abweichung vom Erwartungswert darstellte. Nach Multiplikation mit den negativen Effektgrößen sollte der Indexwert also ein positives Maß abbilden, d.h. je positiver der Indexwert, desto weniger beeinträchtigt die Testleistung. Nun wurden für die Probanden der Normstichprobe der TPM-Index sowie die „*reliable change indices*“ (RCIs, vgl. Nachtigall & Suhl, 2002) für dieses Maß nach der Formel

$$\text{Krit. Diff. (} > .05) = 1.96 \times \text{SD (Ersttest)} \times \text{sqrt}[2 \times (1 - \text{rtt})]$$

berechnet. RCIs dienen als Referenzwerte signifikant veränderter Leistung zu unterschiedlichen Konfidenzniveaus unter Einbeziehung der Retestreliabilitäten und machen so einen möglichen Einfluss von Übungseffekten abschätzbar. Ein Kennwert wird mit anderen Worten erst ab einer bestimmten Schwelle (kritische Differenz) als signifikant verändert angenommen.

Zur Berechnung der kritischen Differenzen zwischen Erst- und Wiederholungsmessung lagen folgende Werte aus dem Normkollektiv vor (Tab. 4):

Tabelle 4: *Kennwerte kritischer Differenzen des TPM-Index aus Daten wiederholt getesteter Probanden aus dem Normkollektiv (n=99) zum 95%-Niveau*

rtt (T1/T2)	SD (T1)	Differenz (T1-T2)	95%		
			Inter	ug	og
.849	0.27	0.01	0.29	-0.30	0.30

T1 = Ersttest, T2 = Retest, rtt = Retestreliaibilität, inter = Breite des Konfidenzintervalls, ug = um die Mittelwertsdifferenz korrigierte untere Grenze des Konfidenzintervalls, og = um die Mittelwertsdifferenz korrigierte obere Grenze des Konfidenzintervalls

Für die Bewertung von durch den TPM-Indexwert abgebildeten Leistungsveränderungen bedeutet dies, dass

signifikante Verbesserung zum 95%-Niveau erst ab Indexveränderungen $> +0.3$,

signifikante Verschlechterung zum 95%-Niveau erst ab Indexveränderungen < -0.3

angenommen wurden.

Im Folgenden wurde der Indexwert sowohl im Normkollektiv bei Probanden mit Erstuntersuchungen (n=341) als auch in der Patientengruppe (nur präoperative Datensätze von Patienten mit Erstuntersuchungen, n=482) auf Normalverteilung und den linearen Zusammenhang mit dem EpiTrack[®] überprüft (Tab. 5):

Tabelle 5: *Verteilung des TPM-Indexwertes in Norm- und Patientenkollektiv und Zusammenhang mit dem EpiTrack[®]*

TPM-Index	M	SD	Kolmogorov-Smirnov-Z	Asympt. Signifikanz (zweiseitig)	Korr.
Normkollektiv (n=341)	0.00	0.30	.704	.704	.568** (n=325)
Patienten (n=482)	-0.77	0.44	.895	.400	.540*** (n=35)

** $p < 0.001$, nicht-parametrische Korrelation EpiTrack[®] - TPM-Index

*** $p = 0.001$, parametrische Korrelation EpiTrack[®] - TPM-Index

Für den TPM-Indexwert kann sowohl für das Normkollektiv als auch das Patientenkollektiv eine Normalverteilung angenommen werden. In beiden Kollektiven zeigt sich der im klinischen Einsatz befindliche EpiTrack[®]-Score signifikant korreliert mit dem für die Zwecke der vorliegenden Arbeit geschaffenen Indexwert.

Zur Überprüfung von Sensitivität und Spezifität des Indexwertes wurde in der Folge mittels binär logistischer Regression geprüft, in wie vielen Fällen von insgesamt n=1275 Untersuchungen (649 ohne, 626 mit TPM) von Patienten mit bestimmbarem TPM-Indexwert dieser die Anwesenheit von TPM korrekt vorhersagt (Sensitivität), und in wie vielen Fällen das Nicht-Vorhandensein von TPM korrekt identifiziert wird (Spezifität). Die Tab. 6-9 geben die Ergebnisse der Regression wieder.

Tabelle 6: *Omnibus Tests der Modellkoeffizienten*

		Chi-Quadrat	df	Sig.
Schritt 1	Schritt	171.623	1	.000
	Block	171.623	1	.000
	Modell	171.623	1	.000

Tabelle 7: *Modellzusammenfassung*

Schritt 1	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Quadrat	Nagelkerkes R Quadrat
	1595.487 ^a	.126	.168

^a Schätzung beendet bei Iteration Nummer 4, weil die Parameterschätzer sich um weniger als .001 änderten.

Tabelle 8: *Klassifizierungstabelle*

		Vorhergesagt		
		Gruppe		Prozentsatz der Richtigen
	Beobachtet	Ohne TPM	Mit TPM	
Schritt 1	ohne TPM	458	191	70.6
	mit TPM	229	397	63.4
Gesamtprozent				67.1

Tabelle 9: Variablen in der Gleichung

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Schritt 1 ^a	TPM-Index	-1.826	.154	141.081	1	.000	.161
	Konstante	-1.325	.123	116.112	1	.000	.266

^a In Schritt 1 eingegebene Variable: TPM-Index.

Der TPM-Index zeigte sich in 67,1% von 1275 Fällen (Spezifität: 70,6%, Sensitivität 63,4%) als korrekt klassifizierend. Der EpiTrack[®] im Vergleich weist (bei allerdings nur n=111) mit 67,6% korrekten Zuordnungen gesamt (Spezifität: 68,5%, Sensitivität: 66,7%) einen ähnlichen Klassifikationswert auf. Somit erscheint der retrospektiv erhobene TPM-Index bezüglich Sensitivität und Spezifität vergleichbar für eine auf den Einfluss von TPM zurückzuführende kognitive Leistungsminderung wie der im klinischen Einsatz befindliche EpiTrack[®].

Zur Ermittlung der Prävalenz von Leistungsverbesserungen nach Abdosierung von TPM wurde in der Folge die Häufigkeit signifikanter Veränderungen des TPM-Indexwertes zum 95%-Niveau im Patientenkollektiv mit Wiederholungstestung (n=124) bestimmt (Patientencharakteristika siehe Tab. 10).

Tabelle 10: *Klinische Charakteristika der Patienten mit Testungen unter TPM und nach Abdosierung zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (n=124)*

Variable	mit TPM (n=124)
Alter (Jahre, M / SD)	35.50 / 12.57
IQ (M / SD)	96.29 / 12.65
Geschlecht (m / w)	67 / 57
Bildung	
Schüler	7
Sonderschule	6
kein Schulabschluss	9
Hauptschule	44
Mittlere Reife	36
Abitur	15
Studium	4
Händigkeit	
Rechts / Links / Ambidexter	100 / 9 / 11
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre, M / SD)	11.27 / 11.56
Dauer der Epilepsie (Monate, M / SD)	192.47 / 132.92
Ätiologie	
Symptomatisch	86
Kryptogen	24
Andere (Idiopathisch, Dissoziativ)	6
Ort der Läsion (MRT bei symptomat.)	
Frontal	12
Temporal	65
Andere	10
Seite der Läsion (MRT bei symptomat.)	
Rechts	32
Links	47
Bilateral	7
Anfallsfrequenz	
Einfach partielle Anfälle	47.86 / 126.84
Komplex partielle Anfälle	20.72 / 70.16
Generalisierte Anfälle	0.67 / 1.52
TPM-Tagesdosis (mg/d, M / SD)	287.83 / 191.67

Das Retest-Intervall betrug 11 Tage (Median). Zum Testzeitpunkt unter TPM-Medikation betrug die Anzahl aktuell eingenommener AED im Mittel 2.88 (SD: 0.87), nach Abdosierung 2.15 (SD: 0.87; Differenz gemäß t-Test für abhängige Stichproben signifikant mit $T = 8.30$, $df = 123$, $p < .001$).

3.2.3. Ergebnisse

Tab. 11 gibt die Prozentwerte nach RCI-Kriterien signifikant veränderter Testleistung nach Abdosierung von TPM bei Patienten mit Wiederholungstestungen wieder (n=124).

Tabelle 11: *Prozentwerte von Fällen signifikant veränderter Leistung nach Abdosierung von TPM 95%-Konfidenzniveau*

Konfidenzniveau	95%		
	-	/	+
N	0	44	80
Prozent	0%	35,5%	64,5%

(-) signifikant verschlechterte Testleistung

(/) Testleistung unverändert

(+) Testleistung signifikant verbessert

Zum 95%-Niveau zeigt sich die Leistung über den TPM-Index mit 64,5% bei knapp zwei Drittel der wiederholt untersuchten Patienten nach Absetzen von TPM signifikant verbessert. Unverändert erscheint die Testleistung bei einem weiteren Drittel der Patienten, eine signifikante Leistungsverschlechterung nach Absetzen von TPM ergab sich für keinen der untersuchten Fälle.

3.2.4. Diskussion

Weniger Eindeutigkeit und Einigkeit als bezüglich des kognitiven Profils besteht in der Literatur bezüglich der Auftretenshäufigkeit kognitiver Defizite unter TPM-Medikation. Die Zahlen divergieren dabei deutlich, beziehen sich zumeist auf die subjektive Schilderung kognitiver Beschwerden durch den Patienten und bildeten

sich, zumindest im Rahmen der ersten klinischen Studien zu Effektivität und Tolerabilität, eher im Sinne absoluter Abbruchraten der Therapie wegen ZNS-bezogener Nebenwirkungen als neuropsychologisch detektierbarer Defizite ab.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen beim Einsatz sensitiver neuropsychologischer Verfahren nach RCI-Kriterien für 64,5% der Patienten signifikante Leistungsverbesserungen nach Beendigung der TPM-Therapie. Unverändert erscheint die Testleistung bei 35,5% der Patienten, in keinem Fall zeigte sich nach Abdosierung von TPM eine signifikante Leistungsverschlechterung. Das bezüglich dieser Fragestellung untersuchte Patientenkollektiv stellt mit n=124 Patienten die nach Kenntnisstand größte retrospektiv untersuchte Stichprobe mit durch Wiederholungstestung mit und ohne TPM verifizierten Leistungsunterschieden dar. Für die Fallauswahl wurden keine Einschlusskriterien formuliert, jeder Patient wurde in die Analyse aufgenommen, für den Testdaten im Verlauf vorlagen. Das Ergebnis kann somit als weitgehend repräsentativ für ein in einer Spezialklinik für Epilepsie mit TPM behandeltes Patientenkollektiv in AED-Polytherapie angesehen werden. Die in dieser Arbeit ausgewiesene Prävalenz liegt in der Größenordnung zwischen an anderer Stelle veröffentlichten Ergebnissen aus unserem Hause (Fritz, Elger & Helmstaedter, 2005; 60% mit TPM behandelte Patienten mit Leistungsverschlechterungen, verifiziert durch EpiTrack[®]) und den Zahlen einer ersten orientierenden Untersuchung im Jahre 2005 (70%) und entsprechen weitgehend dem subjektiven Eindruck behandelnder Ärzte und Neuropsychologen. Die Prävalenzrate erreicht diese vergleichsweise hohe Zahl, da explizit Testverfahren zur Bestimmung ausgewählt wurden, die eine hohe Sensitivität für TPM aufweisen. Da wie in Studie 1 dargestellt durchaus Teilleistungsbereiche existieren, die gegenüber einem negativen Einfluss von TPM robust erscheinen, hätte eine Prävalenzbestimmung unter Einbeziehung für TPM weniger sensitiver Tests mit Sicherheit niedrigere Prävalenzahlen erbracht.

Wie bereits beschrieben attestierten die ersten kontrollierten Studien für TPM eine nicht wesentlich von anderen AED neuerer Generation unterschiedliche Abbruchrate der Therapie aufgrund ZNS-bezogener Nebenwirkungen (z.B. Ben-Menachem et al., 1996). Rückschlüsse über die tatsächliche Auftretenshäufigkeit relevanter kognitiver Nebenwirkungen aus diesen Daten zu ziehen, ist allerdings unmöglich. Die genannten Studien weisen zwar formal einen hohen Evidenzgrad auf, gleichzeitig wurden kognitive Nebenwirkungen aber zumeist nur über *self report*

erfasst. Inwieweit die Selbstwahrnehmung kognitiver Beeinträchtigung im Falle von TPM einen zuverlässigen Indikator für objektivierbare Defizite darstellt, erscheint fraglich (vgl. Studie 5). Zudem ergeben sich bei kontrollierten Effektivitätsstudien wie von Tatum et al. (2001) formuliert möglicherweise Probleme in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag. In der Regel werden klare Ein- und Ausschlusskriterien formuliert (erlaubte Anzahl und Art weiterer Medikamente, Anfallshäufigkeit und Anfallstyp), die die Aussagekraft der Ergebnisse auf ein anderes als das untersuchte Patientenkollektiv mindern können. Ein differenzierteres und für den klinischen Alltag allgemeingültigeres Bild zeichnen Ergebnisse aus Anwendungsbeobachtungen, in denen eine *selection bias* durch den Einschluss konsekutiver Patienten weitgehend vermieden wird. Tatum et al. (2001) trugen unter dem Titel „*Postmarketing Experience with Topiramate and Cognition*“ multizentrische Daten zu Effektivität und Nebenwirkungsrate von TPM von 701 Patienten zusammen. Sie konstatierten, dass bei 41,1% der Patienten unter Behandlung mit TPM mindestens einmal ZNS-bezogene Nebenwirkungen geklagt wurden. Auch diese Daten stammen aus der direkten Patientenbefragung, verdeutlichen jedoch, dass das Auftreten kognitiver Nebenwirkungen unter TPM im klinischen Alltag eher die Regel denn die Ausnahme ist und einen durchaus klinisch relevanten Aspekt der Behandlung darstellen kann.

Ein in den ersten zu TPM veröffentlichten Studien oft bemühtes und auch aktuell noch weit verbreitetes Argument gegen eine überproportional häufig eingeschränkte Kognition unter TPM war, dass die geklagten Defizite im Eindosierungszeitraum, also in den ersten Wochen der Therapie deutlich ausgeprägter seien und häufiger aufträten, über den Eindosierungszeitraum hinaus jedoch in den meisten Fällen sistierten (z.B. Rosenfeld, 1997). Aldenkamp et al. (2000) konstatierten in diesem Zusammenhang, dass dem Auftreten kognitiver Nebenwirkungen durch eine langsamere Titrationsgeschwindigkeit entgegengewirkt werden könne. Neuere Studien mit objektiven Testdaten hingegen belegen, dass die Defizite über den Eindosierungszeitraum persistieren (Huppertz et al., 2001; Lee et al., 2003; Kockelmann et al., 2004; Fritz et al., 2005) und selbst im Falle niedrig dosierter TPM-Monotherapie nach einem Jahr Behandlung unverändert nachweisbar sind (Lee et al., 2006). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte die Frage möglicher Effekte des Eindosierungszeitraums und der Titrationsgeschwindigkeit nicht untersucht werden. Grund hierfür war, dass sich in der retrospektiven

Datenbankrecherche und Arztbriefsuche nur für einen Bruchteil der Fälle Angaben über den Zeitpunkt der Eindosierung von TPM oder das Titrationsschema ergaben. Dennoch kann bei der überwiegenden Mehrheit der eingeschlossenen Patienten davon ausgegangen werden, dass die Patienten schon seit längerem mit TPM behandelt wurden, da das Präparat in den meisten Fällen im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik erst wieder abdosiert werden musste.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich in der vorliegenden Arbeit retrospektiv bei knapp zwei Drittel der wiederholt untersuchten Patienten mit zumeist pharmakoresistenten fokalen Epilepsien in AED-Polytherapie in TPM-sensitiven Maßen signifikante Leistungsverbesserungen nach Absetzen von TPM nachweisen ließen. Das Auftreten zum Teil deutlicher Diskrepanzen in den in der Literatur berichteten Auftretenswahrscheinlichkeiten TPM-bedingter kognitiver Defizite kann als Funktion der Auswahl untersuchter Teilleistungsbereiche (sensitive vs. robuste Funktionen), der Art der Erfassungsmethode (objektiv vs. subjektiv), der Art des Kriteriums (Therapieabbruch aufgrund ZNS-relevanter Nebenwirkungen vs. einmaliges Klagen), der Zusammensetzung der untersuchten Stichprobe (z. B. Mono-Therapie vs. Polytherapie) und des Studiendesigns (kontrollierte Studie vs. Anwendungsbeobachtung vs. retrospektive Erfassung) verstanden werden.

Es bleibt zu beachten, dass das Auftreten kognitiver Nebenwirkungen zwar eine mögliche Kontraindikation für die Behandlung mit TPM darstellen kann, die Betrachtung der Kognition aber nur einen Teilaspekt in der Beurteilung von Verträglichkeit und Nutzen eines AED darstellt. Wie zuvor beschrieben ist TPM ein hoch wirksames AED und vermag bei einem hohen Prozentsatz bis dato pharmakoresistenter Patienten die Anfallsfrequenz deutlich zu senken. Es hat ein nur geringes Interaktionspotential mit anderen AED und ist somatisch gut verträglich. Eine Therapieentscheidung für oder gegen TPM sollte alle diese Punkte mit einbeziehen und stets die Gesamtsituation des Patienten betrachten. Aufgrund der nachgewiesenen hohen Prävalenz testpsychologisch objektivierbarer Beeinträchtigung erscheint es jedoch in der Beratung des Patienten durch den Arzt in jedem Fall notwendig, den Patienten auf diesen Umstand hinzuweisen und bei Therapieentscheidung für TPM die mögliche und sogar eher wahrscheinliche Entwicklung von Defiziten durch neuropsychologische Untersuchungen engmaschig zu kontrollieren. Für diese Kontrolle sollte die Durchführung weniger ausgesuchter Testverfahren, die sich als sensitiv für den Einfluss von TPM herausgestellt haben

ausreichen. Der EpiTrack[®] (Lutz & Helmstaedter, 2005) bietet das in diesem Sinne wohl meist geeignete und validierte Instrumentarium. Es ist veränderungssensitiv und zeitökonomisch im klinischen Kontext einsetzbar und vermag ähnlich wie der für die Zwecke der Dissertation geschaffene TPM-Indexwert TPM-Effekte abzubilden. Bezogen auf Sensitivität und Spezifität sind beide Verfahren in ihrem Klassifikationswert vergleichbar.

3.3. Studie 3: Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Defizite unter TPM

3.3.1. Fragestellung

In der Praxis ist es von großer Bedeutung, ob und inwieweit bei einem individuellen Patienten bei einer Therapieentscheidung für ein bestimmtes Medikament mit dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen gerechnet werden muss. Der behandelnde Arzt muss in vielen Fällen entscheiden, ob bei einem Patienten ein bestimmtes Risikoprofil für das Auftreten von Nebenwirkungen besteht, oder ob Nebenwirkungen mit ausreichender Sicherheit ausgeschlossen werden können. Im Falle von TPM entsteht für den Behandelnden oft ein „klinischer Spagat“, bei dem der Nutzen einer möglicherweise durch die Gabe von TPM zu erreichenden verbesserten Anfallskontrolle gegen die (angesichts hoher Prävalenzzahlen) erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten kognitiver Leistungsverschlechterungen abgewogen werden muss. Wünschenswert wäre es, bereits vor Eindosierung des Präparats Informationen über ein möglicherweise individuell erhöhtes Risiko für die Entwicklung kognitiver Defizite zur Hand zu haben, auch um den Patienten besser über mögliche Komplikationen aufklären zu können. Die Identifikation prädisponierender Faktoren für die Entwicklung kognitiver Defizite unter TPM stellt somit einen weiteren Teilaspekt innerhalb dieser Arbeit dar. Da die Literatur bezüglich Angaben zu Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Defizite unter TPM relativ begrenzt erscheint, musste ein Teil der Hypothesen bezüglich dieser Fragestellung aus der klinischen Erfahrung heraus generiert werden.

3.3.2. Methoden und Ergebnisse

3.3.2.1. AHS als Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Störungen unter TPM

Ausgehend von den Ergebnissen einer Studie von Mula, Trimble & Sander (2003), in der sich das Vorhandensein einer AHS im Gruppenvergleich von 70 Patienten mit TLE und AHS gegenüber 128 Patienten mit kryptogener TLE als prädiktiv für das Auftreten kognitiver Störungen unter TPM-Therapie gezeigt hatte, sollte dieses Ergebnis anhand der vorliegenden Daten geprüft werden.

Um eine Rekurrenz auf aus dem Kollektiv hervorgegangene Daten zu vermeiden, wurde zur Beurteilung der Hirnleistung für diese Unterfragestellung nicht

der TPM-Index, sondern die *phonematische Wortflüssigkeit* herangezogen. Diese erscheint über die deutliche Mehrzahl der Arbeiten zum Thema TPM und Kognition (vgl. Studie 1) als zuverlässiger Indikator kognitiver Dysfunktion unter TPM. Für die Analyse wurden nur Ergebnisse testnaiver Patienten mit symptomatischen Epilepsien mit und ohne TPM verglichen, bei denen die *phonematische Wortflüssigkeit* erhoben worden war (n=247, Gruppencharakteristika siehe Tab. 12.)

Tabelle 12: *Gruppencharakteristika der Patientengruppen mit und ohne TPM (n=247)*

Gruppenvariable	mit TPM (n=160)	ohne TPM (n=87)
Alter (Jahre, M / SD) *	35.66 / 12.57	32.34/ 12.56
IQ (M / SD) ^a	98.63 / 14.28	99.18 / 14.24
Geschlecht (m / w) ^b	85 / 75	38 / 49
Händigkeit ^b		
Rechts / Links / Ambidexter	131 / 10 / 15	68 / 7 / 11
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre, M / SD) ^a	15.18 / 12.57	13.52 / 11.99
Dauer der Epilepsie (Monate, M / SD) ^a	245.06 / 144.06	226.42 / 146.68
Seite der Läsion ^b		
Rechts	44	27
Links	53	25
Bilateral	8	6
Anzahl AED (M / SD) *	2.86 / 0.93	2.07 / 1.00
TPM-Tagesdosis (mg/d, M / SD)	286.18 / 159.39	- / -

* t-Test für unabhängige Stichproben: signifikant ($p < 0.05$)

^a t-Test für unabhängige Stichproben: n.s.

^b Chi-Quadrat-Test: n.s.

Signifikante Unterschiede ($p < .05$) ergaben sich zwischen den Gruppen bezüglich des Alters (Gruppe mit TPM älter) und der Anzahl der AED (Gruppe mit TPM mit mehr Medikamenten). Letzteres Ergebnis wurde erwartet und ergab sich als Folge des Unterscheidungskriteriums zur Gruppeneinteilung (mit vs. ohne TPM). Die Variable „Alter“ wurde als Kovariate in weitere Berechnungen mit einbezogen. Die

Patientengruppe wurde im Folgenden nach der Ätiologie in Patienten mit „symptomatischer TLE mit AHS“, „symptomatischer TLE anderer Ätiologie“ und „kryptogener Epilepsie“ aufgeteilt. Zur Beurteilung des Einflusses von TPM auf die Testleistung in Abhängigkeit von der Ätiologie wurde eine ANOVA mit der AV „phonematische Wortflüssigkeit“ und den UV „Untersuchung mit vs. ohne TPM“ und „Ätiologie“ berechnet. Die Variable *phonematische Wortflüssigkeit* erwies sich im Patientenkollektiv (n=247) als normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Z: .876, asymptot. Sign.: .427). Die Tab. 13 und 14 geben die deskriptiven Werte und Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse wieder.

Tabelle 13: *Deskriptive Ergebnisse zur AV „phonematische Wortflüssigkeit“ unterteilt nach den UV „Testung ohne / mit TPM“ und „Ätiologie der Epilepsie“ (n=247)*

	Ätiologie	Mean	SD	n
Ohne TPM	TLE + AHS	24.17	9.01	30
	TLE andere Ätiologie	23.57	9.15	28
	Kryptogene Epilepsie	23.69	9.83	29
	Gesamt	23.82	9.23	87
Mit TPM	TLE + AHS	19.10	7.52	52
	TLE anderer Ätiologie	18.36	9.40	53
	Kryptogene Epilepsie	18.44	7.97	55
	Gesamt	18.63	8.29	160
Gesamt	TLE + AHS	20.95	8.41	82
	TLE anderer Ätiologie	20.16	9.59	81
	Kryptogene Epilepsie	20.25	8.96	84
	Gesamt	20.45	8.96	247

Tabelle 14: Ergebnisse der Univariaten VA (n=247)

Quelle	Quadratsumme (Typ III)	df	Mittel der Quadrate	F	Sign.
Korrigiertes Modell	1578.52 ^a	6	268.09	3.47	.003
Konstanter Term	11658.63	1	11658.63	153.84	.000
Kovariate: Alter	36.77	1	36.77	.49	.490
Mit vs. ohne TPM	1546.26	1	1546.26	20.40	.000
Ätiologie	14.65	2	7.32	.10	.910
Mit vs. ohne TPM * Ätiologie	.30	2	.148	.002	.998
Fehler	18188.70	240	75.79		
Gesamt	123098.00	247			
Korrigierte Gesamtvariation	19767.22	246			

^a R-Quadrat = .080 (korrigiertes R-Quadrat = .057)

Die Varianzanalyse belegt einen signifikanten Einfluss auf die Wortflüssigkeit nur für die UV „mit vs. ohne TPM“. Ein Einfluss der „Ätiologie“ ergibt sich nicht, ebenso wenig eine Interaktion zwischen den Faktoren „mit vs. ohne TPM“ und „Ätiologie“. Somit lässt sich für den vorliegenden Datensatz kein differentieller Einfluss der Ätiologie „symptomatische TLE mit AHS“ auf die Leistungsfähigkeit unter TPM nachweisen.

3.3.2.2. Bildungsniveau als Prädiktor für die Entwicklung kognitiver Störungen unter TPM

Angesichts der Ergebnisse von Huber (2002), der nach Eindosierung von TPM bei sechs von 24 Patienten mit mentaler Retardierung ernsthafte neuropsychiatrische Effekte bis hin zur völligen Dekompensation der geistigen Leistungsfähigkeit feststellte ergab sich die Frage, ob nicht das Vorliegen einer intellektuellen Leistungsminderung einen Risikofaktor für überproportional starke kognitive Beeinträchtigungen unter TPM darstellt. Diese Frage sollte innerhalb der Arbeit ebenfalls aufgegriffen werden. Da Angaben zum IQ nur für eine begrenzte Anzahl für Patienten vorlagen, wurde als Schätzmaß für das intellektuelle Niveau der Bildungsgrad herangezogen. Die Frage lautete, ob Patienten mit einem niedrigeren

Bildungsniveau als Indikator geringerer intellektueller Gesamtkapazität und kognitiver Ressourcen nach Abdosierung von TPM häufiger signifikante Verbesserungen zeigen, im Umkehrschluss also unter TPM signifikant häufiger beeinträchtigt erscheinen.

Zur Beantwortung dieser Frage wurden Testleistungen wiederholt untersuchter Patienten herangezogen, bei denen Angaben zum Schulabschluss vorlagen (n=114). Die Patienten wurden in drei Gruppen eingeteilt, „Patienten ohne Schulabschluss, mit Sonderschul- oder Hauptschulabschluss“, „Patienten mit Mittlerer Reife“ und „Patienten mit Abitur oder Studium“. Per Chi-Quadrat-Test wurde auf unterschiedliche Auftretenshäufigkeiten signifikant verbesserter Leistung (TPM-Index) zwischen den Gruppen getestet. Tab. 15 zeigt die deskriptiven Ergebnisse dieser Analyse.

Tabelle 15: Kreuztabelle zur Auftretenshäufigkeit signifikanter Verbesserung nach Abdosierung von TPM nach Bildungsniveau (n=114)

			Bildungsniveau			Gesamt
			1*	2**	3***	
Veränderung	Unverändert	n	18	15	9	42
		Erwartetes n	22,1	12,9	7,0	42,0
		% von Bildung	30,0%	42,9%	47,4%	36,8%
	Verbessert	N	42	20	10	72
		Erwartetes n	37,9	22,1	12,0	72,0
		% von Bildung	70,0%	57,1%	52,6%	63,2%
Gesamt		N	60	35	19	114
		Gesamtprozent	52,6%	30,7%	16,7%	100,0%

1* Kein Schulabschluss, Sonderschulabschluss, Hauptschulabschluss

2* Mittlere Reife

3* Abitur/ Studium

Der Chi-Quadrat-Test weist mit $X^2 = 2.656$ und $p = .265$ ein nicht signifikantes Ergebnis aus. In der Tendenz treten die häufigsten Verbesserungen in der Patientengruppe mit dem niedrigsten Bildungsniveau auf (70%), gefolgt von der Patientengruppe mit Mittlerer Reife (57,1%). Am seltensten (in nur 52,6% der Fälle)

zeigen sich signifikante Verbesserungen in der Patientengruppe mit dem höchsten Bildungsniveau (Abitur/ Studium).

3.3.2.3. Vorliegen frontaler Läsionen als Risikofaktor für die Entwicklung kognitiver Störungen unter TPM

Ausgehend von der Hypothese, dass sich unter TPM in erster Linie Defizite in frontallirnassoziierten neuropsychologischen Maßen einstellen erhob sich die Frage, ob nicht Patienten mit einer vorbestehenden hirnlokal begrenzten frontalen Läsion aufgrund fehlender Kompensationsressourcen für fluide Leistungsmaße unter TPM überproportional beeinträchtigt erscheinen, die Vorschädigung also mit dem Nebenwirkungsprofil von TPM interagiert.

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde die Gruppe testnaiver Patienten mit symptomatischer Epilepsie mit oder ohne TPM nach dem Ort der vorliegenden Läsion eingeteilt (n=265). Die Unterteilung erfolgte in die Kategorien „frontal“ vs. „temporal“ vs. „Sonstige“. Als abhängige Variable wurde analog zu Kap. 3.3.1.1. die *phonematische Wortflüssigkeit* als Indikator der kognitiven Leistungsfähigkeit herangezogen. Für diese Fragestellung erschien dieser Parameter besonders geeignet, da er in hohem Maße die Funktionalität (links) frontaler Areale repräsentiert (z.B. Phelps, Hyder, Blamire & Shulman, 1997) und zum anderen einen zuverlässigen Indikator für TPM-induzierte kognitive Dysfunktion darstellt (vgl. Studie 1). Die *phonematische Wortflüssigkeit* erwies sich im Patientenkollektiv (n=264, Gruppencharakteristika siehe Tab. 16) wiederum als normalverteilt (Kolmogorov-Smirnov-Z: 1.217, asymptot. Sign.: .104).

Tabelle 16: *Gruppencharakteristika der Patientengruppen mit und ohne TPM (n=264)*

Gruppenvariable	mit TPM (n=172)	ohne TPM (n=92)
Alter (Jahre, M / SD) *	35.01 / 13.55	30.88 / 13.31
IQ (M / SD) ^a	98.30 / 12.67	97.85 / 12.68
Geschlecht (m / w) ^b	105 / 68	51 / 42
Händigkeit ^b		
Rechts / Links / Ambidexter	141 / 14 / 15	72 / 14 / 5
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre, M / SD) *	14.89 / 12.88	10.59 / 10.55
Dauer der Epilepsie (Monate, M / SD) ^a	240.46 / 156.66	243.65 / 151.45
Seite der Läsion ^b		
Rechts	71	36
Links	80	45
Bilateral	20	12
Anzahl AED (M / SD) *	2.86 / 0.89	2.10 / 0.93
TPM-Tagesdosis (mg/d, M / SD)	301.37 / 187.40	- / -

* t-Test für unabhängige Stichproben: signifikant ($p < .05$)

^a t-Test für unabhängige Stichproben: n.s.

^b Chi-Quadrat-Test: n.s.

Signifikante Unterschiede ($p < .05$) ergaben sich zwischen den Gruppen bezüglich des Alters (Gruppe mit TPM älter), des Alters bei Beginn der Epilepsie (Gruppe mit TPM älter) und der Anzahl der AED (Gruppe mit TPM mit mehr Medikamenten). Letzteres Ergebnis wurde erwartet und ergab sich als Folge des Unterscheidungskriteriums zur Gruppeneinteilung (mit vs. ohne TPM). Die Variablen „Alter“ und „Alter bei Erkrankungsbeginn“ gingen als Kovariaten in die weiteren Berechnungen ein.

Die Tab. 17 und 18 geben die deskriptiven Werte und Ergebnisse der univariaten Varianzanalyse wieder.

Tabelle 17: Deskriptive Ergebnisse zur AV „phonematische Wortflüssigkeit“ unterteilt nach den UV „Testung ohne / mit TPM“ und „Ort der Läsion“ (n=264)

	Ort der Läsion	Mean	SD	N
Ohne TPM	Frontal	20.75	7.75	12
	Temporal	23.93	9.22	57
	Sonstige	19.65	8.84	23
	Gesamt	22.45	9.07	92
Mit TPM	Frontal	16.79	6.00	24
	Temporal	18.56	8.30	108
	Sonstige	16.05	8.37	40
	Gesamt	17.73	8.07	172
Gesamt	Frontal	18.11	6.79	36
	Temporal	20.41	8.97	165
	Sonstige	17.37	8.66	63
	Gesamt	19.37	8.71	264

Tabelle 18: Ergebnisse der Univariaten Varianzanalyse (n=264)

Quelle	Quadratsumme Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Sign.
Korrigiertes Modell	2280.00 ^a	7	325.72	5.72	.000
Konstanter Term	11594.09	1	11594.09	167.94	.000
Kovariate: Alter	.86	1	.86	.01	.911
Kovariate: Beginn	288.13	1	288.13	4.17	.042
Mit vs. ohne TPM	929.78	1	929.78	13.47	.000
Ort der Läsion	428.09	2	214.04	3.10	.047
Mit vs. ohne TPM * Ort der Läsion	30.13	2	15.07	.22	.804
Fehler	17673.62	256	69.04		
Gesamt	119018.00	264			
Korrigierte Gesamtvariation	19953.62	263			

^a R-Quadrat = .093 (korrigiertes R-Quadrat = .076)

Die Varianzanalyse belegt einen signifikanten Einfluss beider UV auf die abhängige Variable *phonematische Wortflüssigkeit*. Außerdem zeigt sich ein signifikanter Einfluss der Kovariaten „Alter bei Beginn“. Eine Interaktion zwischen den Faktoren „mit und ohne TPM“ und „Ort der Läsion“ ergibt sich nicht. Die Abstände in der AV bleiben unabhängig vom Vorhandensein von TPM zwischen den Gruppen mit unterschiedlichen Schädigungsorten erhalten. Die post-hoc-Vergleiche (LSD) weisen für den Faktor „Ort der Läsion“ einen signifikanten Unterschied nur zwischen den Gruppen „temporal“ und „Sonstige“ aus (Patienten mit temporalen mit besseren Leistungen, $p = .015$). Die Gruppe mit Patienten mit frontalen Läsionen nimmt für beide Bedingungen eine Mittelstellung ein.

3.3.2.4. Zusammenhang zwischen TPM-Dosis und kognitiver Beeinträchtigung

Wie oben erwähnt (vgl. z. B. Steinhoff, 2003) erscheinen kognitive Nebenwirkungen der meisten AED mit der Dosis korreliert, d.h. mit steigender Dosis erhöht sich auch der Grad kognitiver Nebenwirkungen. Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob und in welche Stärke eine solche lineare Dosis-Nebenwirkungsbeziehung auch für das Medikament TPM nachweisbar ist.

Zunächst wurde der Rangkorrelationskoeffizient³ zwischen Höhe der TPM-Tagesdosis und dem TPM-Index für Patienten mit Erstuntersuchungen, vorhandenen Angaben zur Tagesdosis und berechenbarem TPM-Indexwert bestimmt ($n=297$). Des Weiteren wurde der Rangkorrelationskoeffizient zwischen Höhe der TPM-Tagesdosis und TPM-Index sowie zwischen Höhe der TPM-Tagesdosis und der Differenz der Testleistungen mit und ohne TPM für Patienten mit wiederholten Untersuchungen berechnet ($n=115$). Tab. 19 gibt die Ergebnisse dieser Analysen wieder. Abb. 1 verdeutlicht den Zusammenhang für die Patienten mit Testwiederholung graphisch.

³ Die Berechnung der Rangkorrelationskoeffizienten erfolgte aufgrund nicht vorliegender Normalverteilung für die TPM-Tagesdosis sowie aufgrund der größeren Robustheit dieses Zusammenhangsmaßes gegenüber Extremwerten.

Tabelle 19: Ergebnisse der Korrelationsanalyse (n=297 / n=115)

Gruppe	Dosis	n	
Erstuntersuchungen	TPM-Index	-0.232(**)	297
Mit Testwdh.	TPM-Index	-0.172(*)	115
	Differenz TPM-Index mit und ohne TPM	-0.187(*)	115

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

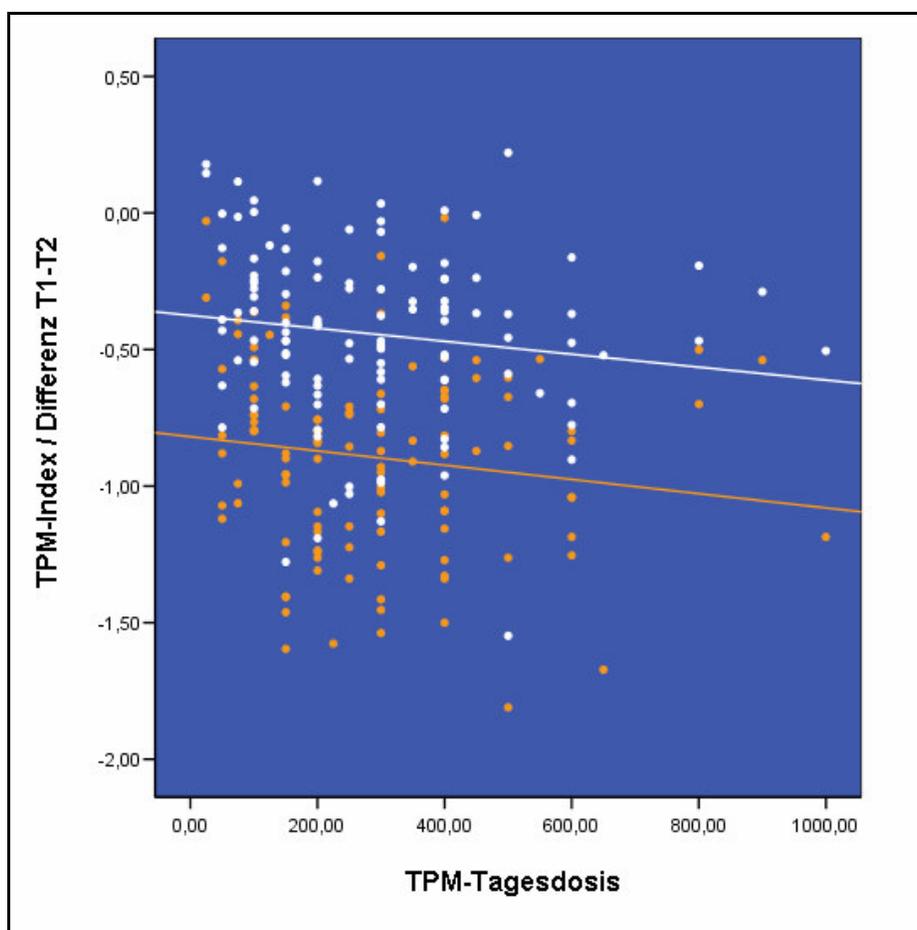


Abbildung 1: Korrelativer Zusammenhang zwischen TPM-Tagesdosis und TPM-Indexwert (weiß) sowie zwischen TPM-Tagesdosis und Leistungsdifferenzen vor und nach Abdosierung von TPM (orange) für die Gruppe mit Testwiederholung (n=115)

Sowohl in der Gesamtgruppe wie auch in der Patientengruppe mit Testwiederholung zeigt sich die TPM-Tagesdosis schwach korreliert mit dem erreichten TPM-Indexwert. Je höher die TPM-Dosis, desto niedriger der Indexwert, desto beeinträchtigt erscheint also die Leistung. In der Patientengruppe mit Testwiederholung zeigt sich außerdem ein schwacher Zusammenhang zwischen der Dosishöhe in der Testung mit TPM und der Differenz zwischen den Testleistungen, d.h. je höher die TPM-Dosis, desto höher der zu erwartende Leistungsgewinn nach Abdosierung.

Im Folgenden wurde der Frage nachgegangen, ob sich für verschiedene Dosisbereiche verschiedene Auftretenshäufigkeiten signifikanter Leistungsverbesserung nach Abdosierung von TPM ergeben. Dazu wurden die Patienten mit Testwiederholung und vorliegenden Angaben zur TPM-Tagesdosis in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe bestand aus Patienten mit Tagesdosen zwischen 25 mg und 175 mg (TPM wird in minimal 25 mg-Schritten inkrementell gesteigert), also unterhalb der empfohlenen Tagesdosis für TPM in AED-Polytherapie (vgl. Kap. 1.5.1). Die zweite Gruppe war mit 200-400 mg/Tag dosiert, diese Dosen lagen somit im Bereich der empfohlenen Tagesdosis für TPM in AED-Polytherapie. Die dritte Gruppe setzte sich aus Patienten zusammen, die Dosen über 400 mg erhielten. Die Anzahl neben TPM weiterhin eingenommener AED betrug in der Gruppe mit Niedrigdosierung ~ 2.0 , in der Gruppe im mittleren Dosierungsbereich ~ 1.8 und in der höchsten Dosierungsgruppe ~ 1.7 (ANOVA: n.s. mit $F = .74$, $df = 2$ und $p = .385$). TPM wurde nur in zwei Fällen (einmal in der mittleren, einmal in der hohen Dosierungsgruppe) in Mono-Therapie verabreicht. Per Chi-Quadrat-Test wurde auf unterschiedliche Auftretenshäufigkeiten signifikant verbesserter Leistung (laut TPM-Index) zwischen den Gruppen getestet. Tab. 20 zeigt die deskriptiven Ergebnisse dieser Analyse, Abb. 2 verdeutlicht die Zusammenhänge graphisch.

Tabelle 20: Kreuztabelle zur Auftretenshäufigkeit signifikanter Verbesserung nach Abdosierung von TPM nach Dosierungsintervall (n=115)

		Nach Abdosierung		Gesamt
		unverändert	verbessert	
25-175	n	18	20	38
	Erwartetes n	12,9	25,1	38,0
	% von Tagedosis	47,4%	52,6%	100,0%
Tagesdosis 200-400	n	15	42	57
	Erwartetes n	19,3	37,7	57,0
	% von Tagedosis	26,3%	73,7%	100,0%
425 +	n	6	14	20
	Erwartetes n	6,8	13,2	20,0
	% von Tagedosis	30,0%	70,0%	100,0%
Gesamt	n	39	76	115
	Gesamtprozent	33,9%	66,1%	100,0%

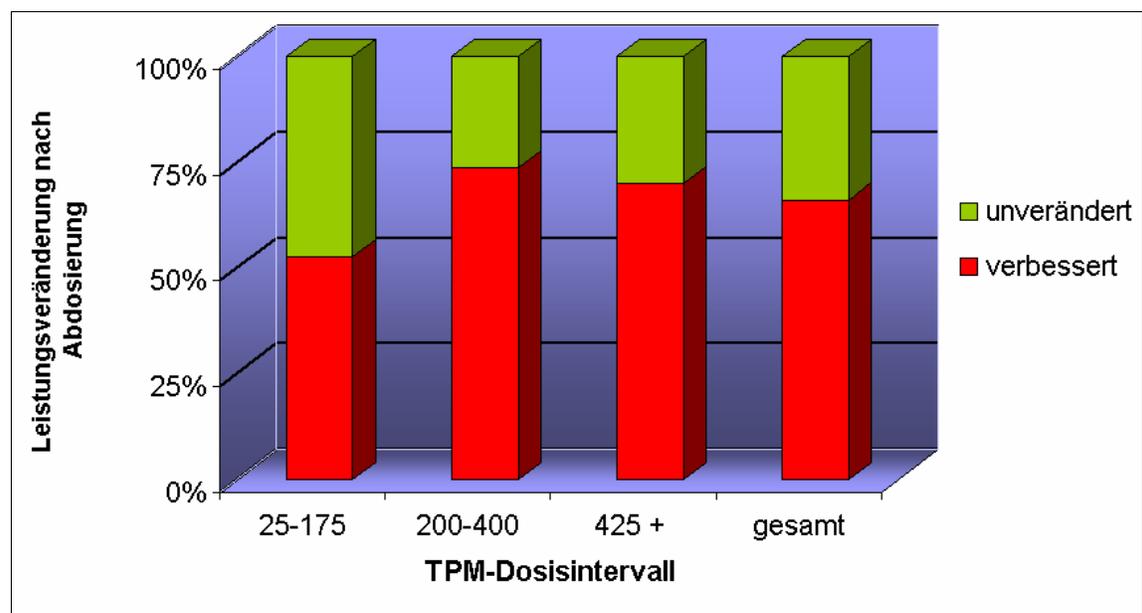


Abbildung 2: Auftretenshäufigkeit signifikanter Leistungsverbesserung nach Abdosierung von TPM in Abhängigkeit vom Dosisintervall (n=115)

Der Chi-Quadrat Test verweist mit $X^2 = 4.674$ und $p = .097$ auf ein nicht signifikantes Ergebnis. In der Tendenz zeigt sich, dass sich für die Patientengruppen mit Dosierungen im und jenseits des empfohlenen Tagesdosisbereichs mit 73,7% und 70% vergleichbar häufig Leistungsverbesserungen nach Abdosierung von TPM ergeben, während diese bei relativer Niedrigdosierung seltener als erwartet zu beobachten sind. Dennoch zeigen sich auch in diesem Dosisbereich immer noch bei der leichten Mehrzahl (52,6%) der Patienten signifikante Leistungsverbesserungen nach Abdosierung von TPM.

3.3.2.5. Einfluss von Medikamentenkombinationen auf die Entwicklung kognitiver Störungen unter TPM

Bei Epilepsiepatienten in AED-Polytherapie ergibt sich zwangsläufig die Frage nach Interaktionseffekten zwischen den eingesetzten Wirkstoffen. Eine Behandlung mit TPM wird selten in Monotherapie, sondern meistens in Addition zu einer bereits bestehenden Medikamentenregimen eingeleitet. In der vorliegenden Arbeit soll daher die Frage geklärt werden, ob bestimmte Medikamentenkombinationen existieren, die ein Auftreten kognitiver Defizite unter TPM-Medikation begünstigen. In der Studie von Kockelmann et al. (2004) hatte sich angedeutet, dass in Kombinationstherapie mit VPA Leistungsverschlechterungen unter TPM deutlicher ausfallen.

Zur Beantwortung der Frage, ob VPA-TPM-Kombinationen mit signifikant schlechteren Testleistungen in TPM-sensitiven Verfahren assoziiert sind, wurde zunächst die Gruppe testnaiver unter TPM untersuchter Patienten mit berechenbarem TPM-Index, Angaben zur Komedikation und Angaben zur TPM-Dosis ($n=226$) in drei Gruppen aufgeteilt, nämlich in „Patienten mit Kombinationen mit VPA (ohne CBZ)“ ($n=69$), „Patienten mit Kombinationen mit CBZ (ohne VPA)“ ($n=84$) und „Patienten mit Kombinationen mit LTG oder LEV (ohne VPA oder CBZ)“ ($n=73$). Diese Einteilung erfolgte nach Maßgabe der im Kollektiv am häufigsten vertretenen unterscheidbaren Medikamentenkombinationen. Zwischen den Gruppen ergaben sich keine bedeutsamen Unterschiede in der Anzahl insgesamt eingenommener AED (3.02 vs. 2.94 vs. 2.99; $F = .20$, $df = 2$, $p = .820$) oder bezüglich des Alters (Mittel in Jahren: 32.68 vs. 34.52 vs. 33.71; $F = .35$, $df = 2$, $p = .704$). Allerdings ergaben sich Unterschiede in der TPM-Tagesdosis. Die Tagesdosis erschien in der Gruppe „mit VPA“ deutlich niedriger als in der Gruppe mit CBZ (Dosis in mg/d: 217,39 vs. 320,24 vs. 272,95, $F = 6.55$, $df = 2$, $p = .002$). Es erfolgte eine

ANOVA mit der AV „TPM-Index“ und der UV „Kombinationen“ mit den genannten Abstufungen. Die Variable „TPM-Dosis“ wurde als Kovariate in die Analyse aufgenommen. Tab. 21 gibt die deskriptiven Ergebnisse für diesen Vergleich wieder.

Tabelle 21: *Deskriptive Ergebnisse zur AV „TPM-Index“ unterteilt nach der UV „Medikamentenkombination“ (n=226)*

Kombination	Mean	SD	n
Mit VPA (ohne CBZ)	-.93	.45	69
Mit CBZ (ohne VPA)	-.82	.40	84
Mit LTG oder LEV (ohne VPA oder CBZ)	-.88	.41	73
Gesamt	-.87	.43	226

Die Varianzanalyse verweist unter Einbeziehung der Kovariaten „TPM-Dosis“ mit $F = 3.15$ ($df = 2$, $p = .045$) auf signifikante Gruppenunterschiede. Signifikant schlechter erscheint die Leistung in Kombinationen mit VPA als in Kombinationen mit CBZ.

Zur weitergehenden Beurteilung eines differentiellen Einflusses von Medikamentenkombinationen auf Leistungsdefizite unter TPM-Therapie sollte mittels Prädiktions-Konfigurationsfrequenzanalyse (KFA) anhand der Daten wiederholt mit und ohne TPM untersuchter Patienten ($n=124$) überprüft werden, ob bestimmte Medikamentenkombinationen existieren, die im Kombination mit TPM häufiger mit Leistungsbeeinträchtigungen in TPM-sensitiven Maßen assoziiert sind. Die KFA (vgl. Krauth, 1993) ist ein heuristisches Verfahren zur Identifikation von Typen, die unter Berücksichtigung der Randsummensummenverteilung (also möglicherweise a priori unterschiedlicher Häufigkeiten von Merkmalsausprägungen) in einer Population nach relativen Ungleichverteilungen von Merkmalskombinationen sucht. Die Grundlage für die KFA bildet eine Kontingenztafel, in der alle in der Population vorhandenen Kombinationen von Merkmalsausprägungen (im vorliegenden Fall die Anwesenheit bzw. Nicht-Anwesenheit bestimmter AED als Prädiktorvariablen und das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein signifikanter Leistungsverbesserung als Kriteriumsvariable) und deren Frequenz codiert sind.

Um die Anzahl möglicher Medikamentenkombinationen überschaubar zu halten (Minimierung von multiplen Vergleichen in der KFA) wurden in die Analyse nur

solche Medikamente aufgenommen, die zum ersten Testzeitpunkt in mehr als 20% der Fälle in Kombination mit TPM vorlagen, nämlich Kombinationen mit CBZ (37,9%), VPA (29,8%), LEV (27,4%), LTG (24,2%) und OXC (20,2%). Die Anwesenheit dieser fünf Medikamente in der jeweiligen Medikamentenkombination sowie das Vorhandensein kognitiver Beeinträchtigung wurden mit „1 = vorhanden“ und „2 = nicht vorhanden“ codiert, ausgezählt, und als Matrix in eine computerisierte Prädiktions-KFA (Krauth, 1993) übernommen. Tab. 22 zeigt die Kontingenztafel der resultierenden KFA.

Tabelle 22: *Kontingenztafel zur Prädiktions-KFA mit den Prädiktormerkmalen CBZ, VPA, LEV, LTG und OXC (1 = vorhanden, 2 = nicht vorhanden) und die Kriteriumsvariable KOG (signifikante Verbesserung nach Abdosierung von TPM, Ausprägungen 1 = vorhanden, 2 = nicht vorhanden)*

NR	Kombination					KOG		F	P1*	P2*	
	CBZ	VPA	LEV	LTG	OXC	1	2				
1	1	1	2	1	2	1	0	1	0.64	1.00	
2	1	1	2	2	2	2	4	6	0.98	0.11	
3	1	2	1	2	2	9	6	15	0.75	0.45	
4	1	2	2	1	2	2	3	5	0.95	0.24	
5	1	2	2	2	2	14	6	20	0.39	0.79	
6	2	1	1	2	1	1	1	2	0.88	0.59	
7	2	1	1	2	2	4	1	5	0.42	0.89	
8	2	1	2	1	2	3	3	6	0.88	0.36	
9	2	1	2	2	1	2	0	2	0.41	1.00	
10	2	1	2	2	2	11	4	15	0.32	0.85	
11	2	2	1	1	2	2	0	2	0.41	1.00	
12	2	2	1	2	1	4	3	7	0.80	0.48	
13	2	2	1	2	2	2	1	3	0.71	0.74	
14	2	2	2	1	1	2	1	3	0.71	0.74	
15	2	2	2	1	2	9	4	13	0.48	0.75	
16	2	2	2	2	1	8	3	11	0.41	0.83	
17	2	2	2	2	2	4	4	8	0.90	0.30	
n								124			

NR = Merkmalskombination, F = Frequenz der Merkmalskombination X

* exakte Tests nach Fisher

Für keine der untersuchten Medikamentenkombinationen zeigen sich nach Abdosierung von TPM unerwartet häufig Leistungsverbesserungen. Die Hypothese eines differentiellen Einflusses bestimmter Medikamentenkombinationen auf die Auftretenshäufigkeit kognitiver Beeinträchtigung unter TPM muss demnach verworfen werden.

3.3.3. Diskussion

Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden im Folgenden die Ergebnisse zu Risikofaktoren für die Entwicklung kognitiver Leistungsbeeinträchtigungen unter TPM in Frage-Antwort-Form dargestellt.

1. Stellt das Vorhandensein einer AHS bei Patienten mit TLE einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung kognitiver Beeinträchtigungen unter TPM-Therapie dar?

Nein.

Im betrachteten Kollektiv bestehend aus n=247 testnaiven Patienten mit symptomatischen Epilepsien mit und ohne TPM-Medikation, die nach der Ätiologie in Patienten mit „symptomatischer TLE mit AHS“, „symptomatischer TLE anderer Ätiologie“ und „kryptogener Epilepsie“ aufgeteilt worden waren, ergab sich bezogen auf die *phonematische Wortflüssigkeit* als Indikator TPM-induzierter Leistungsbeeinträchtigung kein Hinweis auf einen differentieller Einfluss der Ätiologie. Erwartungsgemäß erschienen die Patienten mit aktueller TPM-Medikation in diesem TPM-sensitiven Parameter schlechter als die Patienten ohne TPM, die Minderleistung erschien jedoch zwischen den Ätiologiegruppen für beide Bedingungen gleich verteilt. Die Hypothese eines erhöhten Risikos für TPM-induzierte kognitive Defizite bei Patienten mit TLE und AHS, die von Mula et al. (2003) anhand retrospektiver Daten formuliert worden war, ließ sich somit nicht verifizieren. Die theoretische Begründung für diese Hypothese verblieb im Originalartikel weitgehend unklar. Laut Autoren stellen Patienten mit TLE und AHS eine distinkte Gruppe mit besonderem klinischen Phänotyp dar, welcher sich neben der Tatsache, dass diese Patienten schlechtere Gedächtnisleistungen aufwiesen (Hermann et al., 1997) und häufiger medikamentös therapierefraktär seien als Patienten mit kryptogener TLE auch dadurch auszeichne, dass er für kognitive

Beeinträchtigung unter TPM prädisponiere. Die Erfassung neu aufgetretener Defizite nach Eindosierung von TPM erfolgte über Selbstaussage von Patienten und einer unsystematischen klinischen Evaluation („e.g., MMSE, informant/family report“), was die Aussagekraft der Daten in Frage stellt. Einschränkend zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist zu bemerken, dass die Einteilung der Ätiologie in der vorliegenden Arbeit bezüglich kryptogener Epilepsien leicht von der von Mula et al. (2003) vorgenommenen Einteilung abweicht. Diese differenzierten Patienten mit TLE und AHS sowie Patienten mit kryptogener TLE. Da bei Diagnosestellung einer kryptogenen Epilepsie der MR-Befund in aller Regel unauffällig ist, wird die Zuordnung zum wahrscheinlichen epileptogenen Herdareal über lokale EEG-Veränderungen und die Semiologie, d.h. das äußere Erscheinungsbild der Anfälle bestimmt. Da diese Informationen für die Patienten im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht qualitativ ausgewertet wurden, umfasste die Gruppe mit kryptogenen Epilepsien alle Patienten mit symptomatischen Epilepsien und unauffälligem MR-Befund unabhängig von einer weiteren lokalisationsdiagnostischen Zuordnung. Insofern ist der Quervergleich zu den Daten von Mula et al. (2003) nicht ganz zulässig. Auch wenn die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit nicht mit der Annahme eines erhöhten Risikos für TPM-induzierte Defizite bei AHS vereinbar sind, ergeben sich aus den Daten von Mula et al. (2003) möglicherweise doch andere Implikationen. Es erschiene vorstellbar, dass die in jener Studie untersuchten Patienten mit AHS bereits a priori schlechtere Leistungen in temporal assoziierten mittelfristigen Gedächtnisleistungen aufwiesen. Nach Eindosierung von TPM stellten sich zusätzlich Probleme im exekutiven Leistungen und KZG ein, die aufgrund fehlender Kompensationsressourcen zur Häufung subjektiver Klagen und über den MMSE abgebildeter Dekompensation kognitiver Leistungen führte. In diesem Falle läge das Risikopotential nicht in der Ätiologie selbst, sondern in Gedächtnisproblemen, die mutmaßlich häufiger bei Patienten mit TLE und AHS zu finden sind (vgl. Hermann et al., 1997).

2. Erscheint das Bildungsniveau als Prädiktor für das Auftreten kognitiver Störungen unter TPM-Therapie?

Tendenziell ja.

Die Ergebnisse von n=114 wiederholt untersuchten Patienten zeigen in der Tendenz, dass Patienten mit niedrigerem Bildungsniveau und somit geschätzt niedrigerer intellektueller Gesamtkapazität und geringeren kompensativen Ressourcen häufiger von signifikanten Leistungsbeeinträchtigungen unter TPM-Therapie betroffen sind (70%). Demgegenüber zeigen sich signifikante Leistungsunterschiede nach Abdosierung von TPM in der Gruppe bestehend aus Patienten mit dem höchsten Bildungsniveau nur in 57,1% der Fälle. Allerdings erreicht dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz und ist daher nur von deskriptivem Wert.

3. Existiert bei bekannter frontaler Vorschädigung ein differentiell erhöhtes Risiko für die Entwicklung kognitiver Defizite unter TPM?

Eher nein.

Zwar verweisen die Ergebnisse von n=265 testnaiven Patienten mit symptomatischer Epilepsie mit oder ohne TPM-Medikation, die nach dem Ort der vorliegenden Läsion in die Kategorien „frontal“ vs. „temporal“ vs. „Sonstige“ eingeteilt wurden auf einen signifikanten Effekt sowohl der Bedingung (mit vs. ohne TPM) als auch der Lokalisation der Läsion, allerdings belegen die Post-hoc-Vergleiche signifikante Unterschiede lediglich zwischen den Gruppen von Patienten mit „temporalen Läsionen“ und „sonstigen Läsionen“. Eine Interaktion zwischen der Bedingung „mit vs. ohne TPM“ und „Ort der Läsion“ ergab sich bezogen auf den TPM-sensitiven Parameter Wortflüssigkeit nicht. Im deskriptiven Vergleich lag die Leistung der Patienten mit frontalen Läsionen sowohl mit wie auch ohne TPM in vergleichbaren Abständen unter den Leistungen der Patienten mit temporalen Läsionen. Insofern ergeben sich aus den Ergebnissen lediglich in der Tendenz Hinweise auf einen additiven Effekt des Läsionsortes, nicht aber auf einen interaktionalen Zusammenhang. Wiederum stellt sich angesichts der Ergebnisse die Frage nach dem Einfluss von Kompensationsressourcen. Bei vorbestehender frontaler Läsion und bereits geringerem Ausgangsniveau in frontal assoziierten kognitiven Funktionen erreichen die Leistungen nach Eindosierung von TPM

aufgrund fehlender Kompensationsmöglichkeiten möglicherweise früher eine kritische Schwelle.

Aus den schwachen aber insgesamt kongruenten Befunden zu ätiologie-, lokalisations- und bildungsbezogenen Faktoren ergibt sich bezüglich des Risikopotentials für die Entwicklung kognitiver Defizite unter TPM ein Bild, das in Analogie zu Befunden aus dem Gedächtnisbereich bei Patienten mit Epilepsie betrachtet werden kann. Hier sind die Intelligenzleistung und die hierüber abgebildete „Reservekapazität“ kognitiver Funktionen prädiktiv für den Langzeitverlauf von Gedächtnisfunktionen (Helmstaedter, Kurthen, Lux, Reuber & Elger, 2003). Unabhängig von der Art der Behandlung (konservativ oder operativ) erscheint höhere Intelligenz mit einem positiveren Langzeitverlauf von Gedächtnisleistungen assoziiert. Auf den TPM-Bereich übertragen ließe sich der Schluss ziehen, dass auch hier die Kompensationsfähigkeit für kognitive Leistungsminderungen unter TPM ressourcenabhängig ist, und dass besonders die Patienten Gefahr laufen, unter TPM beträchtliche Probleme zu erfahren, bei denen diese Ressourcen aufgrund einer vorbestehenden Schädigung nicht zur Verfügung stehen.

4. Sind kognitive Leistungsveränderungen unter TPM-Therapie dosisabhängig?

Ja.

Die Korrelationsanalysen belegen sowohl für die Gruppe aller testnaiven Patienten (n=297) wie auch für Patienten mit Testwiederholung (n=115) unter TPM-Therapie einen signifikanten wenn auch schwachen negativen Zusammenhang zwischen Höhe der TPM-Tagesdosis und erreichtem TPM-Indexwert. Außerdem ergibt sich für die Gruppe mit Testwiederholung ein ebenso schwacher Zusammenhang zwischen Höhe der TPM-Tagesdosis und Größe der Veränderung nach Abdosierung. Die Höhe der TPM-Tagesdosis erscheint folglich sowohl schwach prädiktiv für die Leistung, als auch für den Grad der Leistungsverbesserung nach Beendigung der Therapie. Die Angaben zur Dosisabhängigkeit TPM-induzierter kognitiver Nebenwirkungen sind in der Literatur nicht konsistent. Dosisabhängige negative Effekte auf kognitive Teilleistungen wurden unter anderem von Crawford (1998) und Burton & Harden (1997) beschrieben, in den Stichproben von Thompson et al. (2000) und bei den durch Martin et al. (1999) untersuchten gesunden Probanden ließ sich keine Dosisabhängigkeit der Funktionsminderung erschließen.

Kockelmann et al. (2004) kamen anhand der Ergebnisse von n=42 Patienten zu dem Schluss, dass sich bei entsprechender Stichprobengröße durchaus eine signifikante Dosisabhängigkeit von Teilleistungsstörungen ergeben könnte. Diese Hypothese wurde durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bei n=297 und n=115 Patienten bestätigt. Aufgrund der Schwäche des Zusammenhangs erscheint die Dosis als Prädiktor von Leistungsbeeinträchtigungen unter TPM für den Einzelfall allerdings von zu vernachlässigender Wertigkeit. Auch Patienten mit TPM-Dosen im relativen Niedrigdosisbereich (<200 mg/d) erschienen in der vorliegenden Arbeit in der Mehrzahl der Fälle (52,6%) von Leistungsbeeinträchtigungen betroffen, wenn auch insgesamt in geringerem Ausmaß als Patienten im oder oberhalb des Bereich der empfohlenen Tagesdosis in AED-Polytherapie (Prävalenz $\geq 70\%$). Dass deutliche und persistierende Beeinträchtigungen bereits bei niedrigen Dosierungen auftreten können, belegen konsistent zu den Ergebnissen dieser Arbeit auch neueste Befunde aus der Literatur (Lee et al., 2006).

5. Existieren Medikamentenkombinationen in AED-Polytherapie, die das Auftreten signifikanter Leistungsbeeinträchtigungen in Anwesenheit von TPM begünstigen ?

Bedingt ja.

Die in der Vorarbeit von Kockelmann et al. (2004) aufgestellte Hypothese, dass sich unter Kombinationen mit VPA deutlichere Leistungsbeeinträchtigungen ergeben könnten, konnte anhand der Daten von 226 in Kombinationen mit VPA, CBZ und LEV oder LTG behandelten Patienten bestätigt werden. Patienten unter Kombinationen mit VPA zeigten bei vergleichbarer Anzahl weiterer AED und vergleichbarem Alter signifikant schlechtere Leistungen im TPM-Indexwert als Patienten unter Kombinationen mit CBZ. Dieses Ergebnis erscheint zunächst umso erstaunlicher, da a priori signifikant unterschiedliche TPM-Dosierungen zwischen den Gruppen vorlagen. Die Patientengruppe mit VPA erschien dabei deutlich *niedriger* dosiert als die Gruppe mit CBZ (217.40 vs. 329.24 mg/d). Dieser Unterschied in der TPM-Dosishöhe ist hochwahrscheinlich auf unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften von VPA und CBZ zurückzuführen (vgl. Kap. 1.4.1.2.2). Während VPA eher enzyminhibierende Eigenschaften besitzt, sorgt die Enzyminduktion bei CBZ für eine schnellere Verstoffwechslung von TPM. Zur Erreichung vergleichbarer stabiler Blutspiegel muss die Tagesdosis bei Patienten mit CBZ deshalb deutlich höher angesetzt werden. Leider wurden die TPM-Blutspiegel innerhalb der vorliegenden

Arbeit nicht erfasst, so dass nur spekuliert werden kann, dass sich die TPM-Blutspiegel und damit die Menge aktiver Substanz zwischen den Gruppen nicht wesentlich unterscheiden. Unter der plausiblen Annahme gleicher Menge ZNS-wirksamen TPM in den Gruppen mit VPA und CBZ ließe sich die unter VPA im Vergleich schlechtere Leistung nur im Sinne intrinsisch negativer Eigenschaften von VPA in Kombination mit TPM interpretieren, kann aber an dieser Stelle nicht weiter aufgelöst werden. Die Prädiktions-KFA verblieb ohne Hinweis auf Medikamentenkombinationen, die in Verbindung mit TPM mit häufigeren Leistungsverbesserungen nach Abdosierung assoziiert wären. Abgesehen von Kombinationen mit VPA ergeben sich somit keine weiteren Hinweise auf für die Hirnleistung ungünstige Medikamentenkombinationen mit TPM.

3.4. Studie 4: Langzeitverläufe kognitiver Leistung nach Abdosierung von TPM

3.4.1. Fragestellung

Die Beantwortung der Frage, ob sich die kognitive Leistungsfähigkeit nach Ausdosierung des Präparats kurzfristig wieder erholt, oder aber ob alternativ von kognitiven „Langzeitfolgen“ nach Einnahme von TPM gerechnet werden muss, stellt einen weiteren Untersuchungspunkt innerhalb dieser Arbeit dar. Zur Beantwortung dieser Frage sollten Verläufe nach Abdosierung wiederholt nachuntersuchter Patienten betrachtet werden. In der Studie von Kockelmann et al. (2003) zeigten sich signifikante Verbesserungen nach TPM-Abdosierung in einem Retest-Intervall von acht Tagen (Median). Allerdings lagen für die Daten weder Referenzwerte für die Ausgangsleistung der Patienten noch Daten aus weiteren Untersuchungen in einem zeitlich größeren Abstand vor, so dass die Frage, ob sich die Leistung unmittelbar nach Abdosierung bereits den Endpunkt der Leistungsverbesserung darstellt, zunächst unbeantwortet blieb. Die Hypothese bezüglich dieser Fragestellung lautete, dass sich die Kognition kurzfristig nach Abdosierung von TPM wiedererholt und keine „kognitive Langzeitfolgen“ im Sinne längerfristig gestörter Funktionalität zu erwarten sind.

3.4.2. Methode

Von insgesamt 20 Patienten lagen Daten aus Untersuchung unter TPM sowie Testwiederholungsdaten zu zwei Testzeitpunkten nach Abdosierung von TPM vor, aus denen ein TPM-Index bestimmt werden konnte. Bei der Auswahl der Daten wurde darauf geachtet, dass die Erst- und Wiederholungstestungen ohne zwischenzeitliche chirurgische Intervention erfolgten. In die Analyse gingen 15 prä- und 5 postoperative Verläufe ein. Die Untersuchungszeitpunkte wurden definiert als „T1: Testung unter TPM“, „T2: erste Testung nach Abdosierung“, „T3: zweite Testung nach Abdosierung“. Im Rahmen einer ANOVA mit Messwiederholung wurde geprüft, inwieweit sich der TPM-Index als Indikator TPM-induzierter kognitiver Dysfunktion im Verlauf verändert (Gruppencharakteristika der Stichprobe zum Zeitpunkt T1 siehe Tab. 23).

Tabelle 23: *Klinische Charakteristika der Patienten mit Angaben zum Langzeitverlauf zum Zeitpunkt der Untersuchung mit TPM (T1, n=20)*

Alter (Jahre, M / SD)	33.46 / 13.91
IQ (M / SD)	93.25 / 10.60
Geschlecht (m / w)	9 / 11
Händigkeit	
Rechts / Links / Ambidexter	13 / 1 / 4
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre, M / SD)	19.25 / 15.25
Dauer der Epilepsie (Monate, M / SD)	170.55 / 135.36
Ätiologie	
Symptomatisch	15
Kryptogen	2
Idiopathisch	1
Ort der Läsion (MRT bei symptomat.)	
Frontal	3
Temporal	12
Seite der Läsion (MRT bei symptomat.)	
Rechts	8
Links	4
Bilateral	3
TPM-Tagesdosis (mg/d, M / SD)	355.56 / 228.09

Die Anzahl insgesamt eingenommener AED unterschied sich erwartungsgemäß signifikant zwischen den Testzeitpunkten ($F = 8.06$, $df = 2$, $p = .001$). Zum ersten Testzeitpunkt (T1) nahmen die Patienten mit 3,20 AED im Mittel (SD: 1.01) mehr Medikamente ein als zu den Folgetestzeitpunkten T2 (Mittel: 2.15; SD: 0.93) und T3 (Mittel: 2.25; SD: 0.79). Die Anzahl der AED unterschied sich nicht zwischen den Folgezeitpunkten T2 und T3. Der zeitliche Abstand zwischen Erstuntersuchung unter TPM und der ersten Folgeuntersuchung nach Abdosierung betrug im Median 14 Tage, der Abstand zwischen erster und zweiter Folgetestung nach Abdosierung im Median 135 Tage.

3.4.3. Ergebnisse

Tab. 24 gibt die deskriptive Statistik für die Entwicklung des TPM-Indexwertes zwischen Untersuchungen unter TPM (T1) und den Verlaufsuntersuchungen ohne TPM zu den Zeitpunkten T2 und T3 wieder (n=20). Zur Darstellung hypothetischer Erwartungswerte werden als Referenzwerte zusätzlich die mittleren TPM-Indexwerte aus allen Untersuchungen des Ausgangsdatensatzes mit (n=626 Testungen) und ohne TPM (n=649 Testungen) wiedergegeben.

Tab. 24: Ergebnisse der Testung unter TPM (T1) und der Verlaufsuntersuchungen (T2 und T3) und Referenzwerte

TPM-Index	T1 (n=20)	T2 (n=20)	T3 (n=20)
M	-0.90	-0.53	-0.50
SD	0.31	0.34	0.52

Mittlerer TPM-Index in Untersuchungen mit TPM (n=626, Referenz 1): -0.87

Mittlerer TPM-Index in Untersuchungen ohne TPM (n=649, Referenz 2): -0.55

Abb. 3 gibt die Ergebnisse graphisch in Form von Fehlerbalken wieder.

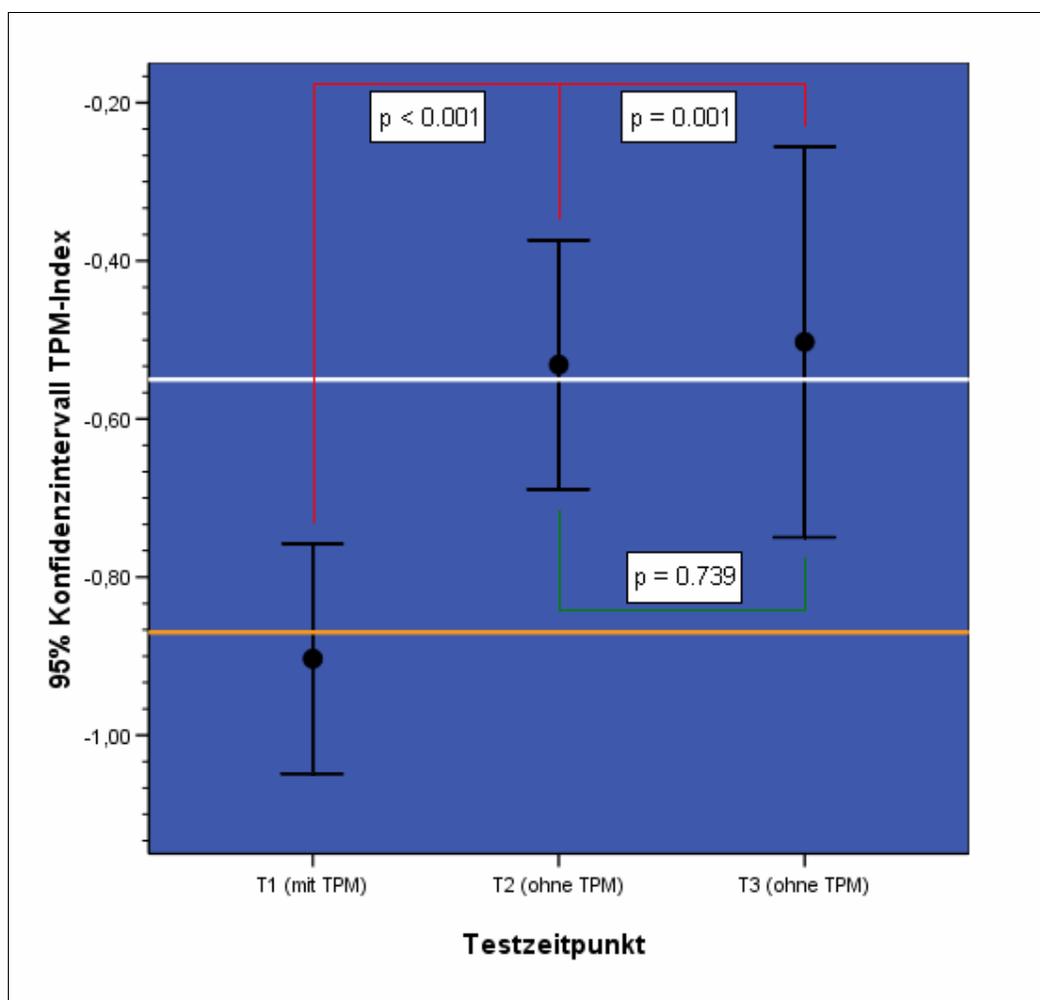


Abbildung 3: Verlaufsdarstellung des TPM-Indexwertes bei $n=20$ Patienten. Die weiße Linie repräsentiert den Mittelwert aller Testungen ohne TPM (Referenz 1, $n=649$), die orange Linie den Mittelwert aller Testungen mit TPM (Referenz 2, $n=626$)

Aufgrund einer Verletzung der Sphärizitätsannahme (Mauchly-W = .71, approx. $X^2 = 6.19$ df = 2, $p = .045$) und bei kleiner Stichprobengröße wurde die ANOVA mit Messwiederholung nach Greenhouse-Geisser adjustiert. Die allgemeine Statistik verweist mit $F = 12.69$ (df = 1.55, $p < .001$) auf hoch signifikante Unterschiede im TPM-Indexwert zwischen den Untersuchungszeitpunkten. Die post-hoc paarweisen Vergleiche belegen signifikante Unterschiede zwischen T1 und T2 ($p < .001$) und T1 sowie T3 ($p = .001$). Die Testleistung unter TPM erscheint also gegenüber beiden Folgezeitpunkten nach Abdosierung signifikant schlechter. Zwischen T2 und T3 hingegen ergeben sich keine Unterschiede im TPM-Indexwert ($p = .739$).

Abb. 3 verdeutlicht, dass die Indexwerte der untersuchten Teilpopulation in der Testung mit TPM nahe dem Mittelwert aller Untersuchungen mit TPM liegen (Referenzlinie 2). Demzufolge liegt die Leistung der Teilpopulation im Erwartungsbereich, und ein TPM-Effekt bildete sich auch in dieser Gruppe ab. Die Ergebnisse der Wiederholungstestungen wiederum liegen im Bereich der Ergebnisse aller Untersuchungen ohne TPM (Referenzlinie 1). Nach Abdosierung von TPM erholt sich die über den TPM-Indexwert abgebildete kognitive Leistungsfähigkeit innerhalb kurzer Zeit wieder in Richtung des Erwartungswertes und bleibt danach konstant.

3.4.4. Diskussion

Zum Ausschluss möglicher kognitiver „Langzeitfolgen“ nach Beendigung der TPM-Therapie wurden Ergebnisse von n=20 Patienten betrachtet, die einmal unter TPM, und in der Folge zwei weitere Male nach Abdosierung von TPM nachuntersucht worden waren. Unter Behandlung mit TPM zeigte sich die Testleistung in TPM-sensitiven Tests auch in dieser Teilpopulation im Bereich des Erwartungswertes beeinträchtigt. Nach einem Retestintervall von Median 14 Tagen zeigten sich die Leistungen signifikant verbessert, bei Folgeuntersuchungen nach im Median 135 Tagen war keine weitere Veränderung der Leistung zu beobachten. Die Daten sprechen somit deutlich gegen die Existenz kognitiver Langzeitfolgen nach Beendigung der TPM-Therapie und für eine rasche Erholung kognitiver Funktionen nach Abdosierung. Obwohl bereits dem klinischen Eindruck nach nahe lag, dass sich die kognitive Funktionalität nach Beendigung der TPM-Therapie rasch wiederholt, so fehlten doch bis zum jetzigen Zeitpunkt konkrete Daten hierzu. Der Nachweis rascher Erholung bietet zwei Vorteile. Zum einen können sich Arzt und Patient nach Datenlage sicher sein, dass bei einem etwaigen Auftreten kognitiver Defizite unter TPM und dem Wunsch nach Beendigung der Therapie dem Patienten kein längerfristiger Schaden droht. Kognitive Nebenwirkungen stellen somit für die Therapieentscheidung keinen unmittelbaren Hinderungsgrund dar, weil Nebenwirkungen zeitlich begrenzt und somit auch deren Abklingen planbar erscheinen. Zum andern versetzt das Wissen um die Kurzfristigkeit der Nebenwirkungen den Neuropsychologen in die Lage, den Zeitpunkt für eine vollständige Untersuchung etwa im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik so zu

legen (etwa wie in der Klinik für Epileptologie angewandte Praxis erst drei volle Tage nach der letzten Dosisaufnahme von TPM), dass er relativ kurzfristig nach Abdosierung ein aussagekräftiges und voll interpretierbares neuropsychologisches Profil erhalten kann und sich nach Änderung der Medikation keine weitere Verzögerungen mehr ergeben.

3.5. Studie 5: Selbst- und Fremdwahrnehmung kognitiver Leistung unter TPM

3.5.1. Fragestellungen

Die Selbsteinschätzung kognitiver Defizite wird bei Patienten mit Epilepsie in nachvollziehbarer Weise dadurch erschwert, dass die Hirnleistung in dieser Patientengruppe von einer Vielzahl von Faktoren (vgl. Elger et al., 2004) beeinflusst wird. Die Patienten nehmen in der Regel im Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte eine Vielzahl von Medikamenten ein und das Medikamentenregimen wird oft verändert, was eine Zuordnung von spezifischen Nebenwirkungen schwierig werden lässt. Zudem kann die Bewertung der eigenen Leistungsfähigkeit durch soziale Gegebenheiten erschwert werden, da z. B. durch Arbeitslosigkeit und der damit verbundenen Reduktion von Aufgabenfeldern oftmals die Möglichkeit des sozialen Abgleichs fehlt.

Bezogen auf mögliche kognitive Nebenwirkungen von TPM stellte sich die Frage, ob und inwiefern Patienten Beeinträchtigungen selbst wahrnehmen, ob die wahrgenommene Beeinträchtigung zum Ausmaß objektiver Defizite passt, inwieweit die Patientenangaben im Vergleich zu von Angehörigen wahrgenommenen Defiziten zuverlässig erscheint, bei welchen Patienten eine realistische Einschätzung möglicher Defizite existiert, und bei welchen Patienten dies nicht der Fall ist. In der Studie von Kockelmann et al. (2003) gab zum Zeitpunkt der Untersuchung unter TPM keiner der 20 untersuchten Patienten anamnestisch kognitive Beeinträchtigungen unter dem Medikament an. Fünf Patienten hatten laut Arztbrief im Verlauf der Behandlung mit TPM zumindest einmal milde bis moderate kognitive Nebenwirkungen in den Bereichen Konzentration und Gedächtnis geklagt. Demgegenüber wiesen aber (abhängig vom durchgeführten Test) bis zu 14 von 20 Patienten eine signifikante Verbesserung der Testleistung nach Abdosierung von TPM auf. Zusammen mit den Ergebnissen der Studie von Fritz et al. (2005), in der sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen testpsychologisch nachweisbarer und subjektiv empfundener Beeinträchtigung unter TPM-Therapie zeigte gab dieser Befund Anlass zur Vermutung, dass Patienten unter TPM das Vorhandensein kognitiver Defizite eher unterschätzen, und es im Zweifel verlässlicher sein könnte, zur Beurteilung des Vorliegens kognitiver Nebenwirkungen einen Angehörigen des Patienten hinzuzuziehen. In vielen Fällen, und dies erklärt möglicherweise auch

einen Teil der stark divergierenden Angaben zu kognitiven Nebenwirkungen von AED im Allgemeinen, bleibt es bei der Angabe von Nebenwirkungen auch in klinischen Trials oft bei der bloßen Frage, ob die Patienten selbst eine Minderung ihrer Leistungsfähigkeit bemerkt hätten. Um die Erfassung subjektiver Nebenwirkungen zu standardisieren und somit zumindest ein gewisses Maß an Validität zu gewährleisten, war im Jahr 2004 in der Neuropsychologischen Abteilung der Klinik für Epileptologie der „Fragebogen zur Erfassung subjektiver Medikamentennebenwirkungen“ entwickelt und eingeführt worden, welcher bis heute zur subjektive Einschätzung von Medikamentennebenwirkungen auf Kognition und Stimmung sowohl im klinischen Kontext wie auch in Medikamentenstudien eingesetzt wird. Die Ergebnisse dieser selbst- und fremdanamnestischen Fragebogenerhebung gingen zusammen mit den objektiven Testdaten in die Beantwortung oben genannter Fragestellungen ein.

3.5.2. Beschreibung des Fragebogens und der untersuchten Stichprobe

Im „Fragebogen zur Erfassung subjektiver Medikamentennebenwirkungen“ (siehe Anhang) soll der Patient zunächst durch ein dichotomes Item („ja/nein“) einschätzen, ob es seit der letzten Medikamentenumstellung zu „Beeinträchtigungen der geistigen Leistungsfähigkeit und / oder des Befinden und der Stimmung“ gekommen ist, und wie sicher („sehr unsicher“ / „eher sicher“ / „sehr sicher“) diese Veränderungen auf die Einnahme eines oder mehrerer Medikamente zurückgeführt werden kann. Dann sollen die für diese Veränderung verantwortlichen Medikamente angegeben werden. In der Folge sollen für bestimmte kognitive Funktionsbereiche (z.B. „Flüssiges Sprechen“, „Wortfindung“, „Vergangenes Erinnern“, „Neues Behalten“) und Stimmungs- und Verhaltensvariablen („Depression“, „Unruhe“, „Gereiztheit / Aggression“, „Gewichtszunahme“) Urteile entlang einer vierstufigen Skala (von 1 = „gar nicht“ bis 4 = „stark“) abgegeben werden, wie negativ sich die Medikamente auf diese Bereiche ausgewirkt haben. Da eines der Ziele der Ausgabe der Fragebögen von Beginn an auch die Überprüfung der Passung zwischen Selbst- und Fremdeinschätzung war, existiert eine Version für Patienten und eine Version für nahe Angehörige, die zeitgleich zur Version des Patienten ausgegeben wird. Die Angehörigenfragebögen unterscheiden sich von der Patientenversion lediglich darin, dass auf die Beurteilung von Störungen sexueller Appetenz und der Sexualfunktion

verzichtet wurde. Der dargestellte Fragebogen war seit dem 29.07.2004 an insgesamt n=98 Patienten unter TPM-Therapie ausgehändigt worden. Diese Patienten wurden zum jeweiligen Zeitpunkt aktuell mit TPM behandelt. Der Fragebogen wurde in allen Fällen *vor* der neuropsychologischen Untersuchung ausgehändigt und zwar ohne Hinweis, dass die anstehende Untersuchung u. a. auch der Überprüfung eines möglichen Medikamenteneffekts dienen sollte. Insgesamt erhielten n=34 Angehörige einen korrespondierenden Fragebogen zur Überprüfung der Passung von Fremd- und Selbsteinschätzung unter TPM. In Tab. 25 sind die Patientencharakteristika der Patienten mit Fragebögen dargestellt.

Tabelle 25: Gruppencharakteristika der Patienten mit Fragebögen (n=98)

Alter (Jahre, M / SD)	36.94 / 13.60
IQ (M / SD)^a	95.02 / 16.27
Geschlecht (m / w)	43 / 55
Händigkeit	
Rechts / Links / Ambidexter	76 / 9 / 13
Bildung	
kein Schulabschluss / Sonderschule	14
Hauptschule	27
Mittlere Reife	26
Abitur / Studium	31
Alter bei Krankheitsbeginn (Jahre, M / SD)	17.22 / 13.94
Dauer der Epilepsie (Monate, M / SD)	235.41 / 183.29
Ätiologie	
Symptomatisch	42
Idiopathisch	14
Kryptogen	36
Andere (dissoziativ, Gelegenheitsanfall, etc.)	6
Seite der zugrunde liegenden Läsion (MRT bei sympt.)	
Rechts	13
Links	19
Bilateral	10
Ort der zugrunde liegenden Läsion (MRT bei sympt.)	
Temporal	25
Andere	17
Anzahl AED (M / SD)^b	2.63 / 1.06
TPM-Tagesdosis (mg/d, M / SD)	265.05 / 171.66

^a IQ-Testung nicht unter TPM^b TPM-Monotherapie bei n = 12

3.5.3. Objektive und subjektive Einschätzung des Vorliegens TPM-bedingter Beeinträchtigungen

Nicht in allen Fällen lagen zur Beurteilung von Leistungsveränderungen Daten aus Erst- und Wiederholungstests vor. Bei n=60 Patienten war es möglich, aus dem Vergleich von Testungen ON und OFF TPM eine Aussage über einen möglichen Effekt zu treffen. Bei n=38 Patienten lag nur das Ergebnis einer einmaligen Untersuchung vor. In diesen Fällen wurde das Urteil über das Vorliegen/Nicht-Vorliegen eines möglichen TPM-Effekts aus dem neuropsychologischen Profil per Expertenurteil getroffen. Aufgrund der Unterschiedlichkeit der Erfassungsmethoden und Fragestellungen (nur einmalige Testung vs. Wiederholungstestung in zum Teil deutlich unterschiedlichen Intervallen, Fragestellung gezielt vs. im Rahmen von Routineuntersuchungen, unterschiedliche Tests) erschien es für diese Patientengruppe nicht sinnvoll, zur Beurteilung des Vorliegens möglicher TPM-induzierter kognitiver Defizite den Vergleich von Rohwertdaten heranzuziehen. Stattdessen wurde als Beurteilungsgrundlage der neuropsychologische Befund bemüht. Je nachdem, ob sich aus den Profilbeurteilungen der Einzeluntersuchungen oder aus Veränderungen im Falle von Wiederholungsmessungen Hinweise auf das Vorliegen TPM-bedingter Hirnleistungsminderung ergaben, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt und zwar in solche „mit klinischen Hinweisen auf signifikante TPM-assoziierte Beeinträchtigung“ und solche ohne diese.

Die neuropsychologische Befundung legte in dieser Stichprobe für 79/98 Patienten (80,6%) das Vorliegen eines TPM-bedingten kognitiven Defizits nahe. Bei 19/98 Patienten (19,4%) bildete sich ein solcher Effekt nicht ab. Subjektiv gaben 56/91 Patienten (61,5%) Beeinträchtigungen der geistigen Leistungsfähigkeit seit der letzten Medikationsumstellung an. Von diesen führten 43 Patienten (76,8%) Prozent die Beeinträchtigung auf TPM (entweder alleine oder in Kombination mit weiteren Medikamenten) zurück. Insgesamt gaben also 47,3% der Patienten auf TPM rückführbare kognitive Defizite an. Eine subjektive Beeinträchtigung der Stimmung seit der letzten Medikationsumstellung lag bei 45/84 Patienten (53,6%) vor. Davon gaben 33 Patienten (73,3%) TPM (entweder alleine oder in Kombination mit weiteren Medikamenten) als Verursacher an. Insgesamt gaben also 39,3% der Patienten eine auf TPM rückführbare Beeinträchtigung der Stimmung an. Kreuztabelle 26 gibt die Ergebnisse zur Passung subjektiver und objektiver Daten wieder. Das Vorliegen

subjektiver kognitiver Beeinträchtigung wurde unabhängig davon gewertet, ob eventuelle Defizite auf TPM zurückgeführt wurden, ein anderes Medikament als Ursache angegeben identifiziert oder keine Angaben zum Grund gemacht wurden.

Tabelle 26: Kreuztabelle zur Passung der Angaben zu subjektiver Beeinträchtigung und objektivierbarer Defizite (n=98)

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	Korrekt	56	57,1	61,5	61,5
	Falsch Negativ	26	26,5	28,6	90,1
	Falsch Positiv	9	9,2	9,9	100,0
	Gesamt	91	92,9	100,0	
Fehlend	System	7	7,1		
Gesamt		98	100,0		

61,5% der Patienten beurteilten die Situation richtig, das heißt, sie gaben das Vorliegen kognitiver Defizite bei objektivem Vorliegen von Beeinträchtigungen an oder negierten diese im Falle des Fehlens objektivierbarer Defizite. 38,5% beurteilten die Situation nicht korrekt. Von diesen Patienten verneinten 28,6% das Vorliegen medikationsbedingter kognitiver Defizite trotz objektiver Minderleistung (Falsch Negative), weitere 9,9% gaben Defizite an, die sich jedoch nicht objektivieren ließen (Falsch Positive).

Im Anschluss stellte sich die Frage, inwiefern sich die Gruppe der Patienten mit objektivierten Einbußen unter TPM und subjektiven Klagen über Nebenwirkungen von der Gruppe von Patienten unterschied, bei denen objektivierbare Defizite zwar ebenso auftraten, die subjektiv jedoch *keine* Klagen vorbrachten. Die beiden Gruppen wurden mittels t-Tests für unabhängige Stichproben und Chi-Quadrat-Tests auf Unterschiede bezüglich der in Tab. 25 aufgeführten soziodemographischen, erkrankungs- und medikationsbezogenen Variablen überprüft. Dabei zeigte sich, dass sich die Patientengruppen *mit* (n = 47) und *ohne* Klagen (n=26) nur in einer Variable signifikant voneinander unterschieden, nämlich in der aktuellen TPM-Tagesdosis. Die Gruppe *mit* objektivierbarer Minderleistung *und Angabe subjektiver*

Beeinträchtigung hatte dabei kontraintuitiv mit ~245 mg/d eine um mehr als 100 mg/d und signifikant ($T = 2.68$, $df = 71$, $p = .009$) niedrigere TPM-Tagesdosis als Patienten *mit* objektivierbarer Minderleistung *ohne* Angabe subjektiver Beeinträchtigung (Tagesdosis ~354 mg/d). In der Tendenz lag des Weiteren der IQ der Patienten *ohne* Klagen unter dem der Patienten *mit* Klagen (~10 IQ-Punkte), allerdings lagen für diese Variable nur wenige Daten vor ($n=29$).

3.5.4. Profil subjektiver Defizite und Übereinstimmung von Selbst- und Fremdeinschätzung

Als nächstes wurde der Frage nachgegangen, ob sich das in Studie 1 beschriebene differentielle kognitive Nebenwirkungsprofil von TPM mit betonten Beeinträchtigungen in attentional-exekutiven Funktionen auch in der Selbsteinschätzung der Patienten wieder findet. Die kategorialen Subscores des Nebenwirkungsfragebogens wurden zu diesem Zwecke mittels Mann-Whitney-U-Tests auf Unterschiede in der Antworttendenz zwischen den Gruppen überprüft. In die Analyse der subjektiven Profileinschätzung wurden die Einschätzung der Patienten, bei denen aufgrund der Testdaten ein spezifischer TPM-Effekt nahe lag, und die gleichzeitig über medikationsbedingte Minderleistungen klagten ($n=47$), den Einschätzungen der Patienten ohne nachweisbares Defizit und ohne Angabe subjektiver Beeinträchtigung ($n=9$) gegenübergestellt. Tab. 27 zeigt die Ergebnisse der Analyse des subjektiven Nebenwirkungsprofils.

Tabelle 27: Gruppenunterschiede in neuropsychologischen Fragebogenitems zwischen Patienten mit objektiver und subjektiver Minderleistung (n=47) und Patienten ohne (n=9)

Item	MIT subjektiver und objektiver Minderleistung (n=47) M/SD	OHNE subjektive und objektive Minderleistung (n=9) M/ SD	Sign.*
Reaktionsvermögen / Schnelligkeit	1.53 / 1.02	0.67 / 1.12	.026
Konzentrationsfähigkeit	2.04 / 0.94	0.67 / 0.87	.001
Flüssiges Sprechen	1.74 / 0.90	0.78 / 0.97	.012
Sprachliches Verständnis	1.30 / 1.01	0.63 / 0.92	.076
Wortfindung	1.79 / 0.95	0.89 / 1.05	.027
Vergangenes Erinnern	1.45 / 1.18	0.67 / 0.87	.066
Neues Behalten	1.77 / 0.96	0.78 / 0.97	.012
Orientierung	1.07 / 0.96	0.63 / 0.92	.214

* asymptotische Signifikanz (zweiseitig) nach Mann-Whitney-U

Zum korrigierten Alpha-Niveau nach Bonferroni von $0.05 / 8 = 0.00625$ verweist die U-Statistik auf einen signifikanten Unterschied lediglich für die Variable „Konzentrationsfähigkeit“ ($p = .001$). Tendenziell ($p = .012$) zeigen sich Unterschiede für die Variable und „Flüssiges Sprechen“ und „Neues Behalten“. Graphisch stellt sich dies folgendermaßen dar (Abb. 4):

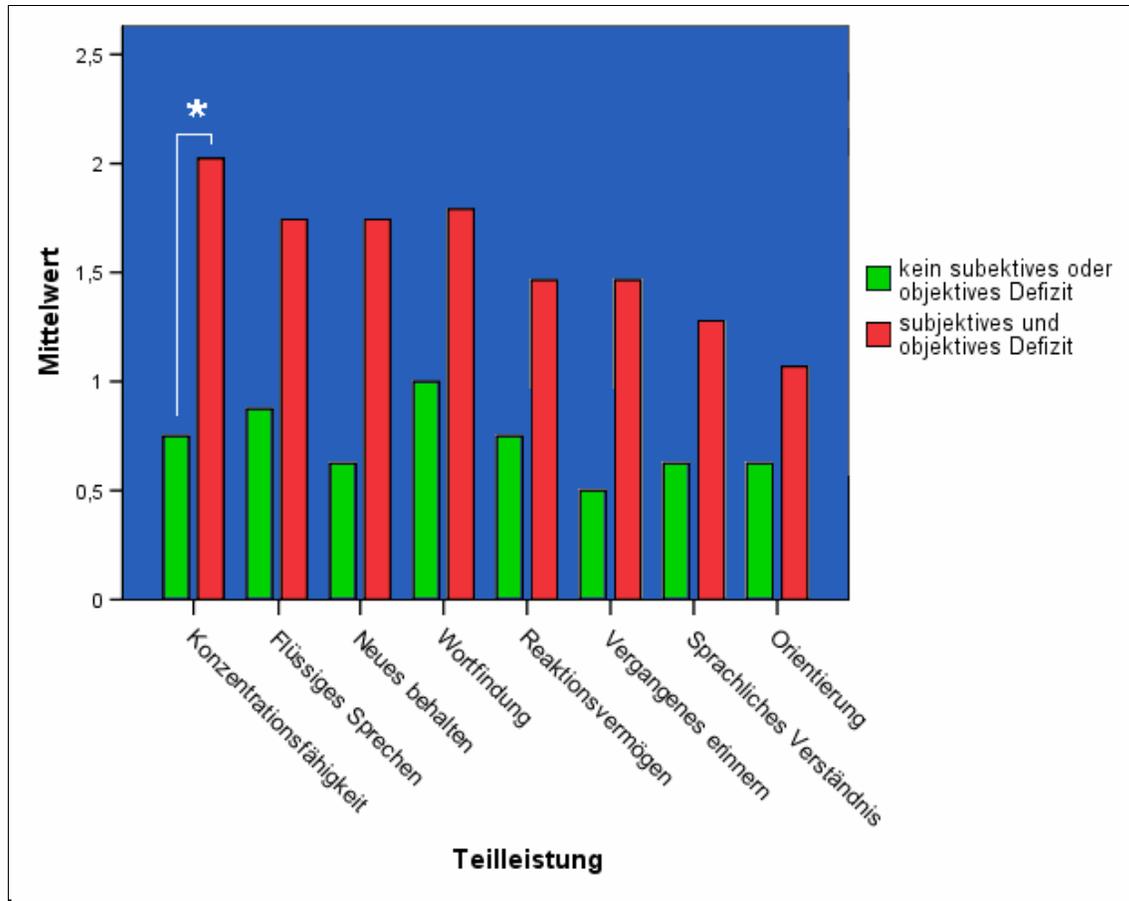


Abbildung 4: Balkendiagramm zur subjektiven Beurteilung medikationsbedingter kognitiver Defizite

Die Darstellung verdeutlicht, dass die Patienten mit subjektiven Klagen unter TPM in allen abgefragten Teilleistungsbereichen deutlichere Beeinträchtigungen angeben. Akzentuiert erscheinen die Klagen dabei für die Leistungsbereiche „Konzentrationsfähigkeit“, „Flüssiges Sprechen“ und „Neues Behalten“. Andere Funktionen (z.B. „Orientierung“) hingegen werden unter TPM als weniger beeinträchtigt wahrgenommen. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich zumindest in der Tendenz ein zu den objektiven Testdaten (vgl. Studie 1) vergleichbares Profil kognitiver Leistungsbeeinträchtigungen unter TPM.

In der Folge wurde geprüft, in wie vielen Fällen Patienten und Angehörige bezüglich des Vorliegens medikationsbedingter kognitiver Defizite bezogen auf das erste globale Item (Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit: „ja / nein“) zu demselben Ergebnis gelangen (n=34). In 87,1% der Paarvergleiche kommen

Patienten und Angehörige zum gleichen Urteil bezüglich des Vorliegens / Nicht-Vorliegens medikationsbedingter kognitiver Defizite. Dieses Ergebnis spricht für eine hohe Korrespondenz von Patienten- und Angehörigeneinschätzungen und folglich für eine vergleichsweise hohe Reliabilität der Selbsteinschätzung kognitiver Defizite auch unter TPM.

3.5.5. Quervergleich zur subjektiven Einschätzung kognitiver und verhaltensbezogener Nebenwirkungen unter LEV und bei beliebiger Medikation

Der „Fragebogen zu subjektiven Medikamentennebenwirkungen“ war bereits in einer Studie zum Nebenwirkungsprofil von LEV angewendet worden. Als Referenz für die oben dargestellten und im Zusammenhang mit TPM erhobenen Daten, die für sich genommen zwar Aussagen zur Passung subjektiver und objektiver Daten sowie zur Passung selbst- und fremdanamnestischer Aussagen erlauben, die Frage aber offen lassen, ob Patienten unter TPM subjektiv häufiger Nebenwirkungen erleben als unter anderen Medikamenten, sollen auf deskriptiver Ebene Daten aus der Fragebogenstudie bei Patienten mit LEV und einer Kontrollgruppe von Patienten mit beliebigen Medikamentenkombinationen gegenüber gestellt werden. Die Darstellung beschränkt sich dabei auf Häufigkeitsangaben zum Auftreten kognitiver und verhaltensbezogener Nebenwirkungen. Dabei muss betont werden, dass sowohl das untersuchte Patientenkollektiv als auch die Fragestellung deutlich von der unter TPM untersuchten Gruppe abweicht: die LEV-Patienten waren explizit nach auf LEV rückführbare Problemen befragt worden. Bei den TPM-Patienten wurde dies explizit offen gelassen. Für die LEV-Gruppe war es unerheblich, ob die Patienten das Medikament zum Befragungszeitpunkt noch einnahmen oder es irgendwann einmal genommen hatten, soweit sie sich noch an mögliche Nebenwirkungen erinnern konnten. Die Patienten der TPM-Gruppe nahmen das Medikament zum Untersuchungszeitpunkt noch ein. Während die Patienten der LEV-Gruppe (und auch die Patienten der Kontrollgruppe mit beliebigen Medikamentenkombinationen) konsekutiv in die Befragung eingeschlossen, also nicht vorselektiert wurden, wurden die Patienten mit TPM zum großen Teil zur Überprüfung eines möglichen TPM-Effektes zur Untersuchung angemeldet (*selection bias*). Diese Punkte sollten hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Daten bedacht werden. Tab. 28 gibt die Auftretenshäufigkeit subjektiver Klagen über „Beeinträchtigungen der geistigen

Leistungsfähigkeit“ und der „Stimmung“ bei Patienten unter TPM-Therapie, Patienten mit LEV und einer Kontrollgruppe konsekutiver Patienten mit beliebiger Medikation wieder.

Tabelle 28: Kreuztabelle zur Auftretenshäufigkeit auf TPM (n=91), LEV (n=308) oder andere Medikamente (Kontrollgruppe, n=51) rückführbarer kognitiver und verhaltensbezogener Defizite, Prozentangaben beziehen sich auf positive Fälle (Vorliegen von Beeinträchtigungen = „ja“)

		Geistige Leistungsfähigkeit beeinträchtigt?	Stimmung beeinträchtigt?
Gruppe	TPM	47,3%	39,3%
	LEV	45,5%	52,8%
	Zufallsauswahl	58,8%	53,5%

Dieses Ergebnis spricht für eine vergleichbare subjektive Einschätzung auf das jeweilige Medikament rückführbarer kognitiver Beeinträchtigung für TPM und LEV. In der Kontrollgruppe, in der nicht explizit nach einem Medikament sondern nach Nebenwirkungen der Medikation i. A. gefragt wurde, liegt der Prozentsatz höher. Bezogen auf Beeinträchtigung in der Stimmung schneiden LEV und die Kontrollgruppe vergleichbar ab, hier liegt die Einschätzung der TPM-Gruppe unter dem Ergebnis der anderen beiden Gruppen.

3.5.6. Diskussion

Angesichts des klinischen Eindrucks, nach dem nicht alle Patienten unter TPM eine mit den Ergebnissen der neuropsychologischen Untersuchung übereinstimmende Wahrnehmung des Vorliegens kognitiver Defizite zeigen, TPM-bedingte Defizite eher unterschätzt werden (vgl. Kockelmann et al., 2003) und unter der Hypothese, dass die vor allem in frühen Studien zur Wirksamkeit von TPM berichteten und nicht von anderen AED unterschiedlichen Nebenwirkungsraten unter TPM zumindest teilweise daher rühren könnten, dass der *self-report* im Falle von TPM nur ein unzureichendes Mittel der Erfassung klinisch relevanter Nebenwirkungen darstellt, wurde in der vorliegenden Arbeit die Passung selbst- und

fremdanamnestisch erhobener Angaben und objektiver Testdaten überprüft. Zu diesem Zwecke wurden die Ergebnisse eines Fragebogens zu subjektiven Medikamentennebenwirkungen von n=98 neuropsychologisch untersuchten Patienten den Ergebnissen der Einschätzung von n=34 Angehörigen und den objektiven Testdaten gegenübergestellt.

Zunächst ist festzuhalten, dass die über Expertenurteil objektivierte Prävalenz kognitiver Defizite in dieser Stichprobe mit 80,6% deutlich über der für die Gesamtgruppe ermittelten Prävalenz (64,5%) lag. Die in diese Analyse eingeschlossenen Patienten waren in vielen Fällen erst aufgrund des klinischen Eindrucks möglicher TPM-bedingter Nebenwirkungen seitens des behandelnden Arztes zur neuropsychologischen Untersuchung angemeldet worden, die höhere Prävalenz bildet somit am ehesten das Resultat einer Vorselektion ab. Weiterhin ist zu vermerken, dass die untersuchenden Neuropsychologen sich des Anmeldegrundes durchaus bewusst und folglich gegenüber der Fragestellung, nämlich ob ein mit dem Nebenwirkungsprofil von TPM zu vereinbarendes Defizit vorliegt, nicht geblendet waren, daher möglicherweise Ergebnisse in diese Richtung überinterpretiert wurden. Die Urteilsbildung über das Vorliegen eines TPM-Effekts geschah nicht anhand statistisch gesicherter Kennwerte, sondern aufgrund des klinischen Gesamtbildes des Patienten. Seit der letzten Medikationsumstellung gab die Mehrzahl der Patienten kognitive Beeinträchtigungen an. Diese wurden wiederum in der deutlichen Mehrzahl auf das Wirken von TPM attribuiert. Letzteres gilt auch für die Stimmung. Insgesamt liegt der Anteil von Patienten, bei denen eine eindeutige Rückführung der testpsychologisch objektivierbaren Defizite auf TPM gelingt mit 47,3% jedoch deutlich unter dem Prozentsatz der Patienten mit objektivierten Defiziten, so dass die Hypothese einer tendenziellen Unterschätzung kognitiver Defizite unter TPM als bestätigt angesehen werden kann.

Worin liegen nun die Gründe für diese Unterschätzung? Zunächst ist vorstellbar, dass der Begriff „neuropsychologisch fassbares Defizit“ ein Konstrukt abbildet, das sich im Falle von TPM zwar durch den Einsatz sensitiver Tests zuverlässig abbilden lässt, für den Alltag des Patienten jedoch eine untergeordnete Rolle spielt. Es erscheint denkbar, dass es vielen Patienten etwa aus Gründen eines reduzierten Anspruchs an die Alltagsfunktionalität durch Arbeitslosigkeit oftmals an Möglichkeiten des sozialen Abgleichs des kognitiven Leistungsvermögens fehlt und neuropsychologisch fassbare Funktionseinschränkungen nicht als alltagsrelevante

Defizite bemerkt werden. Hinweisgebend für die Richtigkeit dieser Annahme könnte sein, dass die Passung zwischen Patienten- und Angehörigendaten mit 87,1% erstaunlich hoch liegt. Diese hohe Reliabilität spricht dafür, dass im Falle des Vorliegens objektivierbarer Defizite diese weder von Patienten noch Angehörigen im Alltag bemerkt werden. Weiterhin erscheint es denkbar, dass den Patienten aufgrund der oft jahrelangen Polytherapie und oftmaligen Umstellung und Dosisänderung der Medikation eine Zuordnung von Nebenwirkungen zu dem einen oder anderen Medikament erschwert ist. Immerhin gaben 14,3% der Patienten Beeinträchtigungen der geistigen Leistungsfähigkeit an, die nicht mit TPM in Zusammenhang gebracht wurden. Die Patienten wurden bei Befragung im Mittel neben TPM mit ~1.6 weiteren AED behandelt, die potentiell ebenfalls Veränderungen in der kognitive Leistungsfähigkeit hätten hervorrufen können. Die Spezifität der Zuordnung kognitiver Beeinträchtigungen ist bei Patienten in Polytherapie in jedem Falle stark eingeschränkt.

Nach Datenlage muss die Annahme eines „anosognostischen Effekts“ von TPM zumindest für die Patienten verworfen werde, bei denen eine objektivierbare Minderleistung vorliegt, und die gleichzeitig eine auf TPM rückführbare Leistungsminderung klagen. Für diese Patienten ergab sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Patienten ohne objektive und subjektive Beeinträchtigung, dass das Profil subjektiver Beeinträchtigung gut zu dem Profil objektiver Beeinträchtigung mit betonten Defiziten für die Bereiche „Konzentrationsfähigkeit“, „Flüssiges Sprechen“ und dem Aspekt „Neues Behalten“ passt, sich demnach TPM auch in der subjektiven Wahrnehmung eher negativ auf attentional-exekutive und verbal-expressive Funktionen auswirkt.

Im deskriptiven Vergleich zu den Ergebnissen einer Patientengruppe mit LEV und mit beliebiger Medikation wurde deutlich, dass sich die subjektive Einschätzung der geistigen Leistungsfähigkeit zwischen Patienten mit TPM und LEV nicht unterscheidet. Einschränkend muss gesagt werden, dass sich die Erfassungsmethoden subjektiver Nebenwirkungen zwischen den Gruppen unterschied: während bei der Befragung von Patienten mit LEV explizit nach LEV-bezogenen Nebenwirkungen gefragt wurde, wurde dies im Falle von TPM und bei den Patienten mit beliebiger Medikation explizit offen gelassen. Bezogen auf die Stimmung erscheint TPM im subjektiven Vergleich zu LEV nebenwirkungsärmer, was den Ergebnissen des Effektstärkevergleichs (vgl. Studie 1) entspricht, bei dem sich

für TPM keinerlei negative Effekte auf Lebensqualität und Stimmung nachweisen ließen.

Letztlich stellte sich die Frage, ob und inwieweit sich Patienten mit objektivierbaren Defiziten *und* subjektiven Klagen von der Patientengruppe mit Defiziten *ohne* subjektive Klagen unterscheiden. Es zeigte sich, dass die Gruppen bezüglich relevanter soziodemographischer und epilepsiebezogener Variablen vergleichbar erschienen. In der Tendenz lag das Intelligenzniveau in der Gruppe ohne subjektive Klagen um ~10 IQ-Punkte (bei allerdings reduziertem n) niedriger. Möglicherweise ist dieser Befund mit der oben formulierten Hypothese einer weniger differenzierten Selbstwahrnehmung kognitiver Defizite vor dem Hintergrund eines niedrigeren Anspruchs an die kognitive Alltagsfunktionalität und verminderter sozialer Abgleichmöglichkeiten vereinbar. Die Studie von Tatum et al. (2001) erbrachte in diese Richtung vergleichbare Ergebnisse. Hier zeigte sich, dass Patienten mit „mentaler Retardierung“ im Trend weniger häufig die Therapie aufgrund subjektiver kognitiver Beeinträchtigung abbrachen.

Interessanterweise unterschieden sich die Gruppen signifikant in der durchschnittlichen TPM-Tagesdosis. Kontraintuitiv hatte die Gruppe mit objektivierbarer Minderleistung unter TPM *und* subjektiven Klagen im Vergleich eine um mehr als 100 mg/d signifikant *niedrigere* TPM-Tagesdosis als die Patientengruppe *ohne* Klagen. Dieses Ergebnis erstaunt zunächst. Weiter oben wurde bereits mehrfach auf den für den Einzelfall wenig prädiktiven Zusammenhang zwischen TPM-Tagesdosis und Ausprägungsgrad objektivierbarer Defizite eingegangen. Auf subjektiver Ebene scheint sich dieser Zusammenhang sogar ins Gegenteil zu verkehren. Für dieses Phänomen sind zwei unterschiedliche Erklärungsansätze denkbar. Zunächst erscheint es möglich, dass subjektive Klagen im Zusammenhang mit TPM eine Funktion einer mehr oder weniger differenzierten Selbstwahrnehmung darstellen. Die Gruppe mit Klagen hatte ein tendenziell höheres intellektuelles Niveau und war somit möglicherweise in der Lage, Nebenwirkungen bereits bei geringeren Dosierungen wahrzunehmen. Demgegenüber steht die Gruppe mit ähnlicher Minderleistung, die aber, möglicherweise codiert über eine weniger differenzierte Selbstwahrnehmung, diese Veränderung nicht bemerkt und demnach von ärztlicher Seite auch höher dosiert werden konnte. Zweitens bestünde theoretisch auch die Möglichkeit, dass das Nicht-Klagen kognitiver Defizite einen unmittelbaren Effekt höherer Dosierung darstellt, was wiederum mit der Annahme

eines anosognostischen Effekts von TPM vereinbar wäre. Beide Interpretationen wären in der Lage, dass v. a. in frühen Effektivitätsstudien (z.B. Rosenfeld, 1997) immer wieder vorgebrachte Argument einer nicht von anderen AED unterschiedlichen Nebenwirkungsrate unter TPM gegen Ende der Eindosierungszeitraums, also dann, wenn die maximal angestrebte Dosishöhe erreicht ist, zu erklären. Eine Interpretation nach dem ersten Erklärungsansatz würde bedeuten, dass gegen Ende des Titrationszeitraums vermehrt solche Patienten in kontrollierten Studien verbleiben, bei denen subjektive Klagen nicht gegen eine Fortführung der Medikation sprechen und folglich diese Studien nicht als für die Prävalenz kognitiver Defizite repräsentativ gelten können. Eine Interpretation nach dem zweiten Erklärungsansatz würde bedeuten, dass TPM einen substanzspezifischen anosognostischen Effekt besitzt, und das vermeintliche Sistieren von Nebenwirkungen in Studien mit nur eigenanamnestischer Erhebung kognitiver Nebenwirkungen nur das „Ende des Klagens“, nicht aber das Ende der objektiven Beeinträchtigung bedeutet.

Beide Erklärungsansätze machen deutlich, dass es im Falle von TPM unerlässlich ist, kognitive Beeinträchtigungen sowohl in kontrollierten Studien wie auch im klinischen Alltag sowohl von subjektiver wie objektiver Seite zu beleuchten, und bei der Abschätzung der Wertigkeit von Selbstaussagen den Differenziertheitsgrad der Selbstwahrnehmung des Patienten zu berücksichtigen.

4. Zusammenfassung der Ergebnisse und Ausblick

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Beschreibung kognitiver Nebenwirkungen von Topiramate (TPM), einem Antiepileptikum der „neueren Generation“. Anhand retrospektiver querschnittlicher Daten von n=159 Patienten mit Epilepsie in AED-Polytherapie wurde gezeigt, dass sich bei testnaiven Patienten unter TPM-Therapie im Vergleich zu einer nach Alter und Anzahl antiepileptischer Medikamente gematchten Gruppe testnaiver Patienten ohne TPM ein differentielles Muster neuropsychologisch fassbarer Defizite mit betonter Beeinträchtigung in frontallhirn-assoziierten Funktionen wie KZG und expressiver Sprache einstellt. Auch nicht primär frontal assoziierte Teilleistungen wie z.B. die mentale Rotationsfähigkeit können unter TPM beeinträchtigt sein, sofern sie eine KZG-Komponente beinhalten. Andere Teilleistungen wie Aufmerksamkeitsbelastbarkeit, die Benennensleistung und der verbale Gedächtnisabruf hingegen erscheinen unter TPM unbeeinträchtigt. Bei Detailbetrachtung eines Tests zur mittelfristigen verbalen Gedächtnisbildung und -konsolidierung zeigte sich hypothesenkonform, dass für dieses Maß ebenfalls eher frontal vermittelte Komponenten der Gedächtnisleistung im Sinne des Gedächtniserwerbs denn des temporal dominierten Gedächtnisabrufs unter TPM beeinträchtigt erscheinen. Die Ergebnisse von n=124 Patienten mit wiederholten Untersuchungen mit und ohne TPM verweisen darauf, dass sich bei ca. 2/3tel der Patienten nach Abdosierung von TPM signifikante Verbesserungen in TPM-sensitiven testpsychologischen Maßen nachweisen lassen. Eine verminderte intellektuelle Gesamtkapazität und fehlende kompensative Ressourcen können einen Risikofaktor für die Entwicklung deutlicher kognitiver Beeinträchtigung unter TPM-Therapie darstellen. Kombinationen mit VPA erscheinen im Vergleich zu Kombinationen mit CBZ als ungünstiger für das kognitive Outcome unter TPM-Therapie, weitere kritische Medikamentenkombinationen ließen sich nicht identifizieren. Es zeigte sich ein insgesamt schwacher und für den Einzelfall wenig prädiktiver Zusammenhang zwischen dem Grad der Leistungsbeeinträchtigung und der TPM-Tagesdosis. Im relativen Niedrigdosisbereich (25-175 mg/d) erschien sich mit 52,6% immer noch die Mehrzahl der Patienten in AED-Polytherapie von kognitiver Dysfunktion unter TPM betroffen, die Prävalenz lag aber deutlich unterhalb der Auftretenswahrscheinlichkeit für Dosierungen im und jenseits des empfohlenen Tagesdosisbereichs ($\geq 70\%$ bei 200-400 und +400 mg/d). Die Daten von n=20 nach Abdosierung des Präparats wiederholten untersuchten Patienten sprechen dafür,

dass sich das Leistungsniveau nach Beendigung der Therapie kurzfristig wieder auf den Ausgangswert erholt und kognitive Langzeitfolgen einer TPM-Therapie nach Datenlage ausgeschlossen werden können. Der Vergleich subjektiver, fremdanamnestischer und objektiver Testdaten von n=98 Patienten ergab hypothesenkonform, dass Patienten unter TPM testpsychologisch nachweisbare Defizite eher unterschätzen, und in ihrem Auftreten nicht wesentlich von dem anderer AED wahrnehmen. Im Vergleich von Patienten mit und ohne subjektive Klagen zeigte sich kontraintuitiv, dass die Patientengruppe ohne Klagen eine um mehr als 100 mg höhere Tagesdosis einnahm. Das Ergebnis könnte im Sinne eines intrinsisch anosognostischen Effekts von TPM bei entsprechend hohen Dosierungen interpretiert werden. Angesichts einer guten Passung zwischen Patienten- und Angehörigeneinschätzung bezüglich des Vorliegens kognitiver Beeinträchtigungen muss in diesem Zusammenhang allerdings offenbar zwischen den Begriffen „neuropsychologisch fassbare kognitive Nebenwirkungen“ und „alltagsrelevante subjektive Beeinträchtigungen“ unter TPM-Therapie unterschieden werden. Aufgrund der hohen Prävalenz kognitiver Nebenwirkungen und der relativen Unzuverlässigkeit von Patientenaussagen erscheint bei einer Therapieentscheidung für TPM eine engmaschige Kontrolle kognitiver Funktionen mit geeigneten neuropsychologischen Screeningverfahren wie dem EpiTrack® in jedem Falle angeraten.

Einschränkend zu der Gültigkeit der getroffenen Aussagen ist anzumerken, dass sich die vorliegende Arbeit nahezu ausschließlich auf retrospektive Daten bezog und somit formal einen niedrigen Evidenzgrad besitzt. Als retrospektive klinische Studie erscheint die externe Validität gering, zumal die Aussagen sich auf ein eng umgrenztes Patientenkollektiv, nämlich auf zumeist pharmakoresistente Patienten mit hauptsächlich symptomatischen Epilepsien in AED-Polytherapie beziehen. Dennoch wurde versucht, durch Parallelisierung und den Einschluss potentiell relevanter Kovariaten im Rahmen der Möglichkeiten auf Homogenität der Daten und möglichst hohe interne Validität zu achten.

Vor kurzem hat TPM die Zulassung als Migräneprophylaktikum erhalten, und die Frage nach kognitiven Defiziten wird möglicherweise in den nächsten Jahren in diesem Zusammenhang größere Beachtung erfahren. Mit 11% Prävalenz in der westlichen Gesamtbevölkerung (Lipton, Stewart & Scher, 2001) stellt die Migräne einen Markt mit potentiell größeren Absatzchancen für TPM als der relativ umgrenzte Epilepsiemarkt dar, gleichzeitig werden wahrscheinlich auch deutlich mehr

behandelnde Ärzte und Patienten mit der Frage nach der Entwicklung kognitiver Defizite unter TPM konfrontiert werden. Auch wenn neuere Daten (Arroyo et al., 2005) für ein weniger ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil von TPM bei Patienten mit Epilepsie in Monotherapie sprechen, und die in der Migräneprophylaxe empfohlene Tagesdosis mit 25-100 mg deutlich niedriger liegt als bei Patienten mit Epilepsie in AED-Polytherapie, geben die im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewonnenen Daten zur Auftretenshäufigkeit kognitiver Dysfunktion im relativen Niedrigdosisbereich doch Anlass zur Vermutung, dass zumindest bei einem Teil der Migränepatienten kognitive Nebenwirkungen unter TPM zum Thema werden könnten. Dies erscheint umso wahrscheinlicher unter der Annahme einer Abhängigkeit subjektiver Klagen vom kognitiven Ausgangsniveau und dem Differenziertheitsgrad der Selbstwahrnehmung, die bei Patienten mit Migräne mutmaßlich höher sein dürfte als bei Patienten mit seit Jahren bestehenden therapierefraktären Epilepsien. Kontrollierte Studien im Sinne der Erfassung kognitiver Nebenwirkungen durch neuropsychologische Tests fehlen für den Migränebereich bislang.

Zum besseren Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen für die Entstehung kognitiver Dysfunktion unter TPM-Therapie wäre in Zukunft die Zusammenführung neuropsychologischer, neurophysiologischer und bildgebender Verfahren nach den Beispielen von Jansen et al. (2005) und Salinsky et al. (2007) sinnvoll. Zur Demonstration eines hirnanatomisch betonten oder gar auf frontale Regelkreise lokal begrenzten negativen Einflusses von TPM böte sich beispielsweise die Möglichkeit, im Pharmako-fMRT unterschiedliche Auswirkungen von TPM auf Aktivierung und Leistung in frontal dominierten Arbeitsgedächtnisaufgaben im Vergleich zu Gedächtnisaufgaben zu untersuchen, die zu einer umgrenzten Aktivierung temporo-mesialer Strukturen führen (vgl. Janszky et al., 2004).

5. Literatur

- Aldenkamp, A. P., Baker, G., Mulder, O. G., Chadwick, D., Cooper, P., Doelman, J., et al. (2000). A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 41(9), 1167-1178.
- Aldenkamp, A. P., De Krom, M., & Reijs, R. (2003). Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*, 44 (suppl 4), 21-29.
- Alexander, M. P., Stuss, D. T., & Fansabedian, N. (2003). California Verbal Learning Test: performance by patients with focal frontal and non-frontal lesion. *Brain*, 126, 1493-1503.
- Arnone, D. (2005). Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders. *Ann Gen Psychiatry*, 4(1), 5.
- Arroyo, S., Dodson, W. E., Privitera, M. D., Glauser, T. A., Naritoku, D. K., Dlugos, D. J., et al. (2005). Randomized dose-controlled study of topiramate as first-line therapy in epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 112(4), 214-222.
- Austin, J.K., Dunn, D.W., Caffrey, H.M., Perkins, S.M., Harezlak, J., & Rose, D.F. (2002). Recurrent seizures and behavior problems in children with first recognized seizures: a prospective study. *Epilepsia*, 43(12), 1564-1573.
- Bauer, J., & Schwalen, S. (2000). Topiramate (Topamax). Pharmacological characteristics and current use in epilepsy treatment. *Nervenarzt*, 71(6), 495-501.
- Ben-Menachem, E., Henriksen, O., Dam, M., Mikkelsen, M., Schmidt, D., Reid, S., et al. (1996). Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*, 37(6), 539-543.
- Berent, S., Sackellares, J. C., Giordani, B., Wagner, J. G., Donofrio, P. D., & Abou-Khalil, B. (1987). Zonisamide (CI-912) and cognition: results from preliminary study. *Epilepsia*, 28(1), 61-67.
- Bortz, J., & Döring, N. (1995). *Forschungsmethoden und Evaluation*. Berlin: Springer.
- Bourgeois, B. F. (1996). Drug interaction profile of topiramate. *Epilepsia*, 37(suppl 2), S14-S17.
- Brickenkamp, R. (2002). *Test d2 - Aufmerksamkeits-Belastungs-Test*. Göttingen: Hogrefe.
- Burton, L. A., & Harden, C. (1997). Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Res*, 27(1), 29-32.

- Chapuis, F. (1992). *Labyrinthtest*. Göttingen: Hogrefe.
- Cohen, M. S., Kosslyn, S. M., Breiter, H. C., DiGirolamo, G. J., Thompson, W. L., Anderson, A. K., et al. (1996). Changes in cortical activity during mental rotation. A mapping study using functional MRI. *Brain*, 119(1), 89-100.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30, 389-399.
- Corsi, P. M. (1972). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstr. Int*, 34, 819B.
- Cramer, J. A., Perrine, K., Devinsky, O., & Meador, K. (1996). A brief questionnaire to screen for quality-of-life in epilepsy: The QOLIE-10. *Epilepsia*, 37(6), 577-582.
- Crawford, P. (1998). An audit of topiramate use in a general neurology clinic. *Seizure*, 7(3), 207-211.
- Curran, H. V., & Java, R. (1993). Memory and psychomotor effects of oxcarbazepine in healthy human volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 44(6), 529-533.
- Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). (n.d.). *Epilepsie im Erwachsenenalter*. Leitlinien. Aufgerufen am 28.03.2007 von <http://www.dgn.org/50.0.html>
- Dehnicke, C., & Meencke, H. J. (2004). Epilepsiechirurgie: Was passiert Wann? Wie? Wo? Warum? Und mit welchen Ergebnissen? *Psychoneuro*, 30(2), 83-86.
- Delis, D. C., Kramer, J., Kaplan, E., & Ober, B. A. (1987). *California Verbal Learning Test (CVLT) Manual*. San Antonio (TX): Psychological Corporation.
- Dietl, T., Urbach, H., Helmstaedter, C., Staedtgen, M., Szentkuti, A., Grunwald, T., Meyer, B., Elger, C., & Kurthen, M. (2004). Persistent severe amnesia due to seizure recurrence after unilateral temporal lobectomy. *Epilepsy Behav*, 5(3), 394-400.
- Dinkelacker, V., Dietl, T., Widman, G., Lengler, U. & Elger, C. E. (2003). Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epilepsy Behav*, 4(5), 537-547.
- Dodrill, C. B. (2004). Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy Behav*, 5 (suppl 1), S21-24.
- Dooley, J. M., Camfield, P. R., Smith, E., Langevin, P., & Ronen, G. (1999). Topiramate in intractable childhood onset epilepsy--a cautionary note. *Can J Neurol Sci*, 26(4), 271-273.

- Dudek, F. E., & Spitz, M. (1997). Hypothetical mechanisms for the cellular and neurophysiologic basis of secondary epileptogenesis: proposed role of synaptic reorganization. *J Clin Neurophysiol*, 14(2), 90-101.
- Elferink, J. A., & Van Zwieten-Boot, B. J. (1997). New antiepileptic drugs. Analysis based on number needed to treat shows differences between drugs studied. *BMJ*, 314(7080), 603.
- Elger, C. E., & Schramm J. (1993). The surgical treatment of epilepsy. *Radiologe*, 33(4), 165-171.
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*, 3(11), 663-672.
- Engel, J.J., Williamson, P.D., & Wieser, H.G. (1997). Mesial temporal lobe epilepsy. In J.J. Engel & T.A. Pedley (Eds.). *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- Epilepsie-Netz. (n.d.). Informationen zu Topiramat. Aufgerufen am 30.03.2007 von http://www.epilepsie-netz.de/99/Epilepsie_kompakt/Antikonvulsiva/Substanzen/Topiramat.htm
- Ettinger, A. B., Kustra, R. P., & Hammer, A. E. (2007). Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 10(1), 148-154.
- Faught, E., Wilder, B. J., Ramsay, R. E., Reife, R. A., Kramer, L. D., Pledger, G. W., et al. (1996). Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology*. 46(6), 1684-1690.
- Fritz, N., Glogau, S., Hoffmann, J., Rademacher, M., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2005). Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 6(3), 373-381.
- Fritz, N. E., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2005). *Effects of Add-On Treatment with Topiramate or Levetiracetam on Cognition and Health Related Quality of Life in Patients with Epilepsy*. Poster presentation at the 60th Annual Meeting of The American Epilepsy Society (AES), Washington, USA.
- Fröscher, W., Vassella, F., & Hufnagel, A. (Hrsg.) (2004). *Die Epilepsien*. Stuttgart – New York: Schattauer.
- Gillham, R., Kane, K., Bryant-Comstock, L., & Brodie, M. J. (2000). A double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy with health-related quality of life as an outcome measure. *Seizure*, 9(6), 375-379.

- Härting, C., Markowitsch, H. J., Neufeld, H., Calabrese, P., & Deisinger, K. (Hrsg.). (2000). *WMS-R - Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung. Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler-Memory-Scale*. Göttingen: Hogrefe.
- Hautzinger, M., Worall, H., & Keller, F. (1995). BDI. Beck-Depressions-Inventar von A.T. Beck, Dt. Bearbeitung. Göttingen: Hogrefe.
- Helmstaedter, C., Grunwald, T., Lehnertz, K., Gleissner, U., & Elger, C.E. (1997). Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn*, 35(1), 110-131.
- Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (1999). The phantom of progressive dementia in epilepsy. *Lancet*, 354(9196), 2133-2134.
- Helmstaedter, C., Lendt, M., & Lux, S. (2001). *VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Testhandbuch*. Göttingen: Hogrefe
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger C.E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 54(4), 425-432.
- Helmstaedter, C., Kockelmann, E., Kosanetzky, N. & Elger, C. E. (2005, Dezember). *Behavioral Side Effects of Levetiracetam*. Posterpräsentation auf der Jahrestagung der Amerikanischen Epilepsiegesellschaft (AES), San Diego, USA.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Schoenfeld, J., & Davies, K. (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*, 54(4), 369-376.
- Hermann, B., Seidenberg, M., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Ruggles, K., et al. (2002). The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia*, 43(9), 1062-1071.
- Holland, K. D., & Wyllie, P. E. (2000). Use of topiramate in localization-related epilepsy in children. *J Child Neurol*, 15 (suppl 1), S3-6.
- Holmes, M. D., Dodrill, C. B., Wilkus, R. J., Ojemann, L. M., & Ojemann, G. A. (1998). Is partial epilepsy progressive? Ten-year follow-up of EEG and neuropsychological changes in adults with partial seizures. *Epilepsia*, 39(11), 1189-1193.
- Horn, W. (1983). *LPS. Leistungsprüfsystem*. Göttingen: Hogrefe.
- Huber, B. (2002). Effects of topiramate in patients with epilepsy and intellectual deficits. *Nervenarzt*, 73(6), 525-532.
- Huber, W., Poeck, K., Weniger, D., & Willmes, K. (1983). *Aachener Aphasie Test (AAT)*. Göttingen: Hogrefe.

- Huffman, J., & Kossoff, E. H. (2006). State of the ketogenic diet(s) in epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 6(4), 332-340.
- Huppertz, H. J., Quiske, A., & Schulze-Bonhage, A. (2001). Cognitive impairments due to add-on therapy with topiramate. *Nervenarzt*, 72(4), 275-280.
- Jansen, J. F., Aldenkamp, A. P., Marian Majoie, H. J., Reijs, R. P., de Krom, M. C., Hofman, P. A., et al. (2005). Functional MRI reveals declined prefrontal cortex activation in patients with epilepsy on topiramate therapy. *Epilepsy Behav*, 9(1), 181-185.
- Janszky, J., Ollech, I., Jokeit, H., Kontopoulou, K., Mertens, M., Pohlmann-Eden, B., et al. (2004). Epileptic activity influences the lateralization of mesiotemporal fMRI activity. *Neurology*, 63(10), 1813-1817.
- Jokeit, H., Kramer, G., & Ebner, A. (2005). Do antiepileptic drugs accelerate forgetting? *Epilepsy Behav*, 6(3), 430-432.
- Kockelmann, E., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2003). Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res*, 54(2-3), 171-178.
- Kockelmann, E., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2004). Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav*, 5(5), 716-721.
- Kotsopoulos, I. A., van Merode, T., Kessels, F. G., de Krom, M. C., & Knottnerus, J. A. (2002). Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*, 43(11), 1402-1409.
- Krauth, J. (1993). *Einführung in die Konfigurationsfrequenzanalyse (KFA) - Ein multivariates nichtparametrisches Verfahren zum Nachweis und zur Interpretation von Typen und Syndromen*. Weinheim: Psychologie Verlags Union.
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2001). Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*, 357(9251), 216-222.
- LaRoche, S. M., & Helmers, S. L. (2004). The new antiepileptic drugs: scientific review. *JAMA*, 291(5), 605-614.
- Lathers, C. M., Schraeder, P. L., & Claycamp, H. G. (2003). Clinical pharmacology of topiramate versus lamotrigine versus phenobarbital: comparison of efficacy and side effects using odds ratios. *J Clin Pharmacol*, 43(5), 491-503.
- Lee, H. W., Jung, D. K., Suh, C. K., Kwon, S. H., & Park, S.P. (2006). Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy Behav*, 8(4), 736-741.

- Lee, S., Sziklas, V., Andermann, F., Farnham, S., Risse, G., Gustafson, M., et al. (2003). The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 44(3), 339-347.
- Lehrl, S., & Fischer, B. (1997). *c.I.-Test. Kurztest für cerebrale Insuffizienz*. Göttingen: Hogrefe.
- Lehrl, S. (1999). *MWT-B. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest*. Göttingen: Hogrefe.
- Lipton, R. B., Stewart, W. F., & Scher, A. I. (2001). Epidemiology and economic impact of migraine. *Curr Med Res Opin*, 17(suppl 1), S4-12.
- Lutz, M. T., & Helmstaedter, C. (2005). EpiTrack: tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 7(4), 708-714.
- Maier-Riehle, B., & Zwingmann, C. (2000). Effektstärkevarianten beim Eingruppen-Prä-Post-Design: Eine kritische Betrachtung. *Rehabilitation*, 39, 189-199.
- Martin, R., Kuzniecky, R., Ho, S., Hetherington, H., Pan, J., Sinclair, K., et al. (1999). Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*, 52(2), 321-327.
- Matsumoto, H., & Aimone-Marsan, C. (1964). Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: ictal manifestations. *Exp Neurol*, 9, 305-326.
- McCabe, P. H., & Eslinger, P. J. (2000). Abnormal Wada and neuropsychological testing results due to topiramate therapy. *Epilepsia*, 41(7), 906-908.
- Meador, K. J. (1997). Assessing cognitive effects of new AED without the bias of practice effects. *Epilepsia*, 38 (suppl 1), S60.
- Meador, K. J., Gilliam, F. G., Kanner, A. M., & Pellock, J. M. (2001). Cognitive and Behavioral Effects of Antiepileptic Drugs. *Epilepsy Behav*, 2(4), SS1-SS17.
- Meador, K. J., Loring, D. W., Vahle, V. J., Ray, P. G., Werz, M. A., Fessler, A. J., et al. (2005). Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and topiramate in healthy volunteers. *Neurology*, 64(12), 2108-2114.
- Moreland, E. C., Griesemer, D. A., & Holden, K. R. (1999). Topiramate for intractable childhood epilepsy. *Seizure*, 8(1), 38-40.
- Mula, M., Trimble, M. R., & Sander, J. W. (2003). The role of hippocampal sclerosis in topiramate-related depression and cognitive deficits in people with epilepsy. *Epilepsia*, 44(12), 1573-1577.
- Nachtigall, C., & Suhl, U. (2002). *Warum kompliziert, wenn es auch einfach geht? Teil 1: Zur Analyse intraindividuelle Veränderung*. Aufgerufen am 21.04.2007 von http://www.metheval.uni-jena.de/materialien/reports/report_2002_03.pdf

- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97–113.
- Orgass, B., De Renzi, E., & Vignolo, L. A. (1982). *Token Test*. Göttingen: Hogrefe.
- Ortinski, P., & Meador, K.J. (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 5(suppl 1), S60-65.
- Pearce, J. M. (2002). Bromide, the first effective antiepileptic agent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72(3), 412.
- Perucca, E. (1997). A pharmacological and clinical review on topiramate, a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res*, 35(4), 241-256.
- Perucca, E. (2006). Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*, 61(3), 246-255.
- Phelps, E.A., Hyder, F., Blamire, A.M., & Shulman, R.G. (1997). FMRI of the prefrontal cortex during overt verbal fluency. *Neuroreport*, 8(2), 561-565.
- Pihlajamäki, M., Tanila, H., Hänninen, T., Könönen, M., Laakso, M., Partanen, K., et al. (2000). Verbal fluency activates the left medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Ann Neurol*, 47(4), 470-476.
- Privitera, M., Fincham, R., Penry, J., Reife, R., Kramer, L., Pledger, G., et al. (1996). Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1000-mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology*, 46(6), 1678-1683.
- Ramaratnam, S., Baker, G. A., & Goldstein, L. H. (2005). Psychological treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*, Oct 19, (4), CD002029.
- Reife R, Pledger G, & Wu S C. (2000). Topiramate as add-on therapy: pooled analysis of randomized controlled trials in adults. *Epilepsia*, 41(suppl 1), S66-71.
- Reitan, R. M. (1979). *Trail Making Test (TMT)*. Göttingen: Hogrefe.
- Roeschl-Heils, A., Bledowski, C., Elger, C. E., Heils, A., & Helmstaedter, C. (2002). Neuropsychological functioning among 32 patients with temporal lobe epilepsy and their discordant siblings. *Epilepsia*, 43 (suppl 7), 185.
- Rosenfeld, W. E. (1997). Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Ther*, 19(6), 1294-1308.
- Salinsky, M. C., Storzbach, D., Spencer, D. C., Oken, B. S., Landry, T., & Dodrill, C. B. (2005). Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology*, 64(5), 792-798.

- Salinsky, M., Storzbach, D., Oken, B., & Spencer, D. (2007). Topiramate effects on the EEG and alertness in healthy volunteers: A different profile of antiepileptic drug neurotoxicity. *Epilepsy Behav*, 2007 Mar 2, Epub ahead of print.
- Seidenberg, M., Geary, E., & Hermann, B. (2005). Investigating temporal lobe contribution to confrontation naming using MRI quantitative volumetrics. *J Int Neuropsychol Soc*, 11(4), 358-366.
- Schendan, H. E., & Stern, C. E. (2007). Mental rotation and object categorization share a common network of prefrontal and dorsal and ventral regions of posterior cortex. *Neuroimage*, 35(3), 1264-1277.
- Scherrmann, J., Hoppe, C., Kral, T., Schramm, J., & Elger, C. E. (2001). Vagus nerve stimulation: clinical experience in a large patient series. *J Clin Neurophysiol*, 18(5), 408-414.
- Schmidt, D. (2002). *Epilepsien. Fragen und Antworten*. München: Zuckschwerdt.
- Schmidt, R. F., & Thews, G. (Hrsg.) (1995). *Physiologie des Menschen*. Berlin: Springer.
- Schwarzkopf-Streit, C. (2000). Die Schätzung der Gesamtintelligenz aus Testkurzformen im Intelligenzkonzept nach Wechsler. Unpublished Dissertation, Medizinische Hochschule, Hannover.
- Sharief, M., Viteri, C., Ben-Menachem, E., Weber, M., Reife, R., Pledger, G., et al. (1996). Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res*, 25(3), 217-224.
- Shorvon, S. D. (1996). Safety of topiramate: adverse events and relationships to dosing. *Epilepsia*, 37(suppl 2), S18-S22.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Stefan, H. (1995). *Epilepsien: Diagnose und Behandlung* (2. Auflage). Weinheim: Chapman & Hall.
- Steinhoff, B. J. (2004). Nebenwirkungen der Antiepileptika. In W. Fröscher, F. Vasella & A. Hufnagel (Hrsg.). *Die Epilepsien*. Stuttgart - New York: Schattauer.
- Sveller, C., Briellmann, R. S., Saling, M. M., Lillywhite, L., Abbott, D. F., Masterton, R. A., et al. (2006). Relationship between language lateralization and handedness in left-hemispheric partial epilepsy. *Neurology*, 67(10), 1813-1817.

- Tassinari, C. A., Michelucci, R., Chauvel, P., Chodkiewicz, J., Shorvon, S., Henriksen, O., et al. (1996). Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 37(8), 763-768.
- Tatum, W. O., French, J. A., Faught, E., Morris, G. L., Liporace, J., Kanner, A., et al. (2001). Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia*, 42(9), 1134-1140.
- Theodore, W. H., Bhatia, S., Hatta, J., Fazilat, S., DeCarli, C., Bookheimer, S. Y., & Gaillard, W. D. (1999). Hippocampal atrophy, epilepsy duration, and febrile seizures in patients with partial seizures. *Neurology*, 52(1), 132-136.
- Thompson, P. J., Baxendale, S. A., Duncan, J. S., & Sander, J. W. (2000). Effects of topiramate on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69(5), 636-641.
- Wada, J. (1949). A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance. A preliminary report on the intracarotid injection of sodium amytal in man. *Igaku Seibutssugaku*, 14, 221-222.
- Weatherly, G., Risse, G. L., Carlson, B. E., Gustafson, M. C., & Penovich, P. E. (2002, December). *Effects of Zonisamide on Cognitive Function*. Poster presentation at the 56th Annual Meeting of The American Epilepsy Society (AES), Seattle, USA.
- Weidlich, S., Lamberti, G., & Hartje, W. (2001). *DCS. Diagnosticum für Cerebralschädigungen. Ein visueller Lern- und Gedächtnistest nach F. Hillers*. Göttingen: Hogrefe.
- Werz, M. A., Schoenberg, M. R., Meador, K. J., Loring, D. W., Ray, P. G., Kaul-Gupta, R., et al. (2006). Subjective preference for lamotrigine or topiramate in healthy volunteers: relationship to cognitive and behavioral functioning. *Epilepsy Behav*, 8(1), 181-191.
- Wilson, E. A., & Brodie, M. J. (1996). New antiepileptic drugs. In: M.J. Brodie & D.M. Treiman (Eds.), *Modern management of epilepsy*. London: Bailliere-Tindall.
- Wieser, H. G., & Jallon, P. (2002). *Epilepsie*. In K. Hess, & A. J. Steck (Hrsg.), *Neurologie-Kompendium* (S. 183-224). Bern: Hans Huber Verlag.

6. Anhang

Anhang: Fragebogen zur Erfassung subjektiver Medikamentennebenwirkungen

Nebenwirkungen der Antiepileptika (Selbstbeurteilung)

Kam es seit der letzten Medikamentenumstellung bedingt durch die Medikamente gegen Epilepsie zu Beeinträchtigungen der geistigen Leistungsfähigkeit und/oder der Befindens und der Stimmung?

	ja	nein
Geistige Leistungsfähigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stimmung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wann war die letzte Änderung der Medikation? Vor (Tagen/Wochen/Monaten/Jahren)

Wie sicher sind sie, dass die Probleme durch die Medikamente bedingt sind?

sehr unsicher **eher sicher** **sehr sicher**

Welches Medikament genau kommt da in Frage?.....

Wie sehr waren Sie beeinträchtigt in Bezug auf	gar nicht	etwas	mittel	stark
Wachheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Energie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Reaktionsvermögen/ Schnelligkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Konzentrationsfähigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flüssiges Sprechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sprachliches Verständnis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wortfindung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Vergangenes</u> erinnern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<u>Neues</u> behalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Orientierung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
In welchem Maße kam es zu folgenden Störungen?	gar nicht	etwas	mittel	stark
Depression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Angst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gereiztheit / Aggression	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unruhe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlafstörung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gewichtszunahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gewichtsabnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Störung der Sexualfunktion	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Störung des Bedürfnisses nach Sex	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>