

**Kombinationstherapie mit Levetiracetam
bei fokalen Epilepsien**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Eric-Oliver Griesch
aus Köln
2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. Jürgen Bauer

2. Gutachter: PD Dr. med. Marcus Müller

Tag der Mündlichen Prüfung: 25.10.2010

Aus der Universitätsklinik für Epileptologie in Bonn

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C. E. Elger, FRCP

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
2	Patienten und Methode	9
2.1	Statistische Methoden	10
3	Ergebnisse	12
3.1	Gruppe der anfallsfreien Patienten	17
3.1.1	Sofortiger Effekt	17
3.1.2	Verzögert anfallsfrei	19
3.2	Keine Anfallsfreiheit	22
3.2.1	Kurzfristig anfallsfrei	22
3.2.2	Nie anfallsfrei	25
3.3	Chi-Quadrat-Verteilung	27
4	Diskussion	29
5	Zusammenfassung	34
6	Anhang	36
7	Literaturverzeichnis	44
8	Danksagung	48

1 Einleitung

Epilepsien sind chronische Erkrankungen mit einer Prävalenz von 0,7%. Sie werden eingeteilt in

- **Genetisch bedingte Formen (idiopathisch),**
- **Symptomatische Formen mit strukturell fassbarer Ursache und solche unklarer Genese (kryptogen).**

Daneben unterscheidet man im Wesentlichen zwei Gruppen von epileptischen Anfällen:

- **Fokale Anfälle**, bei denen die Anfälle von einem umschriebenen Hirnareal ausgehen. Zu einem sekundär-generalisierten Anfall kommt es, wenn der fokale Anfall in einer Hirnregion beginnt, sich die epileptische Erregung aber im Verlauf auf das gesamte Gehirn ausbreitet.
- **Generalisierte Anfälle**, deren Entstehung man sich aus einem diffus bilateral verteilten, neuronalen Netzwerk heraus vorstellt.

Auch in Bezug auf ihre Behandlungsprognose unterscheiden sich die Epilepsien. Symptomatische Epilepsien sind häufiger pharmakoresistent als idiopathische Epilepsien (Runge 1996b), wobei sich die Behandlungsprognose symptomatischer Epilepsien wiederum nach der Grunderkrankung richtet (Duncan, 1989; Wolf, 1988). Generell kann man sagen, dass Patienten mit idiopathischen Epilepsien etwa doppelt so häufig anfallsfrei werden als Patienten mit symptomatischen Epilepsien (Hauser et al., 1987, Groh, 1975, Janz; 1983; Okuma et al., 1981; Oller-Daurella und Oller Ferrer Vidal, 1985; Runge et al., 1996a, Sofijanov, 1982).

Antiepileptika (AED) werden in traditionelle sowie neue unterschieden. Die Ära der sogenannten neuen AED beginnt 1992 mit der Zulassung von Vigabatrin.

Eines der einflussreichsten - weil wirksamsten - neuen AED ist Levetiracetam (LEV) (Bauer und Kronisch, 2009).

Die hier vorgelegte Untersuchung greift auf Behandlungsergebnisse mit LEV kurz nach seiner Zulassung zurück. Klinisch vermittelte die Behandlung mit LEV den Eindruck, dass Patienten

damit entweder eine sehr hohe Wirksamkeit gegen die Manifestation der Anfälle erzielen oder das Medikament wirkungslos blieb.

Exkurs zu Levetiracetam

Inzwischen sind Kenntnisse zum Wirkmechanismus von LEV detaillierter beschrieben worden. Der antikonvulsive Wirkmechanismus beinhaltet eine spezifische Bindung des Pyrrolidon-Derivates von LEV an das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A) im Gehirn. Als SV2A-Ligand wirkt LEV unabhängig von allen bislang bekannten Wirkmechanismen von AED. Auch dieser, im Vergleich zu anderen AED, neue Wirkansatz könnte die Begleittherapie mit LEV effizient gestalten.

LEV ist eine sehr gut lösliche und membrangängige Substanz. Es gibt keinen Hinweis auf geschlechts- oder rassenspezifische Unterschiede. LEV wird oral rasch resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100%. Das Ausmaß der Resorption ist dosisunabhängig und wird durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst. Aufgrund der vollständigen und linearen Resorption von LEV ist es möglich, die Plasmaspiegel anhand der verabreichten oralen Dosis (mg/kg Körpergewicht) vorherzusagen. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1,3 Stunden nach Einnahme erzielt. Allerdings nimmt die Serumkonzentration im zeitlichen Abstand zur letzten Einnahme ab (Bauer et al., 2010). Die Plasmahalbwertszeit beträgt 7 +/- 1 Stunden und wird weder durch Dosis noch durch die Applikationsart beeinflusst; sie verlängert sich bei älteren Patienten um etwa 40% (dies hängt mit der verminderten Nierenfunktion dieser Patientengruppe zusammen).

Klinisch relevant ist, dass die Substanz nicht in der Leber verstoffwechselt, also das hepatische P450 Enzymsystem nicht involviert wird. LEV und seine Metabolite - es gibt einen inaktiven Hauptmetaboliten, der durch Hydrolyse im Gewebe gebildet wird - werden renal zu 95% der Dosis hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Aus diesem Grund kann LEV mit allen anderen AED kombiniert werden, ohne Interaktionen auszulösen.

Da die Gesamtkörperclearance von LEV und seinen Metaboliten mit der Kreatinin-Clearance korreliert, wird empfohlen, die tägliche Erhaltungsdosis entsprechend der Kreatinin-Clearance bei mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung anzupassen.

LEV ist zur Therapie von Patienten ab 4 Jahren mit fokalen und sekundär generalisierten Anfällen als Zusatzmedikament und als alleiniges Medikament bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren zugelassen, sowie zur Kombinationstherapie idiopathisch generalisierter Epilepsien mit Grand Mal oder myoklonisch-impulsiven Anfällen.

In dieser Untersuchung sollte die Effizienz des neuen Antiepileptikums LEV als Komedikation untersucht werden.

Die Fragestellungen waren:

- Wie hoch ist die Anzahl der Responder/ Non-Responder?
- Wie gut wird LEV vertragen?
- Ist es möglich im Therapieverlauf die bisher bestehende antiepileptische Komedikation zu reduzieren?

2 Patienten und Methode

In die Studie wurden 98 Patienten, die in der Ambulanz der Universitätsklinik für Epileptologie in Bonn behandelt worden waren, eingeschlossen. Die Daten wurden retrospektiv anhand der digitalen Patientenakten der in den Jahren 2000 bis 2003 behandelten Patienten konsekutiv ermittelt. Gesucht wurden die Patienten im digitalen Krankenblatt-Archiv der Klinik für Epileptologie mit dem Suchbegriff „Levetiracetam“. Nach Einsicht der Akten wurden die ersten 100 Patienten gewertet, die nicht nur LEV als Komedikation erhalten haben, sondern sich danach mindestens zwei Mal ambulant oder stationär vorgestellt haben und \geq drei Monate mit LEV behandelt worden sind. Da alle, bis auf zwei Patienten mit idiopathisch generalisierten Anfällen, an Epilepsien mit fokalen und/oder sekundär generalisierten Anfällen litten, wurden nur 98 in die Studie mit aufgenommen.

Bei allen Patienten bestand die Indikation zu einer (weiteren) AED Komedikation bei Anfallspersistenz (klinische Entscheidung des behandelnden Arztes). Die Dokumentation der Anfallsfrequenz lag vor. Erfasst wurden Patienten, bei denen der Behandlungsbeginn mit LEV als Komedikation zwischen den Jahren 2000 und 2003 erfolgte.

Die Anzahl der Anfälle wurde pro Monat angegeben. Ein Patient galt als anfallsfrei, wenn er am Ende des Beobachtungszeitraumes mindestens drei Monate keine Anfälle erlitten hatte.

Eine Minderung oder Zunahme der Anfälle - mindestens \leq bzw. \geq 50% - wurde in Bezug zur retrospektiv ermittelten Anfallsfrequenz in den Monaten vor der LEV Therapie in Prozent angegeben.

Zusätzlich erfasst wurden die Angaben von Nebenwirkungen sowie das Fortsetzen der Komedikation.

2.1 Statistische Methoden

Alle Ergebnisse wurden tabellarisch aufgelistet und miteinander verglichen. Gruppenspezifische Ergebnisse wurden graphisch dargestellt.

Um Daten zu vergleichen, wurden statistische Mittelwerte gebildet und gegenüber gestellt.

Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes wurden Merkmale anhand von beobachteten Häufigkeiten ihrer Merkmalsausprägung analysiert. Dabei wurde untersucht, ob zwei unabhängige Merkmale assoziiert sind. Die Berechnung erfolgte anhand einer Kontingenztafel (Kreuztabelle), in der die jeweiligen Merkmale anhand ihrer Merkmalsausprägungen gegenübergestellt wurden. Jeder Eintrag in der Kontingenztafel entspricht der Anzahl Individuen, die die jeweilige Merkmalskombination aufweisen. In der letzten Spalte und unterster Zeile wurden die Randsummen notiert.

Kontingenztafel für den Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest:

Merkmal	M2	M2'	gesamt
M1	a	b	a+b
M1'	c	d	c+d
gesamt	a+c	b+d	n

Nullhypothese: M1 und M2 sind unabhängig, erwartete und beobachtete Häufigkeiten stimmen überein.

Voraussetzung: Die erwarteten Häufigkeiten sind kleiner als 5.

Die Prüfgröße wird wie folgt berechnet:

$$\text{Chi}^2 = [n * (ad - bc)^2] / [(a+b)(a+c)(c+d)(b+d)]$$

Die Testentscheidung fällt zugunsten der Alternativhypothese aus, falls:

$$\text{Chi}^2 > \chi^2_{\text{FG}; 1-\alpha}$$

Der Chi²-Vierfeldertest hat FG = 1 Freiheitsgrad. α bezeichnet das Signifikanzniveau. Bei $\alpha = 0,05$ kann die Unabhängigkeitshypothese verworfen werden, wenn $\text{Chi}^2 > 3,841$.

(Quantile der Chi-Verteilung sind tabelliert.)

Der Chi-Quadrat-Test für Mehrfeldertafeln ist eine Verallgemeinerung des Chi-Quadrat Vierfeldertests. Er prüft, ob eine Abhängigkeit zwischen zwei kategorialen Merkmalen M1 und M2 besteht. M1 besitzt r Ausprägungen, M2 c Ausprägungen, so dass sich r * c Kombinationen der Ausprägungen ergeben.

Die Prüfgröße wird wie folgt berechnet:

$$\text{Chi}^2 = \sum_{\text{alle Zellen}} [(\text{beobachtete} - \text{erwartete Häufigkeit})^2] / \text{erwartete Häufigkeiten}$$

Die Testentscheidung fällt zugunsten der Alternativhypothese aus, falls:

$$\text{Chi}^2 > \chi^2_{\text{FG}; 1-\alpha}$$

Der Chi²-r*c-Feldertest hat FG = (r-1)(c-1) Freiheitsgrade. α bezeichnet das Signifikanzniveau. Die Quantile der Chi²-Verteilung sind tabelliert oder können mithilfe von Statistikprogrammen berechnet werden.

3 Ergebnisse

Erfasst wurden Daten von 100 Patienten (59 Männer und 41 Frauen), die an Epilepsien mit einfach- oder komplex-fokalen Anfällen und/oder sekundär generalisierten Grand Mal litten.

Bei zwei Patientinnen stellte sich heraus, dass diese an einer idiopathisch generalisierten Epilepsie litten. Da in dieser Studie nur Patienten mit fokalen Anfällen aufgenommen worden sind, wurden diese zwei Patientinnen nicht mit aufgelistet. Demnach wurden die Daten von 98 Patienten (59 Männer und 39 Frauen) verwendet (Tab. 1).

Patientennummer	Geschlecht	Erkrankungsalter (Jahre)	Dokumentationsalter (Jahre)	Dokumentationsdauer (Monate)
1	W	fehlt	44	16
2	M	fehlt	35	13
3	M	53	62	8
4	M	17	22	4
5	W	fehlt	62	19
6	M	fehlt	50	13
7	W	fehlt	18	14
8	M	fehlt	37	9
9	M	fehlt	54	17
10	W	fehlt	48	20
11	M	24	61	19
12	W	fehlt	63	7
13	W	20	33	3
14	W	1	48	7
15	W	2	30	3
16	M	fehlt	30	7
17	M	16	24	10
18	W	41	45	9
19	M	fehlt	39	16
20	W	fehlt	46	21
21	W	1	32	3
22	W	51	60	11
23	M	6	37	14
24	M	14	47	8
25	M	fehlt	58	13
26	W	24	35	14
27	W	16	41	13
28	W	3	67	10
29	M	23	41	9
30	W	7	39	13
31	W	4	37	15
32	W	1	22	13

Patientennummer	Geschlecht	Erkrankungsalter (Jahre)	Dokumentationsalter (Jahre)	Dokumentationsdauer (Monate)
33	M	fehlt	43	4
34	W	1	29	19
35	M	fehlt	43	14
36	M	5	23	12
37	M	fehlt	53	12
38	W	fehlt	48	15
39	W	14	32	3
40	M	52	75	17
41	M	fehlt	44	16
42	W	4	42	7
43	M	53	58	21
44	W	21	24	16
45	M	13	36	3
46	M	3	27	9
47	M	6	47	16
48	M	fehlt	48	15
49	W	35	61	8
50	M	21	31	14
51	M	20	30	7
52	M	24	33	4
53	M	8	23	10
54	W	27	45	3
55	M	fehlt	46	15
56	M	fehlt	46	14
57	M	1	27	9
58	M	fehlt	45	13
59	M	fehlt	57	3
60	M	12	29	6
61	M	26	31	10
62	W	fehlt	21	15
63	W	1	33	12
64	W	1	61	13
65	M	13	41	6
66	M	12	45	16
67	W	10	36	13
68	M	17	39	14
69	M	fehlt	45	9
70	M	fehlt	60	10
71	W	1	22	20
72	M	fehlt	38	13
73	W	fehlt	27	5
74	M	fehlt	26	21
75	M	fehlt	36	15
76	W	1	37	14
77	M	17	39	14
78	M	fehlt	57	4
79	M	48	56	4

Patientennummer	Geschlecht	Erkrankungsalter (Jahre)	Dokumentationsalter (Jahre)	Dokumentationsdauer (Monate)
80	M	21	37	10
81	M	3	32	14
82	M	6	41	5
83	M	1	39	19
84	M	17	45	21
85	W	fehlt	48	6
86	W	fehlt	51	15
87	W	fehlt	39	14
88	M	fehlt	63	16
89	M	fehlt	57	16
90	M	7	28	18
91	M	19	33	8
92	W	fehlt	30	14
93	M	5	24	13
94	M	3	22	9
95	W	fehlt	63	11
96	W	27	45	4
97	W	2	21	16
98	M	fehlt	47	17

Tabelle 1: Patientenaufistung

Patientennummer:	fortlaufende Nummer der untersuchten Patienten
Geschlecht:	M = männlich und W = weiblich
Erkrankungsalter:	Alter des Patienten in Jahren bei Erkrankungsbeginn (fehlt: fehlende Angaben zum Erkrankungsalter)
Dokumentationsalter:	Alter in Jahren bei Beginn der Datenanalyse
Dokumentationsdauer:	Anzahl der dokumentierten Monate ab Beginn der Datenanalyse

Bei allen Patienten wurde LEV als Komedikament wegen bisheriger Therapieresistenz anderer AED eingesetzt und einheitlich dosiert: initial 500 mg/die, Steigerung um 500 mg-Schritte pro Woche bis 2000 mg/die, bei Anfallspersistenz weitere Erhöhung in 500 mg-Schritten pro Woche bis maximal 5000 mg/die. Die maximale Dosierung (mg/die) von LEV betrug im Mittel 3000 mg (Range 750 bis 5000 mg).

Im Durchschnitt nahm jeder Patient bei Beginn der Gabe von LEV 2,3 weitere AED (Range 1-7) ein, am häufigsten Carbamazepin, Lamotrigin oder Topiramat, gefolgt von Gabapentin und Clobazepam.

Das Erkrankungsalter konnte bei 59 der 98 Patienten ermittelt werden und betrug durchschnittlich 15,3 Jahre (Range <1-53). Zum Zeitpunkt der Auswertung betrug das durchschnittliche Dokumentationsalter der 98 Patienten 41,1 Jahre (Range 18-75) bei durchschnittlicher Erkrankungsdauer von 23,0 Jahren (Range 3-64). Die Dokumentationsdauer betrug 11,7 Monate (Range 3-21).

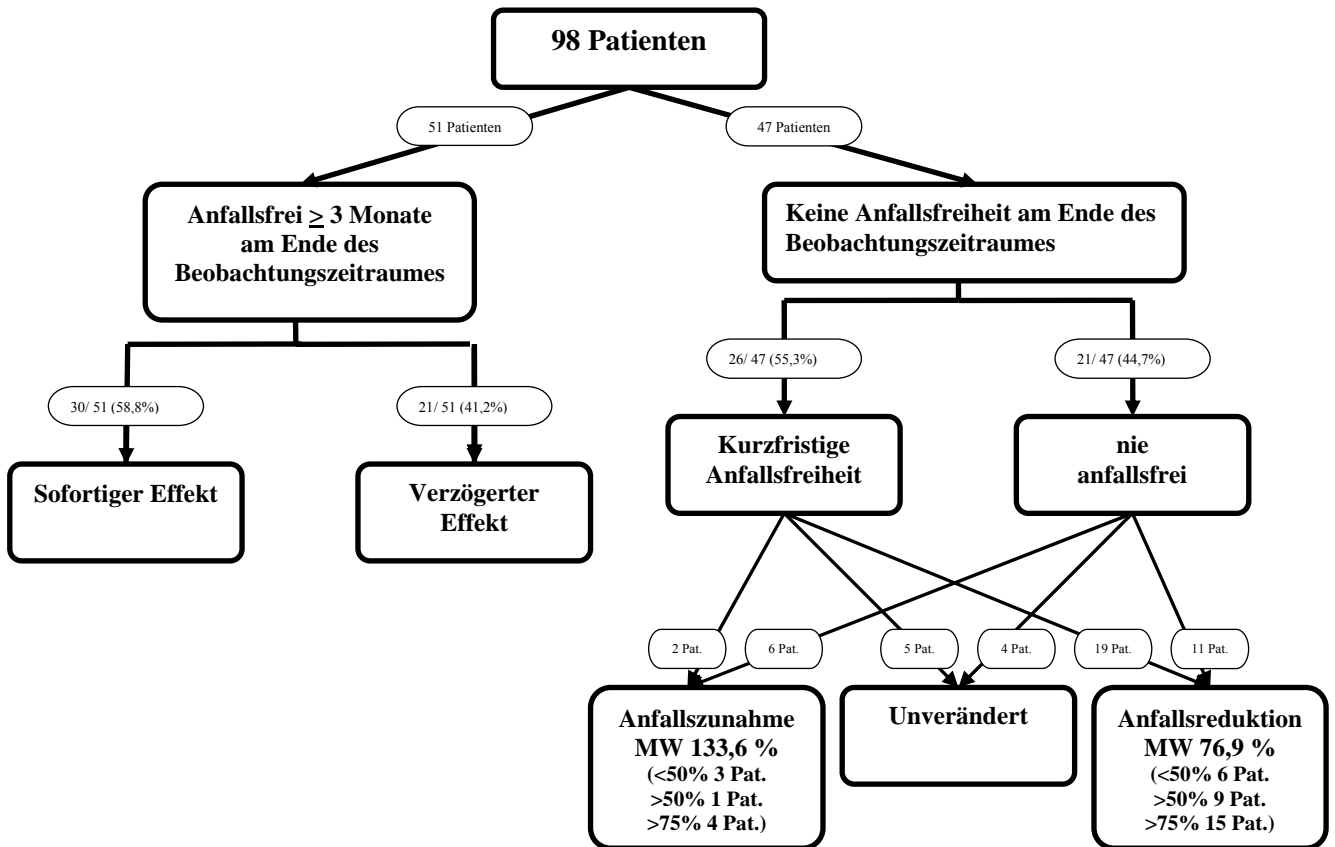


Abbildung 1: Graphische Darstellung des antikonvulsiven Effektes

Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Zum einen Patienten, die am Beobachtungsende mindestens drei Monate anfallsfrei waren, zum anderen Patienten, die am Beobachtungsende nicht anfallsfrei waren.

In beiden Gruppen wurde eine weitere Unterteilung nach den bei der Datenauswertung sich ergebenden Kriterien vorgenommen (Abb. 1). In der Gruppe der „Anfallsfreien“ wurden Patienten ermittelt, die sofort nach Eindosierung von LEV anfallsfrei wurden. Dazu gehörten auch Patienten, die zwar erst anfallsfrei waren, nach kurzer Zeit erneut Anfälle bekamen, aber auch eine Anfallsfreiheit auf Dauer nach mehrfacher Höherdosierung von LEV erreichten. In der Gruppe der „Nicht Anfallsfreien“ wurden Patienten ermittelt, die nach Eindosierung von LEV kurzfristig eine anfallsfreie Zeit bemerkten, aber im weiteren Verlauf die Anfälle wieder auftraten und nicht auf Dauer anfallsfrei wurden, sowie Patienten die lediglich eine Änderung ihrer Anfallsfrequenz (Zu- bzw. Abnahme oder Gleichbleiben) bemerkten.

Von den 98 untersuchten Patienten wurden im untersuchten Zeitraum 51 Patienten anfallsfrei und 48 nicht anfallsfrei (Zunahme, Abnahme oder Gleichbleiben der Anfallsfrequenz).

Es wurde des Weiteren eine Unterteilung nach dem Anfallsursprung vorgenommen. Dieser konnte durch Anfallssemiologie, interiktale elektroenzephalographische Befunde sowie kranielle Magnetresonanztomographie im Temporallappen (TL; n=38), Frontallappen (FL; n=13), Parietallappen (PL; n=5) oder Okzipitallappen (OL; n=1) lokalisiert werden. Bei 41 Patienten war der Anfallsursprung nicht zu ermitteln.

Die Klassifikation erfolgte durch einen erfahrenen „Epileptologen“ (Prof. Dr. Jürgen Bauer).

3.1 Gruppe der anfallsfreien Patienten

Bei 51 Patienten führte die Eindosierung mit LEV am Ende der individuellen Beobachtungszeit zu einer Anfallsfreiheit (im Durchschnitt über 6,3 Monate).

In der Durchsicht der Behandlungsverläufe fiel auf, dass bei einigen der Patienten eine Anfallsfreiheit nach Eindosierung von LEV prompt, bei anderen verzögert eintrat.

Um das unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf LEV zu verdeutlichen, wurde die Gruppe der „Anfallsfreien“ nochmals unterteilt in eine Gruppe, bei der die Patienten nach Eindosierung von LEV anfallsfrei wurden und bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes anfallsfrei blieben, und in eine Gruppe, bei der die Patienten nach anfänglicher Anfallsfreiheit nochmals Anfälle erlitten und durch erneute Dosissteigerung von LEV am Ende des Beobachtungszeitraumes Anfallsfreiheit erfuhren, d.h. „verzögert“ anfallsfrei wurden.

3.1.1 Sofortiger Effekt

Bei 30 der 51 Patienten erfolgte die Aufdosierung von LEV bis zum Eintritt der Anfallsfreiheit, die nach durchschnittlich 1,7 Monaten (Range <1-6) eintrat (Abb. 2) und bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes bestehen blieb (im Durchschnitt 7,0 Monate). Die Patienten litten an einer Epilepsie seit durchschnittlich 23,8 (Range 5-64) Jahren und sind im Durchschnitt mit 19,3 Jahren an Epilepsie erkrankt. Der Anfallsursprung war im überwiegenden Teil im TL zu finden (14 TL, 12 unklar, 3 FL, 1 PL).

Patienten

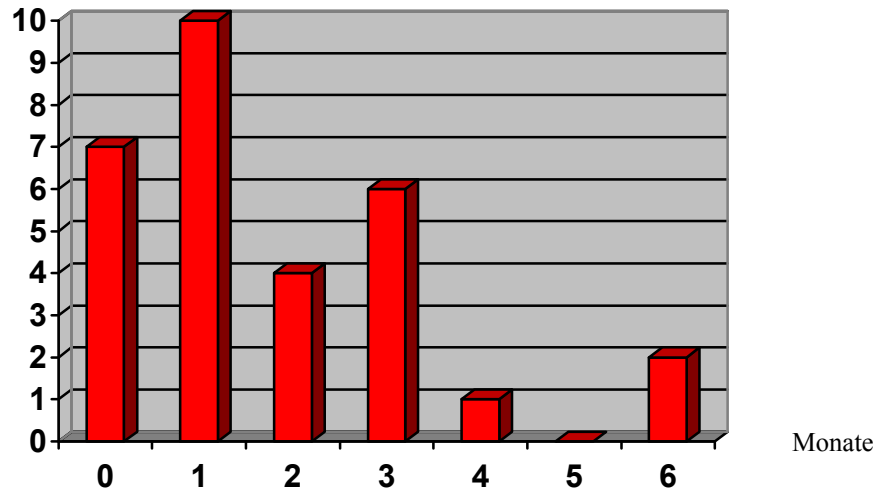


Abbildung 2: Beginn der Anfallsfreiheit nach Levetiracetam-Eindosierung

Die LEV-Dosis betrug 1000 bis 4000 mg/die, im Durchschnitt 2420 mg/die. Im Durchschnitt betrug der gesamte Beobachtungszeitraum (von Eindosierung des LEV bis Untersuchungsende) der LEV-Therapie 8,6 Monate (Range 3-21 Monate).

Nebenwirkungen traten bei sieben der 30 Patienten in Form von Schwindel und Somnolenz auf. Allgemein wurde aber eine zügige Aufdosierung von LEV bis zur Anfallsfreiheit gut vertragen.

Die antiepileptische Komedikation [1-4 Medikamente (Durchschnitt 1,6)] blieb bei 15 der Behandelten bestehen und wurde bei den restlichen Patienten entweder abgesetzt oder reduziert. Zu den Komedikamenten zählten z.B. Valproinsäure, Topiramat, Lamotrigin, Phenytoin oder Carbamazepin.

Im Durchschnitt wurden die Komedikamente in ihrer Anzahl während der Einnahme von 1,6 auf 1,4 AED (-12,7%) reduziert.

3.1.2 Verzögert anfallsfrei

In der Gruppe der „Verzögert Anfallsfreien“ wurden 21 Patienten ermittelt.

Nach erfolgter Eindosierung von LEV und eingetretener Anfallsfreiheit traten erneut Anfälle auf. Eine erneute Anfallsfreiheit, über den gesamten Beobachtungszeitraum anhaltend, trat erst wieder nach Erhöhung der Dosis von LEV ein.

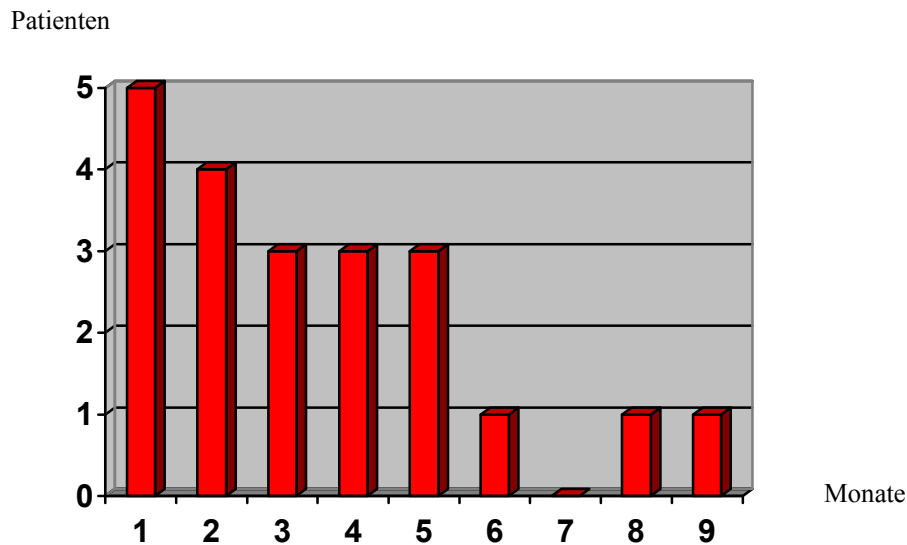


Abbildung 3: 1. Anfallsfreiheit erreicht in Monaten nach Levetiracetam-Eindosierung

Die Patienten dieser zweiten Gruppe litten an einer Epilepsie seit durchschnittlich 20,5 (Range 5-37) Jahren mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 18,1 Jahren. Der Anfallsursprung war entweder unklar (8) bzw. im TL (8), bei vier Patienten im FL und bei einem im PL zu finden. Eine erstmalige Anfallsfreiheit wurde nach durchschnittlich 2,6 (Range 1-8) Monaten nach Eindosierung von LEV erreicht.

Die gesamte anfallsfreie Zeit im Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 8,8 (Range 3-13) Monate bei einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 15,7 (Range 8-21) Monaten. Vor der Eindosierung von LEV litten die Patienten an durchschnittlich 6,8 (Range 0,5-60) Anfällen pro Monat. Nach Eindosierung von LEV wurden alle Patienten für durchschnittlich 3,3 (Range 1-9) Monate anfallsfrei. Nach dieser Zeit erlitten sie erneut Anfälle. Die Anfallshäufigkeit nach erster Anfallsfreiheit betrug im Durchschnitt 2,1 Anfälle pro Monat (Range 0,5-6), welches eine Anfallsreduktion von >70% bedeutet.

Daraufhin wurde bei 16 Patienten die LEV-Dosis von im Durchschnitt 2500 mg/die auf im Durchschnitt 3700 mg/die angehoben, bei vier Patienten blieb die initiale LEV-Dosis bestehen, da entweder eine Lamotrigin-Komedikationsreduzierung oder eine LEV-Einnahmepause zu Anfällen geführt hatte; bei einem Patienten wurde die LEV-Dosis aufgrund von Nebenwirkungen reduziert.

Bei den 21 Patienten trat dann eine erneut anfallsfreie Zeit auf, die am Ende der individuellen Beobachtungszeit mindestens drei Monate bestand. Diese zweite anfallsfreie Zeit hatte bei 18 Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes Bestand. Bei drei Patienten kam es in einem Zeitraum von ein- bis drei Monaten zu neuen Anfällen. Danach folgte eine dritte anfallsfreie Zeit. Lediglich einer der drei Patienten erlitt noch einmal einen Anfall, um dann bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes anfallsfrei zu sein.

Die pro Tag gegebene LEV-Dosis am Ende des Beobachtungszeitraumes betrug durchschnittlich 3300 mg (Range 2000-5000 mg). Im Vergleich dazu betrug die durchschnittliche LEV-Tagesdosis der Gruppe „sofortiger Effekt“ 2420 mg. Demnach fiel bei der Gruppe „verzögert anfallsfrei“ ein verzögertes Ansprechen auf die Eindosierung mit LEV auf. Es war ein erneutes Höherdosieren des LEV von Nöten.

Nebenwirkungen traten nur bei sechs der 21 Patienten in Form von Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit und depressiven Verstimmungen auf.

Die antiepileptische Komedikation blieb bei 10 der Patienten im Beobachtungszeitraum bestehen, bei 11 Patienten wurden Komedikamente entweder abgesetzt, reduziert oder erhöht.

Im Durchschnitt wurden die Komedikamente in ihrer Anzahl von 2,2 auf 1,6 (-28%) reduziert (Abb. 4).

Patienten

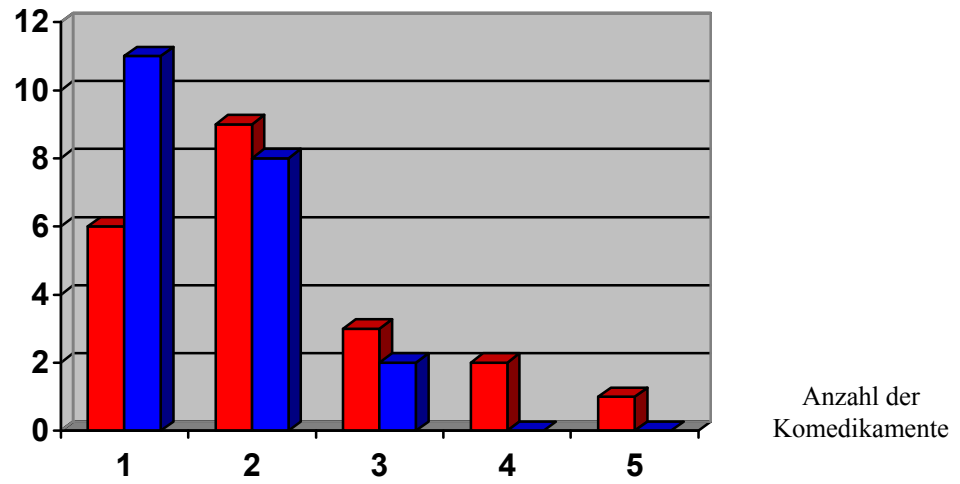


Abbildung 4: Anzahl der Komedikamente vor Eindosierung von Levetiracetam vs. am Ende des Beobachtungszeitraumes

3.2 Keine Anfallsfreiheit

Bei 47 Patienten führte die Eindosierung mit LEV zu keiner Anfallsfreiheit. Um das unterschiedliche Ansprechen der Patienten auf LEV zu verdeutlichen, wurde die Gruppe der „Nicht Anfallsfreien“ nochmals unterteilt. Eine Gruppe, bei der die Patienten nach Eindosierung von LEV für wenige Monate anfallsfrei geworden sind, es im Verlauf aber wieder zu wiederholten Anfällen kam, und eine weitere Gruppe, bei der die Patienten lediglich eine Verminderung, Vermehrung oder Gleichbleiben der Anfallsfrequenz pro Monat bemerkten.

3.2.1 Kurzfristig anfallsfrei

Zur Gruppe der „Kurzfristig Anfallsfreien“ zählten Patienten, die nach Eindosierung von LEV anfänglich anfallsfrei (bis zu 12 Monaten) geworden sind, aber im Verlauf des Beobachtungszeitraumes erneut Anfälle erlitten. Demnach war eine anfängliche Anfallsfreiheit mit im Verlauf erneuter Anfallszunahme zu verzeichnen.

Als „kurzfristig anfallsfrei“ wurden 26 Patienten ermittelt. Sie litten an einer Epilepsie durchschnittlich seit 23 (Range 3-60) Jahren, mit einem Erkrankungsalter durchschnittlich von 16,4 Jahren. Der Anfallsursprung war überwiegend unklar (11) bzw. im TL (10), im FL (3) und im PL (2) zu finden.

Die Anfallsfreiheit nach Eindosierung von LEV wurde im Durchschnitt nach 3 Monaten erreicht (Abb. 5).

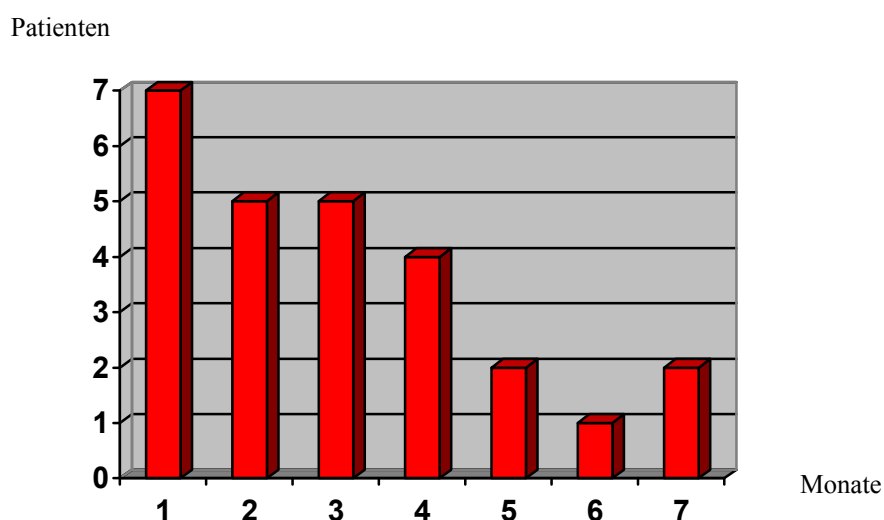


Abbildung 5: Zeit bis zur Anfallsfreiheit in Monaten nach Eindosierung von Levetiracetam

Die Zeit der anfallsfreien Monate betrug im Durchschnitt 4,7 (Range 1-12) bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 13 Monaten (Range 3-21), graphisch dargestellt in Abbildung 6.

Patienten

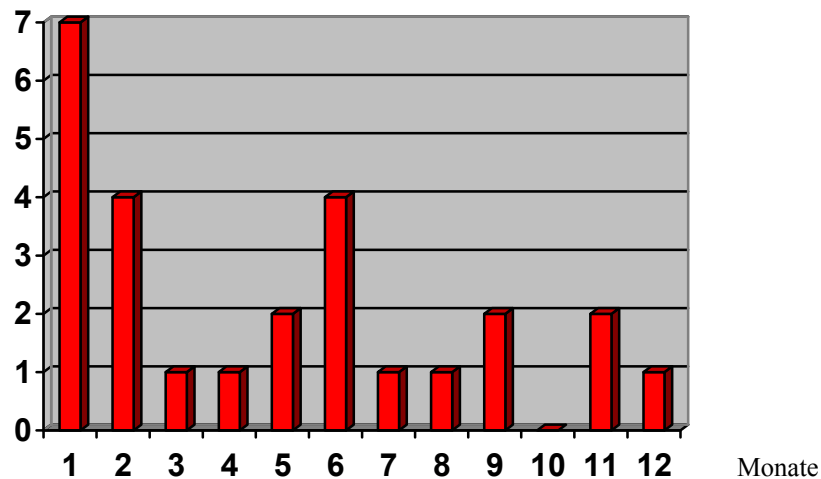


Abbildung 6: anfallsfreie Monate während beobachteter Therapiedauer

Bei der Gruppe der „Kurzfristig Anfallsfreien“ wurde festgestellt, dass die Patienten von der Eindosierung von LEV anfänglich profitierten und es nach einer Zeit von durchschnittlich 4,7 Monaten erneut zu Anfällen kam.

Bei 22 der 26 „kurzfristig anfallsfreien Patienten“ wurde eine Anfallsfreiheit allein durch die Eindosierung von LEV ermittelt. Lediglich bei vier Patienten kam es nach Eindosierung von LEV und jeweils durch Valproinsäure-Eindosierung oder durch Erhöhung der Clobazam-Dosis zur Anfallsfreiheit.

Vor Eindosierung von LEV litten die Patienten durchschnittlich an 12 (Range 2-100) Anfällen pro Monat und nach erreichter anfallsfreier Zeit traten erneut Anfälle auf, wobei sich die Anfallsfrequenz bei 19 Patienten auf durchschnittlich sechs (Range 0,5-30) pro Monat reduzierte. Fünf Patienten hatten am Ende des Untersuchungszeitraumes die gleiche Anfallshäufigkeit, wie vor Eindosierung von LEV (durchschnittlich 16,6 Anfälle pro Monat) und zwei Patienten bemerkten eine Anfallsfrequenzsteigerung von durchschnittlich 2,5 auf 9,5 Anfälle pro Monat. Die pro Tag gegebene LEV-Dosis betrug durchschnittlich 3220 mg (Range 750-5000mg). Nebenwirkungen traten bei knapp der Hälfte der Patienten (12 zu 14) in Form von Tremor, Schwindel, Müdigkeit und allergischen Hautreaktionen auf.

Die Anzahl der antiepileptischen Komedikamente betrug bei dieser Gruppe durchschnittlich 2,7 pro Tag vor der Eindosierung von LEV und 2,3 am Ende des Untersuchungszeitraumes (Reduktion um 17%). Sie blieben bei 10 der behandelten Patienten bestehen und bei den restlichen wurden Komedikamente abgesetzt, andere erhöht oder reduziert. Ein graphischer Vergleich ist in Abbildung 7 dargestellt.

Patienten

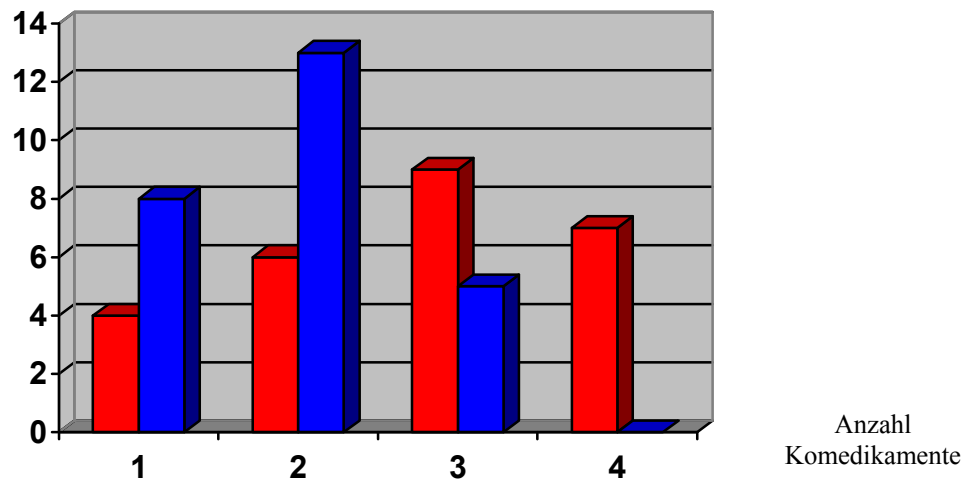


Abbildung 7: Anzahl der Komedikamente vor Eindosierung von Levetiracetam vs. am Ende des Beobachtungszeitraumes

3.2.2 Nie anfallsfrei

21 der untersuchten Patienten wurden im Beobachtungszeitraum nicht anfallsfrei. Sie litten an einer Epilepsie seit durchschnittlich 24 (Range 8-39) Jahren mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 9,6 Jahren. Der Anfallsursprung war überwiegend unklar (10) oder im TL (6) zu finden. Jeweils bei einem Patienten war der Anfallsursprung im PL oder OL. Bei drei Patienten wurde der Anfallsursprung im FL lokalisiert.

Bei 11 Patienten verminderte sich die Anfallshäufigkeit von im Durchschnitt 39,1 auf 9,2 Anfälle im Monat, was einer Anfallsminderung von durchschnittlich 76,5% entspricht. Bei sechs Patienten erhöhte sich die Anfallshäufigkeit von durchschnittlich 18,2 auf 27,5 Anfälle im Monat (Erhöhung durchschnittlich um 51,1%) und bei vier Patienten blieb die Anfallshäufigkeit konstant (durchschnittlich 4,3 Anfälle pro Monat). Dies ist graphisch in Abbildung 8 dargestellt.

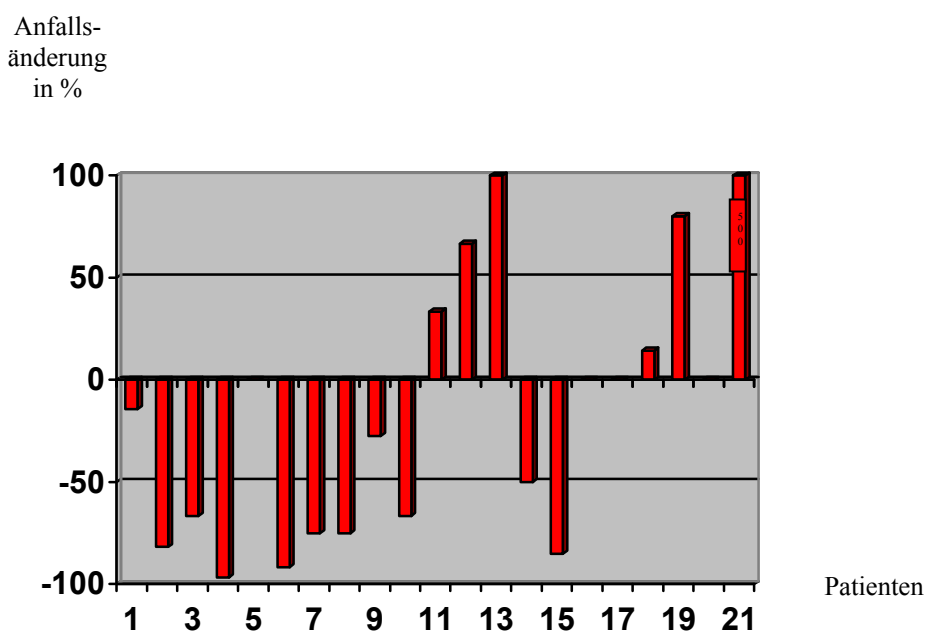


Abbildung 8: Anfallsminderung/ -erhöhung in Prozent

Die pro Tag gegebene LEV-Dosis betrug durchschnittlich 3260 mg (Range 2000-4500 mg).

Nebenwirkungen traten nur bei fünf der 21 Patienten in Form von Müdigkeit, Unruhe, Tremor, Aggressivität und Depressivität auf.

Die antiepileptische Komedikation blieb bei sieben Patienten bestehen und war bei den restlichen Patienten entweder abgesetzt oder reduziert. Im Durchschnitt wurden die Komedikamente in ihrer Anzahl von 3,1 auf 2,6 (-17,1%) reduziert (Abb. 9).

Anzahl
Komedikamente

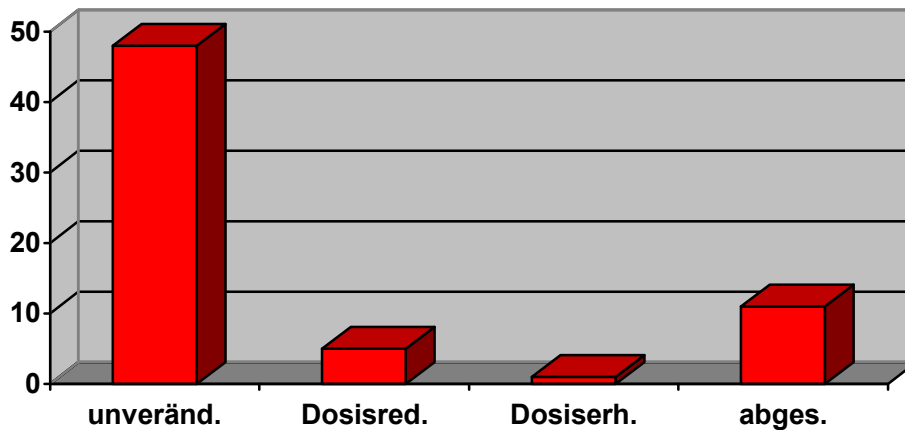


Abbildung 9: Komedikationsveränderungen

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über durchschnittlich 10,6 (Range 3-19) Monate.

In dieser Zeit profitierten 11 der 21 untersuchten Patienten von der Eindosierung von LEV in Form von Anfallsreduktion, aber keiner Anfallsfreiheit.

3.3 Chi-Quadrat-Verteilung

- Responder/ Non-Responder vs. Nebenwirkungen/ keine Nebenwirkungen

$$X^2_{[1]} = 1,31; P < 0,5$$

H0 wird beibehalten. Die Daten geben keine Evidenz für die Annahme eines Effektes des Gruppenfaktors auf die Zielvariable.

→ Responder/ Non-Responder haben keinen Effekt auf NW/ keine NW

- LEV-Dosierung maximal vs. Nebenwirkungen/ keine Nebenwirkungen

$$X^2_{[4]} = 7,44; P < 0,1$$

H0 wird beibehalten. Die Daten geben keine Evidenz für die Annahme eines Effektes des Gruppenfaktors auf die Zielvariable.

→ LEV-Dosierung maximal hat keinen Effekt auf NW/ keine NW

- Anfallsursprung (TL, FL, PL, OL, unklar) vs. Responder/ Non-Responder

$$X^2_{[4]} = 2,09; P < 0,9$$

H0 wird beibehalten. Die Daten geben keine Evidenz für die Annahme eines Effektes des Gruppenfaktors auf die Zielvariable.

→ Der Anfallsursprung hat keinen Effekt auf Responder/ Non-Responder

- Responder/ Non-Responder vs. Komedikation vor/ nach der Studie

$$X^2_{[1]} = 0,046; P < 0,9$$

H0 wird beibehalten. Die Daten geben keine Evidenz für die Annahme eines Effektes des Gruppenfaktors auf die Zielvariable.

→ Responder/ Non-Responder haben keinen Effekt auf die Veränderung der Komedikation

- LEV-Dosierung maximal vs. Responder/ Non-Responder

$$X^2_{[4]} = 11,08; P < 0,05$$

H0 wird verworfen. Die Daten ergeben einen signifikanten Effekt des Gruppenfaktors auf die Zielvariable.

→ die Höhe der maximalen LEV-Dosierung bei den Patienten in dieser Studie hat Einfluss auf die Responder-/ Non-Responderrate.

- Geschlecht vs. Responder/ Non-Responder

$$X^2_{[1]} = 0,0149; P < 0,95$$

H0 wird beibehalten. Die Daten geben keine Evidenz für die Annahme eines Effektes des Gruppenfaktors auf die Zielvariable.

→ Das Geschlecht hat keinen Effekt auf Responder/ Non-Responder

4 Diskussion

Es wurde die Wirksamkeit des neuen Antiepileptikums Levetiracetam bei 98 Patienten, die an fokalen Anfällen litten und deren Therapie sich als schwierig und bislang unzureichend erwies, analysiert.

Insbesondere LEV als AED der neuen Generation zeigt klinische Behandlungserfolge, die zu einem Wandel in der Bewertung der Chancen für diese Patienten beigetragen haben. Andere der neuen AED sind zum Beispiel Topiramate, Pregabalin und Zonisamid.

Chronische Epilepsieverläufe resultieren aus einer medikamentösen Pharmakoresistenz, die bei fokalen Epilepsien relativ häufig ist. Eine komplette Remission erfahren nur etwa 16-68% der Patienten (Annegers et al., 1979; Groh, 1975; Janz, 1983; Kitagawa, 1981; Mattson et al., 1985; Okuma et al., 1981; Oller-Daurella und Oller-Ferrer-Vidal, 1985; Schmidt et al., 1983; Sofijanov, 1982).

Demnach tritt bei fokalen Epilepsien eine Pharmakoresistenz in 30-84% der Fälle auf (Mattson et al., 1985; Mattson, 1994; Runge, 1996b).

In der chronischen Behandlungsphase hat die Kombinationstherapie mit AED auch mögliche Nebenwirkungen zu berücksichtigen. Je mehr AED miteinander kombiniert werden, um so geringer ist meist der zusätzlich zu erzielende antikonvulsive Effekt; er nähert sich nur in kleinen Schritten (asymptomatisch) dem optimalen, noch erreichbaren Behandlungsziel (Minderung der Anfallsfrequenz, selten Anfallsfreiheit) an.

Vor diesem Hintergrund ist es relevant zu prüfen, welchen Gewinn die Komedikation von AED erzielen kann. In heutiger Zeit kommen insbesondere AED der neuen Generation zur Kombinationstherapie zur Anwendung. Zum einen verspricht man sich von ihnen eine hohe Wirksamkeit (nicht immer zu recht), zum anderen haben sie (meist) eine geringe Interaktionspotenz (renale Elimination ohne oder mit nur geringer hepatischer Enzyminduktion) und sind somit besser verträglich.

Bei der Bilanz einer AED-Dosissteigerung ist jedoch nicht allein der zunehmend geringe Effekt auf die Anfallskontrolle zu berücksichtigen. Auch andere epilepsieassoziierte Funktionen können durch eine Polytherapie negativ beeinflusst werden. Ein möglicher Bereich ist die kognitive Leistungsfähigkeit. Ein negativer Einfluss der AED auf die kognitive Leistung bei Patienten mit

einer Temporallappenepilepsie konnte in einer prospektiven Untersuchung an 46 Patienten innerhalb einer Beobachtungszeit von 4 Jahren nicht nachgewiesen werden (Hermann BP, Seidenberg M, Dow C et al 2006). Weder die Hinzudosierung eines AED, noch der Wechsel zwischen Mono- und Polytherapie hatte einen messbaren Einfluss. Die Einbuße kognitiver Leistungen (insbesondere die Gedächtnisfunktion) korrelierte vielmehr mit einer schon zum Erkrankungsbeginn nachweisbaren Verminderung des Hippokampusvolumens, der Epilepsiedauer, dem Alter des Patienten sowie der intellektuellen Ausgangskapazität.

Andere Autoren kommen allerdings zu unterschiedlicher Einschätzung. Vor allem Topiramamat, gefolgt von Zonisamid, Phenytoin und Oxcarbazepin erwiesen sich als kognitiv ungünstige Substanzen (Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D et al 2008; Kwan P, Brodie MJ 2001). Darüber hinaus zeigt sich eine zunehmende Beeinflussung des Arbeitsgedächtnisses, wenn mehr als zwei AED miteinander kombiniert werden.

Erwähnt werden soll an dieser Stelle die medikamentöse Induktion von endokrinen Störungen bei Frauen durch gewichtssteigernde AED (Gabapentin, Pregabalin, Valproat) sowie Fertilitätsstörungen bei Männern, induziert etwa durch Cabamazepin, Valproat, Phenytoin oder Oxcarbazepin (Bauer J, Cooper-Mahkorn D 2008; Bauer J, Klingmüller D 2008).

Das Ziel der medikamentösen Epilepsitherapie, die Anfallsprophylaxe und weitgehende Supprimierung subklinischer Krankheitsfolgen, letztlich also die „soziale Heilung“, wird in der Phase nach Erreichen der „Pharmakoresistenz“ selten zufrieden stellend erreicht. Koppelt sich eine positive Lebensqualität bis zu dieser Therapiephase an das Erreichen einer (gefühlten) Anfallsfreiheit, so ist die später noch zu erreichende numerische Anfallsminderung, egal welchen Ausmaßes, keineswegs mehr prägnant mit einer Verbesserung der empfundenen Lebensqualität verbunden. An dieser Stelle sind vielmehr Begleitbeschwerden zu berücksichtigen, deren Beeinflussung den Behandlungserfolg verbessern, speziell meint dies die Behandlung der begleitenden Depression.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirkung des seit September 2000 in der BRD zur Komedikation zugelassenen Antiepileptikums Levetiracetam (LEV) bei 98 Patienten mit chronisch pharmakoresistenter Epilepsie bezüglich der antikonvulsiven Potenz, der Verträglichkeit und der möglichen Reduktion der Komedikation untersucht.

Das pharmakologische Profil von LEV zeichnet sich durch eine hohe orale systemisch verfügbare Fraktion (> 95%) aus, zeigt eine geringe Proteinbindung und wird kaum hepatisch metabolisiert (keine relevante CYP 450 Inhibition oder Induktion). Der metabolisierte Anteil, etwa 3%, wird hauptsächlich im Blut hydrolysiert. Die Elimination erfolgt zu 66% unverändert renal, so dass in Fällen einer Nierendysfunktion eine Dosisanpassung stattfinden muss. Durch diese pharmakologischen Eigenschaften zeigt LEV geringe Arzneimittelinteraktionen, so dass es mit den anderen AED meist problemlos kombinierbar ist (Patsalos, 2000; Patsalos, 2004).

Bereits in einer Studie von Marson et al. (2001) wurden in einer Metaanalyse sechs bis zu diesem Zeitpunkt neu entwickelte Antiepileptika hinsichtlich ihrer Effektivität und Tolerabilität verglichen. LEV gehört zu den antikonvulsiv stärker wirksamen neuen Antiepileptika, signifikant wirksamer als Gabapentin und Tiagabin und ähnlich wirksam wie Topiramamat und Vigabatrin.

In der klinischen Anwendung zeigt LEV bei Patienten mit chronisch pharmakoresistenter Epilepsie eine hohe antikonvulsive Potenz. 77 von 98 Patienten erreichten zumindest vorübergehend eine Anfallsfreiheit. Dies ist ein sehr hoher Anteil bei Patienten, die im Durchschnitt über 22 Jahre an Epilepsien litten.

30 Patienten (Gruppe 1 - anfallsfrei - sofortiger Effekt) erreichten eine Anfallsfreiheit bereits nach durchschnittlich 1,7 Monaten nach Therapiebeginn und blieben im Beobachtungszeitraum durchschnittlich 7,0 Monate anfallsfrei. 21 Patienten (Gruppe 2 - anfallsfrei - verzögert) wurden passager anfallsfrei und nach Erhöhung der Dosierung von LEV wurden auch diese Patienten anfallsfrei und blieben es im Beobachtungszeitraum.

Zusammenfassend ergibt sich: 29 (56,9%) von 51 anfallsfrei gewordenen Patienten blieben bis zu einem halben Jahr, 16 (31,3%) bis zu einem Jahr und sechs (11,8%) über ein Jahr anfallsfrei.

Bei 47 Patienten trat keine - langfristige - Anfallsfreiheit über den Beobachtungszeitraum ein, wobei diese bei 26 Patienten (Gruppe 3 - nicht anfallsfrei - kurzfristig anfallsfrei) im Verlauf der Therapie intermittierend erreicht wurde, aber auch nach Erhöhung der Dosierung von LEV keine Anfallsfreiheit eintrat. 21 der 47 Patienten (Gruppe 4 - nie anfallsfrei) erreichten keine Anfallsfreiheit.

Bei der Studie von Abou-Khalil B et al. (2003) erreichten von 219 Patienten unter LEV-Eindosierung 13,6% im Beobachtungszeitraum eine Anfallsfreiheit (10,5% für 6 Monate, 6,4% für ein Jahr).

Die Multicenter Studie von Bauer et al. (2006) kommt zu ähnlichen Ergebnissen (15% anfallsfrei für ein viertel Jahr; 8,6% für annähernd ein Jahr und 6,6% für 3 Jahre).

Von den 47 Patienten, die nicht auf Dauer im Beobachtungszeitraum anfallsfrei wurden, erfuhren 30 eine Anfallsreduktion von durchschnittlich 22,1 auf 5,1 Anfälle im Monat (-76,9%).

Dazu vergleichend wurde in einer Studie von Folland und Moriarty (2002) eine Anfallsreduktion bei neun von 22 Patienten festgestellt. Bei Krakow und Walker (2001) erfuhren 38,5% der nicht anfallsfreien Patienten eine Anfallsreduktion von über 50% und 20% von über 75%.

Die in dieser Studie festgestellten Ergebnisse – Anfallsfreiheit, Anfallsreduktion – zeigen im Vergleich zu anderen Studien einen hohen Patientenanteil, der eine Anfallsfreiheit erreichte, sowie einen den anderen Studien ähnlichen Anteil, der eine erhebliche Anfallsreduktion erfuhr. Anfallsfreiheit wurde bereits nach einer Therapiezeit von zwei bis drei Monaten erreicht.

Dabei wurde mittels Chi-Quadrat-Test eine Korrelation zwischen der maximalen LEV-Dosierung und Anfallsreduktion bzw. Anfallsfreiheit nachgewiesen. D. h., eine genaue/ individuelle Dosisanpassung ist wichtig, um den grösst möglichen Nutzen zu erzielen.

Keinen Zusammenhang ermittelte der Chi-Quadrat-Test bei Respondern/ Non-Respondern vs. Nebenwirkungen/ keine Nebenwirkungen oder Anfallsursprung oder Komedikation vor und nach der Studie oder Geschlecht.

Weiterhin besteht auch kein Zusammenhang zwischen der maximalen LEV-Dosierung vs. Nebenwirkungen/ keine Nebenwirkungen. Wäre hierbei ein Zusammenhang feststellbar, könnte man LEV weiter hochdosieren bis Nebenwirkungen auftreten. So ist in dieser Studie nur eine individuelle Dosisanpassung möglich, aber nicht berechenbar.

Insgesamt erwies sich LEV dabei als gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel, Infektionen und Somnolenz. Es wurden keine wesentlichen Begleiterscheinungen berichtet.

Nebenwirkungen von LEV wurden in dieser Studie insgesamt betrachtet. In der Gruppe der anfallsfrei gewordenen Patienten (51) zeigten sich nur bei 13 Patienten Nebenwirkungen (25,5%) wie Schwindel, Somnolenz, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit und depressive Verstimmungen. Der mittlere Dosisbereich betrug 2800 mg/die.

Mehr Nebenwirkungen wurden in der Gruppe der nicht anfallsfrei gewordenen Patienten (47) festgestellt. 36,2% (17) erfuhren Tremor, Schwindel, Müdigkeit, allergische Hautreaktionen, Aggressivität und Depressivität bei einer mittleren Dosis von 3240 mg/die.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch andere kontrollierte Studien über die Verträglichkeit von LEV.

In der Studie von Bauer et al. (2006) waren wesentliche Nebenwirkungen Kopfschmerzen (20%), Kraftlosigkeit (12,9%), Bronchitis (10,7%) und Schwindel (10,7%) bei einer mittleren Tagesdosis von 3000 mg.

Beyenburg und Bauer (2001) stellten bei 8,6% der Patienten Nebenwirkungen fest. Hier betrug der Dosisbereich 1000-3000 mg/die.

Die Komedikation konnte in allen untersuchten Gruppen reduziert werden. Insgesamt kam es bei der Anzahl der Medikamente zu einer Reduktion von durchschnittlich 18% (Reduktionsbereich: 12,7%-28,3%).

5 Zusammenfassung

Die hier vorliegende Analyse untersuchte die antikonvulsive Wirkung einer LEV add-on Therapie bei fokalen Anfällen.

Es wurden 98 Patienten (39 Frauen und 59 Männer) im durchschnittlichen Alter von 41,1 Jahren retrospektiv anhand der im Anfallskalender dokumentierten Anfallsfrequenz sowie der klinischen Angaben nach Eindosierung von LEV untersucht. Die Patienten litten an Epilepsien mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisation. Die Patienten wurden mit durchschnittlich 2,3 antiepileptischen Pharmakopräparaten als Kombinationstherapie behandelt, waren jedoch vor Eindosierung von LEV pharmakoresistent.

Bei der Untersuchung der Langzeitverläufe kristallisierten sich zwei unterschiedliche Gruppen und deren zwei Subgruppen heraus: die Gruppe der „**Anfallsfreien**“ - mit den zwei Subgruppen „Sofortiger Effekt“ und „Verzögerter Effekt“ - und die der „**Nicht Anfallsfreien**“ - mit den zwei Subgruppen „Kurzfristig anfallsfrei“ und „Nie anfallsfrei“.

30,6% der untersuchten Patienten (30) wurden mit durchschnittlich 2420 mg/die LEV in durchschnittlich 1,73 Monaten nach Eindosierung direkt anfallsfrei.

21,4% der Patienten (21) wurden nach durchschnittlich 2,6 Monaten mit im Durchschnitt 2500 mg/die LEV das erste Mal anfallsfrei. Nach erneuten Anfällen wurde die LEV-Tagesdosis von 2500 mg auf durchschnittlich 3300 mg angehoben, was eine erneute anfallsfreie Zeit zur Folge hatte, die bei 18 Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes anhielt. Lediglich drei Patienten hatten noch für ein bis zwei Episoden Anfälle, waren aber zum Ende der Untersuchungszeit anfallsfrei. Die Anfallsfreiheit stellte sich nach durchschnittlich 11,1 Monaten ein.

Weitere 26,5% der Patienten (26) profitierten von durchschnittlich 3220 mg/die LEV und wurden im Schnitt drei Monate nach Eindosierung anfallsfrei, bekamen aber wieder kontinuierliche Anfälle nach der anfallsfreien Zeit. Die anfallsfreie Zeit insgesamt im Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 4,7 Monate. Bei 19 von 26 Patienten reduzierte sich die Anfallsfrequenz

um 50,5% durch die Einnahme von LEV, bei fünf Patienten verblieb sie gleich; zwei Patienten erfuhren eine Anfallssteigerung um 380% (von durchschnittlich 2,5 auf 9,5 Anfälle pro Monat).

22,4% der Patienten (21) konnten durch die Einnahme von LEV nicht anfallsfrei werden. Bei einer durchschnittlichen LEV-Dosis von 3260 mg/die konnte bei 11 Patienten eine Anfallsreduktion von durchschnittlich 76,4%, bei vier Patienten keine Änderung der Anfälle und bei sechs Patienten eine Anfallszunahme von durchschnittlich 51,4% festgestellt werden.

So wurden insgesamt 51 Patienten unter der LEV-Therapie anfallsfrei, bei 30 Patienten reduzierten sich die Anfälle um durchschnittlich 76,9%, bei neun war keine Änderung der Anfallsfrequenz zu erkennen und bei acht kam es nach LEV-Eindosierung zu einer Anfallsfrequenzzunahme von durchschnittlich 133,6%.

Betrachtet man die Veränderung der Komedikation vor Eindosierung von LEV vergleichend zu dem Zeitpunkt am Beobachtungsende, so kann festgestellt werden, dass sie in ihrer Anzahl bei allen Patienten im Verlauf durchschnittlich um 18% (Range 12,7%-28,3%) reduziert werden konnte.

LEV erwies sich somit als überwiegend wirksames Antiepileptikum mit dem Ziel, eine Anfallsfreiheit bzw. eine -reduktion bei ansonsten pharmakoresistenten Patienten zu erreichen. Über die Hälfte der Patienten wurde unter der Therapie mit LEV, bei gleichzeitig nennenswerter Reduktion der Komedikamente, anfallsfrei. Etwa ein Drittel der Patienten reagierte mit einer Anfallsminderung. Bei den übrigen Patienten führte es zu keinem Erfolg bzw. zur Erhöhung der Anfallsfrequenz.

6 Anhang

Anfallsfrei (sofortiger Effekt):

lauf. Pat.-Nr.	Anfälle seit (-2003)	Ursprung	Beobachtungszeitraum [Monate]	anfallsfrei nach LEV-Eindos. [Monate]	anfallsfreie Monate	Keppradosis [g]
1	1955	TL	7	0 (direkt)	7	3
2	1974	unklar	3	0	3	1
3	1939	TL	10	3	7	1
4	1984	TL	9	2	7	2
5		TL	4	1	3	3
6		unklar	12	6	6	2
7	1965	unklar	7	4	3	2
8	1994	unklar	4	1	3	3
9	1985	TL	3	0	3	2
10		TL	14	3	11	3
11		TL	13	6	7	3
12	1975	TL	6	1	5	2
13		PL	9	2	7	4
14		TL	10	3	7	2
15		TL	15	0	15	3
16		FL	4	1	3	3
17	1995	FL	4	1	3	2
18	1987	TL	10	0	10	2
19	1975	unklar	21	3	18	2
20		unklar	6	3	3	3
21		unklar	14	0	14	3
22		unklar	16	3	13	2
23		TL	11	2	9	2
24	1985	unklar	4	1	3	2
25	1994	TL	8	1	7	2
26	1998	FL	4	1	3	2
27		unklar	13	2	11	3
28	1990	unklar	3	0	3	3
29	1972	TL	14	1	13	2,5
30		unklar	9	1	8	3
	5-64	14TL, 3FL, 1PL, 12 unklar	267	0-6	211	72.5
	Ø seit 23,81 Jahren		Ø 8,61	Ø 1,73	Ø 7,03	Ø 2,42

Komedikation	Komedikations- änderung	NW
Lamictal	Lamictal	
Tegretal	Tegretal	
Lamictal	Lamictal↓	gereizt, müde
Lamictal	Lamictal	
Lamictal, Tegretal	Lamictal, Tegretal	
Orfiril long	Orfiril long	
Rivotril	Rivotril	Tremor, Kopfschmerzen
Lamictal, Ergenyl chrono	Lamictal -, Ergenyl chrono	Tremor
Phenhydran	Phenhydran	
Trileptal, Lamictal	Trileptal, Lamictal	
Lamictal	Lamictal↓	
Tegretal	Tegretal↓	verminderte Belastbarkeit
Timonil	Timonil↓	Müdigkeit, Libidoverlust
Lamictal	Lamictal	
Timonil, Mylepsinum	Timonil, Mylepsinum↓	
Finlepsin, Frisium	Finlepsin, Frisium	
Lamictal	Lamictal↓	
Lamictal, Orfiril, Timonil	Lamictal, Orfiril, Timonil	Sehstörung, Schwindel
Lamictal, Frisium	Lamictal, Frisium -	
Lamictal, Mylepsinum	Lamictal, Mylepsinum -	
Carbium, Phenhydran	Carbium, Phenhydr.-	
Lamictal	Lamictal↓	
Lamictal, Timonil	Lamictal, Timonil	
Phenhydran	Phenhydran	
Lamictal, Frisium	Lamictal, Frisium -	
Lamictal	Lamictal	
Leptilan, Lamictal, Mylepsinum, Topamax	Leptilan↓, Lamictal -, Mylepsinum, Topamax	Schwindel, Kopf- Magenschmerzen
Tegretal	Tegretal↓	
Tegretal, Topamax	Tegretal, Topamax	
Topamax, Ergenyl chrono	Topamax, Ergenyl chrono ↓	
1-4	31 unverändert, 10 reduziert, 6 abgesetzt	7 von 30
ø 1,57	ø 1,37	22,58%
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> Reduktion 12,74% </div>		

Anfallsfrei (verzögerter Effekt):

lauf. Pat.-Nr.	Anfälle seit (-2003)	Ursprung	Anfälle vor LEV /Monat	Monate bis 1. Anfallsfreiheit	1. Anfallsfreiheit [Mon.]	Anfälle nach 1. Anfallsfreiheit /Monat	2. Anfallsfreiheit [Mon.]	3. Anfallsfreiheit [Mon.]	4. Anfallsfreiheit [Mon.]	Beobachtungszeitraum [Monate]	anfallsfrei bis Unters. Ende [Monate]
1		unklar	0,5	1	2	1	4			16	4
2		unklar	4	1	2	2	13			21	13
3	1992	TL	1	4	1	0,5	5			14	5
4	1970	FL	1	6	1	2,5	3			15	3
5	1980	TL	14	2	3	3	3			17	3
6		FL	10	8	4	2	3			16	3
7	1998	TL	3	1	8	1	8			21	8
8	1972	TL	3	3	5	1	7			16	7
9		unklar	2	1	2	5	3			15	3
10	1988	unklar	2	3	1	1	3			10	3
11		PL	2	3	5	2	6			15	6
12	1981	unklar	8	3	9	2	7			20	7
13	1966	FL	3	2	1	3	2	3		14	3
14	1973	unklar	2	4	2	3	4			14	4
15		FL	3	1	5	1	4			15	4
16	1982	TL	6	1	1	1	6			18	6
17	1989	TL	4	2	2	1	3			8	3
18	1983	TL	10	3	6	3	1	3		16	3
19		TL	0,5	1	3	1	5	2	3	19	3
20		unklar	60	4	4	2	10			20	10
21	1998	unklar	3	1	2	6	5			10	6
	5-37 Ø 20,54	8TL, 4FL, 1PL, 8 unklar	0,5-60 Ø 6,76	1-8 Ø 2,62	1-9 Ø 3,29	0,5-6 Ø 2,07	1-13 Ø 5 (1-13)	2-3 Ø 2,66 (1-3)	3 Ø 3	8-21 Ø 15,71	3-13 Ø 5,05

Keppra-dosis [g]	Komedikation	Komedikations-änderung	NW
(2 auf)3	Lamictal	Lamictal	
2	Lamictal, Eunerpan, Luminal, Zyprexa	Luminal, Zyprexa, Lamictal↓, Eunerpan-	
(3 auf)4	Topamax, Phenhydran	Topamax, Phenhydran	Müdigkeit
(4 auf) 5	Trileptal, Gabitril	Gabitril, Trileptal↑	
3 (auf 1,5)	Tegretal, Rivotril, Phenhydran	Phenhyd., Tegretal-, Rivotril-	depressive Verstimmung
(3 auf) 3,5	Tegretal, Lamictal, Orfiril, Valproat, Carbamazepin	Carbamazepin, Valproat, Tegretal-, Lamictal-, Orfiril-	
(2 auf) 3	Neurontin, Ergenyl chrono, Frisium	Frisium, Neurontin-, Ergenyl chrono-	antriebs-schwach, müde
(2 auf) 2,5	Tegretal, Topamax	Tegretal, Topamax	
(2 auf) 5	Ergenyl chrono, Timonil	Timonil, Ergenyl chrono-	
3	Tegretal, Lamictal	Tegretal, Lamictal-	reizbar
2	Lamictal	Lamictal↓	
(2 auf) 3	Timonil	Timonil↓	
(3,5 auf) 5	Trileptal, Gabitril	Trileptal, Gabitril	
(2 auf) 3,5	Lamictal, Ergenyl chrono, Neurontin	Lamictal, Ergenyl chrono, Neurontin	
(3 auf) 4	Tegretal	Tegretal	Konzentrations-störungen
(2,5 auf) 4	Lamictal, Topamax	Topamax, Lamictal-	
(2 auf) 3	Tegretal	Tegretal	
2	Lamictal, Remergil	Lamictal, Remergil	
(2 auf) 3	Tegretal	Tegretal	Müdigkeit
(3 auf) 4	Lamictal, Phenhydran, Luminal, Frisium	Phenhydran, Luminal, Lamictal-, Frisium-	
(2 auf) 4	Timox, Frisium	Timox, Frisium	
(52 auf) 70	46	29 unverändert, 3 reduziert, 1 erhöht, 13 abgesetzt	6 von 21
(ø 2,48 auf) ø 3,33	ø 2,19	ø 1,57	28,57%
	Reduktion 28,31%		

Nie anfallsfrei (kurzfristiger Effekt):

lauf. Pat.-Nr.	Anfälle seit (-2003)	Ursprung	Beobachtungszeitraum [Monate]	anfallsfrei erreicht in [Monate]	anfallsfreie Monate	Anfälle vor LEV - erneute	Kepra-dosis [g]
1		TL	7	1	5	4 - 1	2,5
2	1994	unklar	11	4	1	6 - 3	3
3	1970	TL	8	3	2	100 - 1	4
4		TL	13	1	8	4 - 1	3
5	1981	unklar	13	3	6	3 - 2	2
6	1974	TL	19	5	2	11 - 9	3
7	1985	PL	12	3	1	15-15	5
8		TL	15	6	2	5 - 1	4,5
9	1977	TL	8	2	1	15 - 8	2,5
10	1976	unklar	9	3	1	8 - 2	3,5
11		TL	3	1	1	5 - 2	0,75
12	1942	TL	13	5	5	9 - 2	3
13	1981	unklar	14	2	11	30 - 30	4
14		unklar	21	7	6	6 - 6	3
15	1981	unklar	14	2	1	30 - 30	4
16		TL	16	2	1	6 - 3	3
17		unklar	17	4	9	5 - 1	4
18		TL	16	7	6	16 - 6	3
19		unklar	13	3	9	2-15	3
20		unklar	14	2	7	3 - 2	1
21		PL	17	1	12	2 - 2	4
22	1966	FL	19	1	11	4 - 1	4
23		unklar	7	4	2	2 - 0,5	4
24	1999	FL	9	1	6	3 - 1	2
25	2000	FL	16	4	3	15 - 6	4
26	1984	unklar	13	1	4	3-4	4
	3-60 Ø 23,43	10TL, 3FL, 2PL, 11 unklar	3-21 Ø 12,96	1-7 Ø 3	1-12 Ø 4,73	(2-100)-(0,5-30) insges. Ø 12 - 5,94 (Red. 50,5%), ↓ 76,56% (19 Pat.), ~ 5 Pat., ↑ 380% (2 Pat.)	0,75-5 Ø 3,22

Komedikation	Komedikationsänderung	NW
Lamictal, Trileptal	Lamictal ↓, Trileptal -	allerg. Hautreaktionen
Tegretal, Lamictal	Tegretal, Lamictal	
Trilepat, Neurontin, Ergenyl chrono	Ergenyl Chrono, Trileptal ↑, Neurontin -	
Neurontin, Frisium, Remergil	Remergil, Neurontin -, Frisium -	antriebsschwach
Timonil	Timonil	
Lamictal, Phenaemal, Topamax, Stangyl	Topamax, Stangyl, Lamictal -, Phenaemal -	Tremor, (leistungsstark)
Tegretal	Tegretal	
Tegretal, Ergenyl, Lamictal, Frisium	Ergenyl, Frisium, Tegretal -, Lamictal -	
Tegretal, Frisium	Tegretal, Frisium -	Krämpfe
Lamictal, Sirtal, Frisium	Lamictal, Sirtal, Frisium	müde
Trileptal, Topamax	Trileptal, Topamax	allerg. Exanthem
Phenhydran, Neurontin, Topamax	Phenhydran, Topamax, Neurontin -	
Tegretal, Topamax, Finlepsin, Frisium	Topamax, Finlepsin, Frisium, Tegretal -	
Trileptal, Topamax, Frisium	Trileptal, Topamax, Frisium	
Tegretal, Topamax, Finlepsin, Frisium	Finlepsin, Frisium, Tegretal -, Topamax ↓	
Zentropil, Lamictal, Frisium	Zentropil, Lamictal -, Frisium -	
Neurontin, Trileptal, Tegretal, Ergenyl chrono	Tegretal, Ergenyl chrono, Neurontin -, Trileptal↑	Müdigkeit, Doppelbilder, gereizt
Lamictal, Zentropil, Zipramil, Topamax	Zentropil, Topamax, Lamictal -, Zipramil -	antriebsarm, müde, Schwindel
Lamictal, Frisium	Lamictal, Frisium	
Topamax	Topamax	psychiatrische Probleme
Orfiril, Trileptal, Topamax	Trileptal, Orfiril ↓, Topamax -	
Tegretal, Neurontin, Topamax	Tegretal, Topamax, Neurontin -	Schwindel, müde
Phenaemal, Lamictal, Topamax, Frisium	Lamictal, Phenaemal↑, Topamax-, Frisium -	
Tegretal	Tegretal	reizbar
Tegretal, Lamictal, Frisium	Lamictal, Frisium, Tegretal -	Schwindel, Gangunsicherheit
Orfiril, Topamax	Orfiril, Topamax	
71	43 unverändert, 3 reduziert, 3 erhöht, 22 abgesetzt	12 von 26
Ø 2,73	Ø 2,27	46,15%
	<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">Reduktion 16,85%</div>	

Nie anfallsfrei:

lauf. Pat.-Nr.	Anfälle seit (-2003)	Ursprung	Beobachtungszeitraum [Monate]	Anfälle vor LEV - erneute	Anfälle ↓/↑ in %	Keppradosis [g]
1	1995	TL	10	7 - 6	14,30%	4
2	1971	unklar	3	11 - 2	81,80%	3
3	1978	TL	13	45 - 15	66,70%	4
4	1971	TL	13	150 - 5	96,70%	4
5		PL	14	6		2
6	1980	unklar	3	12 - 1	91,70%	2
7	1980	unklar	9	4 - 1	75%	3
8	1993	TL	14	4 - 1	75%	3
9	1993	TL	7	11 - 8	27,30%	3
10		unklar	15	180 - 60	66,70%	3,5
11	1986	unklar	6	30 - 40	33,30%	2
12	1970	unklar	12	3 - 5	66,70%	4
13	1970	TL	16	15 - 30	100%	3
14	1977	FL	13	4 - 2	50%	4
15		unklar	13	2 - 0,3	85%	4,5
16		unklar	5	2		4
17	1968	OL	11	6		2,5
18	1964	unklar	19	35 - 40	14,30%	3
19		FL	14	25 - 45	80%	4
20	1984	FL	9	3		3
21	1985	unklar	3	1 - 5	500%	3
	8-39 Ø 23,94	6TL, 3FL, 1PL, 1OL, 10 unklar	3-19 Ø 10,57	↓: 11 Pat. ~: 4 Pat. ↑: 6Pat. vor LEV: Ø insges. 26,48 , Ø ↓ 39,09-9,21 , ~ 4,25 , ↑ 18,17-27,5	↓↑ ↓ 76,44% , ↑ 51,35%	2-4,5 Ø 3,26

Komedikation	Komedikationsänderung	NW
Lamictal, Tegretal	Lamictal, Tegretal↑	
Lamictal	Lamictal	
Lamictal, Mylepsinum, Tegretal, Topamax	Tegretal, Topamax, Lamictal -, Mylepsinum -	Müdigkeit
Trileptal, Neurontin, Lamictal	Trileptal, Neurontin, Lamictal	
Sirtal, Ergenyl chrono, Lamictal, Neurontin, Tavor	Sirtal, Lamictal, Tavor, Ergenyl chrono -, Neurontin -	
Tegretal	Tegretal	Müdigkeit
Trileptal, Lamictal	Trileptal -, Lamictal↓	
Tegretal, Topamax	Topamax, Tegretal↓	
Mylepsinum, Trileptal, Lamictal, Frisium	Mylepsinum, Trileptal, Lamictal, Frisium	
Lamictal, Phenaemal, Luminal, Tegretal, Tavor	Lamictal, Luminal, Tegretal, Tavor, Phenaemal -	
Trileptal, Lamictal, Phenaemal	Lamictal, Phenaemal, Trileptal↓	
Ergenyl chrono, Luminal, Trileptal	Luminal, Trileptal, Ergenyl chrono-	Müdigkeit
Phenhydran, Luminal, Lamictal, Trileptal, Topamax, Frisium, Neurontin	Luminal, Lamictal, Trileptal, Topamax, Frisium, Neurontin, Phenhydran -	
Liskantin, Lamictal, Ergenyl chrono	Liskantin, Lamictal, Ergenyl chrono↓	Unruhe, Tremor
Lamictal, Tegretal, Topamax	Tegretal, Topamax, Lamictal -	
Lamictal, Luminal	Lamictal, Luminal	
Neurontin, Tegretal, Eunerpan	Neurontin, Eunerpan, Tegretal↓	psychopathologisch auffällig bei Keppra 2,5g
Tegretal, Orfiril, Lamictal	Tegretal, Orfiril, Lamictal	
Phenhydran, Luminal, Lamictal	Phenhydran, Luminal, Lamictal -	
Timonil, Lamictal, Topamax, Neurontin	Timonil, Topamax, Neurontin, Lamictal -	
Zentropil, Sabril	Zentropil, Sabril	
1-7	48 unverändert, 1 erhöht, 5 reduziert, 11 abgesetzt	5 von 21
ø 3,1	ø 2,57	ø 22,73%
<div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;"> Reduktion 17,1% </div>		

7 **Literaturverzeichnis**

Abou-Khalil B, Hemdal P, Privitera MD. An open-label study of Levetiracetam at individualised doses between 1000 and 3000 mg day in adult patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 141-149

Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20: 729-737

Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D et al (2008). Patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: Predictors and comparison of all commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsy Bahav* 14:202-209

Bauer J, Ben-Menachem E, Krämer G, Fryze W, Da Silva S, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. Levetiracetam: a long-term follow-up study of efficacy and safety. *Acta neurologica Scandinavica* 2006; Vol: 114; 169-176

Bauer J, Cooper-Mahkorn D (2008). Reproductive dysfunction in women with epilepsy: Menstrual cycle abnormalities, fertility and polycystic ovary syndrome. *Int Rev Neurobiol* 83:235-155

Bauer J, Klingmüller D (2008). Welches Antiepileptikum für den Mann? *Nervenarzt* 79:1407-1415

Bauer J, Kronisch C. Medikamentöse Epilepsietherapie - Die Innenwelt der Außenwelt. *Der Nervenarzt – Organ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde; Organ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie* 2009; Vol: 80; 386-398

Beyenburg S, Bauer J. Levetiracetam (Keppra®): Ein neues Antiepileptikum. *Z Epileptol* 2001, 14: 18-22

Duncan J. The prognosis of epilepsy. *Current Medical Literature Neurology* 1989; Vol. 5 Number 1: 3-8

Folland C, Moriarty L, Clinical experience of Levetiracetam (LEV) in refractory adult epilepsy patients. *Epilepsia* 2002; 43: 192. Abstract 2.185

Groh C. Zur Frage der Heilbarkeit kindlicher Epilepsien. *Wien Klein Wochenschr* 87 1975; 40: 3-23

Hauser WA, Schäfer S, Annegers JF, Kurland LT. Remission and relapse of epilepsy. In: Wolf P, Dam M, Dreifuss FE and Janz D eds.. *Advances in Epileptology. 16th Epilepsy International Congress*. New York: Raven Press, 1987: 155-158

Hermann BP, Seidenberg M, Dow C et al (2006), Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 60:80-87

Janz D. Etiology of convulsive status epilepticus. In: Delgado-Escueta AV, Warelain CG, Treiman DM, Porter RJ, eds.. *Advances in neurology, Vol 34. Status epilepticus*. New York: Raven Press, 1983: 47-54

Kitawaga T. A clinical and electroencephalographical study for more than 10 years in patients with epilepsy. *Folia Psychiat Neurol Jpn* 1981; 35: 333-342

Krakow K, Walker M, Otoul C, Sander JW. Long-term continuation of Levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 2001; Vol: 56; 1772-1774

Kwan P, Brodie MJ (2001). Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 357:216-222

Marson AG, Hutton JL, Leach JP, Castillo S, Schmidt D, White S, Chaisewikul R, Privitera M, Chadwick DW. Levetiracetam, oxcarbazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res.* 2001 Sep; 46: 259-270

Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. Comparison of carbamazepine, Phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic clonic seizures. *N Eng J Med* 1985; 313: 145-152

Mattson RH. Current challenges in the treatment of epilepsy. *Neurology* 1994; 44: 4-9

Mayer T, Wolf P. Seizure freedom with Levetiracetam: a long term observation study. 5th European Congress On Epileptology 2002; P338

Okuma T, Kumashiro H. Natural history and prognosis of epilepsy: a report of a multiinstitutional study. *Epilepsia* 1981; 22: 35-53

Oller-Daurella L, Oller Ferrer-Vidal L. *Que se puede lograr en el tratamiento del epileptico?* Barcelona: Geigy Division Farmaceutica, 1985

Runge U, Haufe A, Kessler C. Predictors of the course of idiopathic generalized epilepsy with grand mal seizures. *J Epilepsy* 1996a; 9: 170-175

Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of Levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther.* 2000; 85: 77-85

Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of Levetiracetam. *Clin Pharmacokinet.* 2004; 43:707-724

Runge U, Haufe A, Kessler C. Predictors of the course of illness in patients with cryptogenetic focal epilepsie with complex patial seizures. *J Epilepsy* 1996b; 9: 176-183

Schmidt D, Tsai JJ, Janz D. Generalized tonic-clonic seizures in patients with complex-patial seizures: natural history and prognostic relevance. *Epilepsia* 1983; 24: 43-48

Sofijanov NG. Clinical evolution and prognosis of childhood epilepsies. *Epilepsia* 1982; 23: 61-69

Wolf P. Verlauf und Prognose von Epilepsien im Erwachsenenalter. Epilepsie Heute 1988: 24-30

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Bauer für die Ermöglichung und Förderung dieser Arbeit sowie für seine große Hilfsbereitschaft und zahlreichen wertvollen Anregungen.

Ich danke meinen geliebten und liebevollen Eltern, die immer zu mir standen und bedingungslos für mich da waren und sind.