

Erste klinische Validierung von EpiTrackJunior®, einem Testinstrument
zur Aufdeckung kognitiver Nebenwirkungen der medikamentösen
Epilepsiebehandlung, an Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie

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

Katharina Schoof
aus Siegen

2012

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. phil. C. Helmstaedter
2. Gutachter: Prof. Dr. med. F. Jessen

Tag der Mündlichen Prüfung: 30.04.2012

Aus der Klinik und Poliklinik für Epileptologie
Direktor: Prof. Dr. med. C. E. Elger

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Kurze Einführung in die Thematik	7
1.2	Die Erkrankung	9
1.2.1	Grundlagen	9
1.2.2	Kindliche Epilepsie und Kognition	11
1.2.3	Ausgewählte Epilepsien mit Beginn in der Kindheit	13
1.3	Die Therapie	17
1.3.1	Die medikamentöse Therapie	17
1.3.1.1	Die Einteilung der Antiepileptika	19
1.3.1.2	Die Wirkungsmechanismen der Antiepileptika	19
1.3.2	Antiepileptika und Kognition	21
1.4	Zielsetzung und Hypothesen	27
2	Methoden	29
2.1	Stichprobe	29
2.2	Deskriptive Statistik bezüglich eingesetzter Medikamente	31
2.3	Datengewinnung	33
2.4	Material	34
2.5	Statistische Auswertungen	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Qualitative Analyse anhand der Kategorienwerte	37
3.2	Einfluss epilepsieassoziierter Variablen auf die Testleistung	38
3.2.1	Art der Epilepsie	38
3.2.2	Art der Therapie	40

3.2.3	Antiepileptika in Monotherapie	43
3.2.4	Anfallskontrolle und Grand-Mal-Anfälle	45
3.3	Einfluss nicht-epilepsieassoziierter Variablen auf die Testleistung	47
3.3.1	Extraschulische Förderungsmaßnahmen	47
3.3.2	Schwierigkeiten in Mathematik und in Sprache	49
3.4	Lineare Regressionsanalyse	51
3.5	Überprüfung der externen Validität	57
4 Diskussion		58
5 Zusammenfassung		66
6 Literatur		68
7 Danksagung		78

1. Einleitung

1.1. Kurze Einführung in die Thematik

Epilepsie als chronische Erkrankung ist die häufigste neurologisch chronische Erkrankung des Kindesalters. Obwohl die Mehrheit der an Epilepsie erkrankten Kinder eine normale Intelligenz besitzen, leiden viele von ihnen unter temporärer oder permanenter kognitiver Beeinträchtigung mit teilweise verheerenden Folgen. Mehrere Studien, die sich mit den Langzeitauswirkungen von Epilepsien mit Beginn in der Kindheit beschäftigten, ergaben, dass Schulversagen, soziale Isolation, Arbeitslosigkeit und andere ungünstige Ergebnisse eine deutlich erhöhte Prävalenz in dieser Gruppe aufwiesen als in der Allgemeinbevölkerung (Camfield et al. 1993; Sillanpää et al. 1998; Wakamoto et al. 2000).

Im Rahmen eines multifaktoriellen Modells werden mehrere Faktoren diskutiert, welche alle, wenn auch in unterschiedlichem Maße, zum Gesamtbild der kognitiven Fähigkeiten des Patienten beitragen (Aldenkamp et al., 2004; Elger et al., 2004). Man geht davon aus, dass es sich dabei einerseits um weitgehend stabile Faktoren, wie die Ätiologie bzw. die zugrunde liegende Neuropathologie, handelt, andererseits um eher dynamische und prinzipiell reversible Faktoren, wie z. B. die iktale und interiktale epileptische Aktivität, sowie die medikamentöse Therapie. Desweiteren bestimmen zusätzlich das Alter bei Beginn und die Dauer der Erkrankung, die Lokalisation und Lateralisation, sowie psychosoziale Faktoren das neuropsychologische Profil des Patienten. Die Einschätzung der Auswirkungen *einzelner* Faktoren auf das kognitive Gesamtprofil ist allerdings aufgrund komplexer Interkorrelationen der Faktoren kaum möglich (Bourgeois, 2004).

Die pharmakologische Therapie nimmt unter den sog. Epilepsiefaktoren in zweierlei Hinsicht eine besondere Stellung ein. Zum einen kann ihre Wirkung auf die Kognition sowohl positiv durch Reduktion epileptischer Aktivität bzw. durch psychotrope Effekte als auch negativ aufgrund ihres Wirkungsmechanismus im ZNS ausfallen. Neben der Anfallskontrolle ist es demnach sehr wichtig, diese unerwünschten Auswirkungen zu erkennen und möglichst gering zu halten. Insbesondere bei Kindern befürchtet man, dass sogar milde kognitive Einbußen schwerwiegende kumulative Auswirkungen auf die

weitere kognitive Entwicklung und das schulische Lernen haben, z. B. wenn sensible Bereiche wie die Aufmerksamkeit und die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit betroffen sind (Bourgeois, 2004; Lagae, 2006; Loring und Meador, 2004). Einige Medikamente stehen sogar unter Verdacht, apoptotischen Zelluntergang im sich entwickelnden Gehirn auszulösen (Bittigau et al., 2002) und somit eventuell irreversible Schäden hervorzurufen. Zum anderen unterliegt die medikamentöse Therapie als einziger Faktor einer *direkten* Einflussnahme des Behandlers und ist durch Veränderung in der Dosierung, durch Absetzen oder Auswechseln des Medikamentes modifizierbar. Im Klinikalltag stellt sich häufig die Frage, ob eine beeinträchtigte Kognition Folge der angewandten Medikation ist bzw. ob ein Patient von einer Veränderung in der Medikation profitiert. Da subjektive Berichte nur bedingt valide sind, besteht seitens der Behandler ein akuter Bedarf an einem leicht durchführbaren und sensitiven Screeningverfahren, mit dem sich gezielt und objektiv kognitive Nebenwirkungen der aktuellen Medikation erfassen lassen.

Mit dem EpiTrack® konnte 2005 ein solches Verfahren für Erwachsene eingeführt werden. EpiTrack® ist ein 12-15 minütiger Kurztest bestehend aus 6 Subtests, deren Ergebnisse in einem Gesamtscore zusammengeführt werden. Die Subtestselektion basierte auf der Auswertung einer umfangreichen Datenbank neuropsychologischer Routinetests präoperativer Epilepsiepatienten, bei der sich herausstellte, dass sich Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen sowie das Arbeitsgedächtnis als besonders sensitiv gegenüber Medikamentennebenwirkungen erweisen. Folglich reduzierte man die umfangreiche Testbatterie auf eben diejenigen Aufgaben, welche die eben genannten Funktionen ansprechen; bei den 6 Subtests handelt es sich demnach durchwegs um Teilaufgaben aus etablierten Testverfahren, die aber nun erstmalig in dieser neuen Konstellation zusammengestellt wurden. Weitere Details über den Testaufbau und Validität des EpiTracks® wurden 2005 veröffentlicht (Lutz und Helmstaedter, 2005). Mehrere Studien konnten in den letzten Jahren die Validität des Kurztests bestätigen (Helmstaedter und Witt, 2008; Helmstaedter und Witt, 2010; Kockelmann et al., 2003; Kockelmann et al., 2004).

Als logische Konsequenz des Erfolgs des EpiTracks® bei Erwachsenen stellt sich nun die Frage nach einem ebenbürtigen Verfahren für Kinder und Jugendliche. Mit dem

EpiTrackJunior® soll in der vorliegenden Arbeit die an die Erfordernisse der Testung von jüngeren Probanden (Altersbereich 6 – 18 Jahren) adaptierte Version des EpiTracks® vorgestellt werden. Das grundlegende Prinzip des Testaufbaus bleibt dabei bestehen, im Unterschied zur Erwachsenenversion wird lediglich eine Fassung des Trail-Making-Tests mit Zahlen bis 19 anstatt mit Buchstaben eingesetzt und die Wortflüssigkeit mündlich anstatt schriftlich abgefragt.

Im hektischen Klinikalltag soll auch er wie die Erwachsenenversion dank einer Testdauer von höchstens 15 Minuten eine zeitökonomische Option zur raschen Orientierung geben, ob negative Effekte der Medikation auf die Leistung in Erwägung gezogen werden müssen. In der Wiederholung kann der Test dann zum Monitoring von Veränderungen der Therapie eingesetzt werden. Er bietet daher die Möglichkeit zur frühzeitigen Identifikation von Leistungsstörungen sowie zur Minimierung negativer und zur Maximierung positiver Wirkungen einer pharmakologischen Therapie auf die Hirnfunktionen, Faktoren also, die sich neben der Reduktion der Anfallsfrequenz positiv auf die Entwicklung kognitiver Fähigkeiten auswirken.

1.2 Die Erkrankung

1.2.1 Grundlagen

Mit weltweit schätzungsweise 10.5 Millionen betroffenen Kindern unter 15 Jahren, ist die Epilepsie die häufigste chronische Erkrankung des Nervensystems im Kindesalter. Die Inzidenzrate ist dabei im 1. Lebensjahr mit 118 pro 100.000 am höchsten (Camfield et al., 1996). Während viele dieser Epilepsien relativ benigne verlaufen, beginnen auch die meisten der katastrophal sich entwickelnden sekundär generalisierten Epilepsien in dieser Phase (Camfield und Camfield, 2002).

Epilepsie ist durch das wiederholte, unprovokierte Auftreten epileptischer Anfälle gekennzeichnet. Sie stellen die klinische Manifestation einer kortikalen Funktionsstörung dar, welche durch eine abnorme Exzitabilität infolge Veränderungen der Membrandepolarisation und -repolarisation hervorgerufen werden. Elektroenzephalographische Darstellung der Anfallsereignisse sind paroxysmale hypersynchrone Entladungen von Neuronengruppen (Aldenkamp und Arends, 2004). In Abhängigkeit von der nicht

normalen Aktivität betroffenen Hirnregion samt ihren Funktionen und der Ausbreitung fällt die Anfallssemiologie aus (Kwan und Brodie, 2001a). Es können Störungen höherer Hirnfunktionen, Bewusstseins Einschränkungen, abnorme sensorische oder psychische Empfindungen oder motorische Entäußerungen auftreten. Da das klinische Spektrum vor allem bei Kindern außerordentlich breit gefächert ist, sollte die Diagnose Epilepsie nur als Oberkategorie verwendet werden.

Die internationale Klassifikation der Epilepsien wird hinsichtlich der Ätiologie (idiopathisch, symptomatisch bzw. kryptogen), der Pathogenese (generalisiert oder fokal) und der Topographie vorgenommen (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989). Die idiopathischen Epilepsien weisen keine morphologischen Auffälligkeiten auf und sind deshalb mittels moderner Bildgebung nicht detektierbar. Ihnen liegt eine vermutete oder nachgewiesene genetische Disposition zugrunde. Anders verhält es sich bei der symptomatischen Epilepsie, die Ausdruck einer darstellbaren strukturellen Grunderkrankung ist, ausgelöst z.B. durch ein Trauma, einen Tumor oder eine Entwicklungsstörung, wie beispielsweise die Hippokampussklerose. Als kryptogen bezeichnet man eine Epilepsie, wenn ihre Genese mit den derzeit verfügbaren Mitteln (noch) nicht bekannt ist, eine symptomatische Ursache aber angenommen werden kann. Man kann davon ausgehen, dass mit Voranschreiten der Forschung der Anteil der kryptogenen Epilepsien abnehmen wird, da sie sich aufgrund verbesserter Bildqualität als symptomatisch erweisen oder neue genetische Syndrome entdeckt werden (Elger und Schmidt, 2002).

Die epileptischen Anfälle unterscheidet man hinsichtlich ihrer Topographie und Ausbreitung. Während fokale Anfälle ihren Ursprung in einer oder mehreren umschriebenen Hirnregionen nehmen, entspringen generalisierte Anfälle beiden Hemisphären, ohne fassbare örtlich umschriebene Störung. Bei den symptomatischen Epilepsien werden die fokalen Formen hinsichtlich des Läsionsortes bzw. des Anfallsursprungs entsprechend der Hirnlappen als Temporal-, Frontal-, Parietal- und Okzipitallappenepilepsie bezeichnet. Fokale Anfälle werden desweiteren unterschieden in einfach fokal, das Bewusstsein bleibt hierbei erhalten, und komplex fokal mit gestörtem oder erloschenem Bewusstsein (Elger und Schmidt, 2002). Beide Arten können ihrerseits sekundär generalisieren.

1.2.2 Kindliche Epilepsie und Kognition

Kognitive Beeinträchtigungen unterschiedlichen Ausmaßes sind für die Epilepsie fast ebenso charakteristisch wie das wiederholte Auftreten von Anfällen und stellen daher einen nicht zu vernachlässigenden Aspekt der Erkrankung dar.

Die Entwicklung des Nervensystems ist gekennzeichnet durch das dynamische Zusammenspiel gut aufeinander abgestimmter, progressiver und regressiver Prozesse, welche teilweise schon vor der Geburt abgeschlossen werden, teilweise bis in das Erwachsenenalter andauern. Tendenziell gilt, dass Regionen, die für basale sensorische und motorische Funktionen verantwortlich sind, schneller reifen als Regionen „höherer Ordnung“, welche die basalen Funktionen integrieren (Gogtay et al., 2004). Vor dem Hintergrund fortwährender Umbauprozesse im Gehirn geht es demnach bei Kindern im Gegensatz zu den Erwachsenen nicht um den möglichen Einfluss der Epilepsie auf bereits entwickelte kognitive Fähigkeiten, sondern um die kognitive Entwicklung unter den Gegebenheiten der Erkrankung Epilepsie. Analog der verschiedenen Ursachen und der Breite des klinischen Spektrums der Erkrankung, gestalten sich auch die neuropsychologischen Profile der Patienten sehr heterogen (Elger et al., 2004). Hierbei spielen das Epilepsiesyndrom und morphologische Faktoren (z.B. Tumoren, entzündliche Prozesse, Dysplasien, Sklerose, posttraumatische Läsionen), soziodemographische Faktoren (Alter bei Beginn und Dauer der Erkrankung, Topographie und Lateralisation einer eventuell zugrunde liegenden Läsion) und funktionelle Faktoren, wie der Einfluss epileptischer Aktivität, Medikation und eventuell vorhandenen psychiatrischen Komorbiditäten, eine Rolle.

Idiopathische Epilepsien gelten generell als wesentlich benigner als andere Epilepsieformen, da die Betroffenen kognitiv meist wenig beeinträchtigt erscheinen, medikamentös oftmals eine gute Anfallskontrolle zu erreichen ist und sie in einigen Fällen selbstlimitierend sind. Dennoch finden sich auch bei diesen Patienten charakteristische kognitive Beeinträchtigungen, welche sich in Abhängigkeit von der betroffenen Lokalisation des Gehirns ergeben und zusätzlich zu diffusen Störungen und Lernschwierigkeiten auftreten. Da keine zusätzliche einflussnehmende strukturelle Läsion vorliegt, stehen iktale bzw. interiktale Aktivität und Kognition in enger Beziehung (Helmstaedter, 2009). Im Vergleich zu den idiopathischen Epilepsien treten kognitive

Beeinträchtigungen bei symptomatischen und kryptogenen Epilepsien fast regelmäßig in Erscheinung. Die Läsion stellt einen Faktor dar, der schon an sich, unabhängig von funktionellen epilepsiespezifischen Faktoren, die Kognition beeinflusst. Die meisten symptomatischen Epilepsien besitzen fokalen Charakter mit Teilleistungsstörungen, welche hauptsächlich durch die physiologische Funktion der betroffenen anatomischen Struktur charakterisiert sind. So gehen z.B. Temporallappenepilepsien (TLE) mit Gedächtnisstörungen einher (Gonzalez et al., 2007), Frontallappenepilepsien (FLE) zeichnen sich meist durch Aufmerksamkeitsdefizite oder Störungen der Exekutivfunktionen aus. Hierbei scheint auch das Ausmaß bzw. der Entstehungsmechanismus des epileptogenen Fokus eine Rolle zu spielen (Bulteau et al., 2000; Klein et al., 2000). Während der akute reversible Effekt der Anfälle ictal als auch postiktal als kognitive Einschränkung zu beobachten ist, welche in Art und zeitlichem Verlauf vom Epilepsiesyndrom abhängt, ist bis heute allerdings ungewiss, inwieweit Anfälle noch über die postikale Phase hinaus die Kognition beeinflussen bzw. im Sinne einer Akkumulation auf den kognitiven Verlauf einwirken. Es gilt als gesichert, dass die Konsequenzen eines Status epilepticus als auch wiederholter Anfälle abhängig vom Entwicklungsstadium des Gehirns ausfallen (Haut et al., 2004; Sankar und Rho, 2007). In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass das unreife Gehirn zwar eher zu Anfällen neigt, die Auswirkungen in Form von Zellschädigung bis hin zu Zelluntergang jedoch im Gegensatz zum reifen Gehirn deutlich geringer sind (Ben-Ari und Holmes, 2006; Haut et al., 2004; Stafstrom und Sutula, 2005). Allerdings impliziert das Fehlen eines erkennbaren Zellverlusts nicht, dass prolongierte oder wiederkehrende Anfälle ohne negative Auswirkungen, wie beispielsweise Veränderungen des Verhaltens, der Morphologie und der Physiologie des unreifen Gehirns bleiben (Sayin et al., 2004). Dodrill (2004) konnte eine leichte Abhängigkeit der Entwicklung kognitiver Defizite von der Anzahl der Anfällen feststellen. Es wird angenommen, dass durch die Anfälle eher der Vollzug „normaler“ Entwicklungsschritte unterbrochen wird, da es durch synaptische Reorganisation zu einer inadäquaten Ausbildung neuronaler Netzwerke kommt, als dass ein Zelluntergang ausgelöst wird (Ben-Ari und Holmes, 2006). Zu den aufgeführten Erkenntnissen muss allerdings einschränkend angemerkt werden, dass sie sich auf Experimente mit Tieren stützen und die Übertragung auf den Menschen deshalb mit

Vorsicht gehandhabt werden sollte. Die Auswirkungen der Anfälle bzw. einer Schädigung hängen zudem davon ab, zu welchem Zeitpunkt die Störung auftritt. Hierbei ist von Relevanz, welche kognitiven Funktionen sich gerade entwickeln und welche Dysfunktionen sich im Verlauf der weiteren Entwicklung infolge gestörter Basisfunktionen ergeben (Stiles, 2000). Ein früher Beginn ist häufig mit einer reduzierten intellektuellen Leistungsfähigkeit verbunden (Cormack et al., 2007; Dodrill, 1992; Hermann et al., 2002). Andererseits kann ein früher Zeitpunkt einer umschriebenen Schädigung aufgrund der enormen Plastizität des kindlichen Gehirns auch ein Vorteil bei der Reorganisation von einigen Funktionsbereichen sein. Ein gut untersuchtes Beispiel hierfür ist die Sprachorganisation (Chilosie et al., 2005). In vielen Fällen, unabhängig von der Epilepsieart, bestehen neuropsychologisch fassbare Defizite bereits vor Erkrankungsbeginn (Berg et al., 2005; Hermann et al., 2006).

Insgesamt werden in der Literatur als Parameter für ein schlechteres kognitives Outcome mit unterschiedlicher Schwerpunktsetzung eine symptomatische Ursache, ein früher Erkrankungsbeginn, längere Dauer der Epilepsie und mangelhafte Anfallskontrolle genannt (Berg et al., 2008; Elger et al., 2004; Motamedi und Meador, 2003).

Auf den Einfluss der Medikation auf die Kognition soll in Kapitel 1.3.2 eingegangen werden.

1.2.3 Ausgewählte Epilepsien mit Beginn in der Kindheit

In der Kindheit tritt eine Vielzahl von altersabhängigen Epilepsieformen auf, deren Anfälle teilweise vor dem Erreichen des Erwachsenenalters sistieren, teilweise jedoch lebenslanglich therapiert werden müssen.

Die kindlichen Epilepsieformen lassen sich grob einteilen in idiopathische fokale Epilepsien (z.B. die Rolandische-Epilepsie), idiopathische generalisierte Epilepsien (z.B. die Absence-Epilepsie oder die Juvenile myoklonische Epilepsie) und die Enzephalopathien (z.B. das Landau-Kleffner-Syndrom, das West-Syndrom oder das Lennox-Gastaut-Syndrom). Im Folgenden sollen einzelne Vertreter der verschiedenen Gruppen kurz vorgestellt werden. Dabei sei angemerkt, dass im betrachteten Patientenkollektiv aufgrund zu starker intellektueller Beeinträchtigung und folglich mangelnder Durch-

führbarkeit des EpiTracksJuniors® kein Kind mit Enzephalopathie vertreten ist. Für diese Gruppe müssten andere Testformen für die Aufdeckung von Medikamenten-nebenwirkungen konstruiert werden.

Symptomatische bzw. kryptogene fokale Epilepsien finden sich natürlich auch bei Kindern und Jugendlichen, ihr Auftreten ist jedoch prinzipiell in jedem Alter möglich. Sie wurden bereits im vorherigen Kapitel vorgestellt.

Benigne Partialepilepsie mit zentrotemporalen Spikes (Rolandische-Epilepsie)

Die Benigne Partialepilepsie mit zentrotemporalen Spikes (BECTS) gehört zu der Gruppe der idiopathischen fokalen Epilepsien und ist mit einem Anteil von 10-15% eine der häufigsten Epilepsien mit Beginn in der Kindheit (Doose, 1998). Sie betrifft meist normal entwickelte Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren. Die Anfälle treten überwiegend während des Schlafes, oft in den frühen Morgenstunden auf. Aufgrund des selbstlimitierenden Verlaufes, bei dem eine Remission der Anfälle fast immer vor bzw. während der Pubertät eintritt und des guten Ansprechens auf eine medikamentöse Therapie wurde die Erkrankung und ihre Prognose lange Zeit als äußerst „benigne“ eingeschätzt (Hommet et al., 2006). In Bezug auf die kognitiven Funktionen muss diese Einschätzung jedoch überdacht werden. Beeinträchtigungen in verschiedenen Bereichen wie Konzentration, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen, Gedächtnis v.a. aber sprachlichen Funktionen wurden festgestellt (Baglietto et al., 2001; Croona et al., 1999; Hommet et al., 2006). Auch Lernschwierigkeiten und Probleme in der Schule kommen vermehrt vor (Bulteau et al., 2000; Vinayan et al., 2005). Obwohl einige Studien bei Remission der Erkrankung eine Erholung der epilepsieabhängig beeinträchtigten Funktionen nahelegen (Baglietto et al. 2001; Deonna et al., 2000), konnten Lindgren et al. (2004) persistierende Probleme in Exekutivfunktionen und verbalem Verständnis feststellen.

Absence-Epilepsie des Schulalters

Sie gehört in die Gruppe der idiopathischen generalisierten Epilepsien. Betroffen sind meistens normal entwickelte und normal intelligente Kinder im Alter von 5 bis 8 Jahren. Die kindliche Absence-Epilepsie (CAE) macht bei Kindern im Schulalter mit Epilepsie

ungefähr einen Anteil von 8% aus (Pavone et al., 2001). Sie ist charakterisiert durch das stark gehäufte Auftreten von Absencen (>100 Absencen pro Tag möglich) mit einem typischen EEG-Muster mit 3/s-spikes and waves. Bei einem Drittel der Kinder sistieren die Anfälle in der Pubertät, bei einem weiteren Drittel persistieren sie bis in das Erwachsenenalter, bei den übrigen Kindern können tonisch-klonische Anfälle hinzukommen (Doose, 1998). Wie auch die BECTS, galt die CAE lange Zeit als relativ benigne mit einer medikamentös gut erreichbaren Anfallskontrolle und nur milden kognitiven Beeinträchtigungen. Allerdings fanden sich bei jungen Erwachsenen mit Absence-Epilepsie in der Kindheit eine erhöhte Rate an schulisch-beruflichen wie auch sozialen Schwierigkeiten. Die Probleme lagen sowohl bei Probanden mit als auch ohne adäquate Anfallskontrolle vor, jedoch waren die Ergebnisse bei fortgesetzter, im Vergleich zur kontrollierten Anfallsaktivität schlechter (Wirrell et al., 1997). Funktionsstörungen können in den Bereichen der Aufmerksamkeit (Levav et al., 2002), dem verbalen Lernen und Gedächtnis und der Wortflüssigkeit (Henkin et al., 2005) sowie dem non-verbalen Gedächtnis (Pavone et al., 2001) gefunden werden. Ein Anfallsbeginn vor dem 4. Lebensjahr scheint mit einer stärkeren kognitiven Beeinträchtigung einherzugehen (Pavone et al., 2001).

Juvenile myoklonische Epilepsie (JME)

Die JME zählt ebenfalls zu den idiopathischen generalisierten Epilepsien. Sie tritt bei normal entwickelten Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 12-25 Jahren auf und benötigt meist eine lebenslange Therapie (Doose, 1998). Bei der JME finden sich neuropsychologische Befunde und Auffälligkeiten im Verhalten, welche das Vorliegen eines dysexekutiven Syndroms vermuten lassen (Hommet et al., 2006). In verschiedenen Studien wurden Beeinträchtigungen in den sog. Exekutivfunktionen, wie Konzeptbildung, Planen, abstraktes Denken, mentale Flexibilität und Geschwindigkeit oder dem visuellen Arbeitsgedächtnis gefunden (Devinsky et al., 1997; Pascalicchio et al., 2007; Sonmez et al., 2004). Zusätzlich werden häufig Verhaltensauffälligkeiten sowie eine schwierige soziale Integration beschrieben. Diese Befunde gleichen den Befunden, welche man bei Patienten mit Läsion im Frontallappen beobachten kann. Eine Dysfunktion in dieser Region, besonders im präfrontalen Kortex, führt zu Störungen im Organisationsvermögen und Steuerung des Verhaltens (Damasio et al., 1994).

Kognitive Beeinträchtigungen können häufig bei Patienten mit interiktalen epileptiformen EEG-Entladungen festgestellt werden. Insbesondere bei den generalisierten idiopathischen Epilepsien scheint jedoch eine wechselseitige Beeinflussung zwischen Kognition und epileptischer Aktivität zu bestehen, bei der nicht nur die epileptische Erregung mit kognitiven Leistungseinbußen einhergeht, sondern eine Hirnaktivierung während der Bearbeitung bestimmter kognitiver Aufgaben epileptiforme Entladungen bis hin zu Anfällen auslösen kann (Matsuoka et al., 2000).

Epilepsieformen mit kontinuierlicher epileptischer Aktivität

Es gibt verschiedene altersabhängige Epilepsieformen, welche von einer kontinuierlichen nächtlichen epileptischen Aktivität (continuous spikes and waves during slow-wave sleep (CSWS)) oder von dem sog. bioelektrischen Status im NonREM-Schlaf (electrical status epilepticus during slow sleep (ESES)) gekennzeichnet sind (Seri et al., 2009; Tassinari et al., 2000). Ihnen gemeinsam ist ein progredienter Verlust bereits erworbener kognitiver und sensorisch-motorischer Fähigkeiten sowie entwickelter Verhaltensweisen (Seri et al., 2009). Kinder mit sog. CSWS-Syndrom zeigen autistische Züge und Merkmale eines Frontalhirn-Syndroms. Es wird angenommen, dass diese Veränderungen durch die ausgeprägte und kontinuierliche epileptische Aktivität im Frontalhirn verursacht werden (Scholtes et al., 2005; Seri et al., 2009). Das Krankheitsbild des Landau-Kleffner-Syndroms (LKS) zeichnet sich durch einen progressiven Verlust bereits erworbener Sprachfähigkeiten mit verbaler oder kompletter auditorischer Agnosie und daraus folgender Aphasie aus. Die kontinuierliche epileptische Aktivität tritt mit einem hirnlukalen Schwerpunkt, vornehmlich temporal und tempoparietal auf, eine darstellbare kortikale Läsion findet sich nicht (Doose, 1998). Während die epileptische Aktivität häufig in der Adoleszenz sistiert, tendieren die sprachlichen Probleme dazu, den Patienten auch im weiteren Leben zu begleiten (Duran et al., 2009; Robinson et al., 2001). Einige Studien konnten eine Korrelation zwischen einem frühen Beginn der Erkrankung und einem tendenziell schlechterem Outcome feststellen (Bishop, 1985), wobei dieses Ergebnis in anderen Studien nicht bestätigt werden konnte (Duran et al., 2009). Duran et al. (2009) sowie Praline et al. (2003) fanden einen Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und dem sprachlichen Outcome, wobei eine kürzere Dauer der Erkrankung mit besseren

sprachlichen Fähigkeiten verbunden war. Insgesamt sind die persistierenden sprachlichen Defizite als hauptverantwortlich für eine schlechte Lebensqualität zu sehen (Duran et al, 2009; Praline et al., 2003).

West-Syndrom und Lennox-Gastaut-Syndrom

Das West-Syndrom und das Lennox-Gastaut-Syndrom sind symptomatische kindliche Epilepsiesyndrome, welche von diffusen, multifokalen oder generalisierten iktalen oder interiktalen epileptiformen Entladungen geprägt sind. Sie gehen zumeist mit generalisierten Hirnleistungsstörungen und deutlich verminderter Intelligenz sowie schwer behandelbaren Anfällen und ausgeprägter interiktaler epileptischer Aktivität einher. Auslöser sind meist ausgedehnte anlagebedingte bzw. zu einem sehr frühen Zeitpunkt erworbene Schädigungen des Gehirns, welche einen starken negativen Einfluss auf die physiologische Hirnentwicklung haben.

1.3 Die Therapie

1.3.1 Die medikamentöse Therapie

Es gibt verschiedene Ansatzpunkte bei der Behandlung von Epilepsiepatienten. Der Schwerpunkt liegt jedoch im Bereich der primär rein symptomatischen medikamentösen Therapie.

Ziel der medikamentösen Therapie ist das Erreichen einer völligen Anfallsfreiheit. Dabei sollte ein Medikament immer zuerst in Monotherapie zum Einsatz kommen. Die Dosis des Medikamentes wird solange erhöht bis der Patient anfallsfrei wird oder beginnende Nebenwirkungen eine weitere Dosiserhöhung verbieten. Erweist sich das erste Medikament als unwirksam, sollte eine zweite Monotherapie versucht werden. Es hat sich gezeigt, dass eine Behandlung unter der ersten oder zweiten Monotherapie in 70% der Fälle erfolgreich ist, d. h. es kann eine völlige Anfallsfreiheit oder zumindest eine deutliche Anfallsreduktion erreicht werden. Erst nach Versagen der zweiten Monotherapie ist eine Polytherapie in Erwägung zu ziehen. Es sollten dazu pharmakodynamisch sich ergänzende Stoffe verabreicht werden, beispielsweise ein Na⁺-Kanal-Blocker zusammen mit einem Verstärker der GABAergen Übertragung. Hierbei sollte ein

verantwortliches Verhältnis zwischen der Anfallskontrolle einerseits und den kognitiven Fähigkeiten des Patienten bzw. seiner subjektiven Lebensqualität andererseits angestrebt werden. Patienten, die auch nach mehreren Medikamenten in Mono- als auch in Polytherapie eine unzufriedenstellende Anfallsfrequenz zeigen, gelten als therapierefraktär. Für sie sollten weitere Therapieoptionen (z.B. epilepsiechirurgische Behandlung, Vagusnerv-Stimulator) in Erwägung gezogen werden.

In Abhängigkeit des zugrundeliegenden Pathomechanismus der Epilepsieform und des Wirkungsmechanismus des Antiepileptikums gibt es Empfehlungen zur Auswahl des geeigneten Medikaments. Mittel der ersten Wahl beispielsweise bei idiopathisch generalisierten Epilepsien ist Valproat, bei fokalen Anfällen werden häufig Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin oder Carbamazepin empfohlen. Die Entscheidung muss allerdings für jeden Patienten individuell in Abwägung seiner spezifischen Bedürfnisse (Komorbidität, Komedikation, Übergewicht etc.) getroffen werden.

Neben den dosisabhängigen meist zentralnervösen Effekten der AEDs, wie Schwindel, Konzentrationsstörungen, Müdigkeit oder Gangunsicherheit, gibt es noch andere unerwünschte Wirkungen der Antikonvulsiva. Hierzu gehören die dosisunabhängigen, sog. „idiosynkratischen“ Reaktionen wie Hautreaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen, die manchmal mit Fieber, Lymphadenopathie oder Hepatitis einhergehen und die späten chronischen antiepileptikabedingten Erkrankungen mit unterschiedlichen Organmanifestationen.

Die Serumkonzentration der AED sollte in der Regel im therapeutischen Bereich liegen und ein Anstieg in den toxischen Bereich vermieden werden. Grundsätzlich entscheiden jedoch in erster Linie klinische Kriterien, wie die Anfallskontrolle und dosisabhängige Nebenwirkungen über die richtige Dosis des Medikamentes, so dass im Allgemeinen routinemäßige Konzentrationsskontrollen nicht nötig sind. Ausnahmen können z.B. der Zweifel an der Compliance des Patienten sein, der Verdacht auf mögliche pharmakokinetische Wechselwirkungen bei Zugabe oder Absetzen von Medikamenten mit enzyminduzierenden oder -inhibierenden Eigenschaften oder die Anpassung der Phenytoindosis wegen seines engen therapeutischen Fensters. Für weitere Informationen zu diesem Thema wird auf weitere Literatur verwiesen (z. B. Feuerstein, 2005; Schmidt und Elger, 2002).

1.3.1.1 Die Einteilung der Antiepileptika

Bei den zur Pharmatherapie eingesetzten Medikamenten wird eine historisch gewachsene Einteilung der Substanzen in zwei Gruppen vorgenommen. Man spricht von den klassischen antiepileptischen Medikamenten (AEDs) auf der einen Seite und antiepileptischen Medikamenten der neuen Generation, welche in den 90er Jahren eingeführt wurden, auf der anderen Seite. Zu den klassischen AEDs gehören namentlich Phenobarbital (PB), Phenytoin (PHT), Carbamazepin (CBZ), Ethosuximid (ESM), Valproat (VPA) und eine Reihe von Benzodiazepinen (BZDs). Unter diesen sind die Barbiturate und Benzodiazepine mit dem größten Risiko kognitiver Beeinträchtigungen assoziiert. Die neueren AEDs umfasst die Gruppe von Lamotrigin (LTG), Oxcarbazepin (OXC), Vigabatrin (VGB), Tiagabin (TGB), Gabapentin (GBP), Felbamat (FBM), Levetiracetam (LEV), Zonisamide (ZNS), Pregabalin (PGB) und Topiramamat (TPM) (Kwan et al., 2001b). Neueren Antiepileptika wird eine größere therapeutische Breite, geringere Nebenwirkungen und weniger Interaktionen zugesprochen (Loring et al., 2007).

1.3.1.2 Die Wirkungsmechanismen der Antiepileptika

Antikonvulsiva hemmen die Erregbarkeit von Nervenzellen, die Ausbreitung der Erregung oder beides (White, 1999). Für die neuronale axonale Erregungsweiterleitung in Form von Aktionspotentialen (AP) bzw. für die synaptische Informationsübertragung spielen Natrium- und Calciumeinwärtsströme (Depolarisation) und Kaliumauswärtsströme (Repolarisation), inhibitorisch wirkende Transmitter wie GABA sowie exzitatorisch wirkende Aminosäuren wie Glutamat eine wichtige Rolle. Gestützt auf diese Erkenntnisse können auf der zellulären Ebene grundsätzlich drei unterschiedliche medikamentöse Wirkungsmechanismen therapeutisch gegen Epilepsie eingesetzt werden: 1. die Modulation spannungsabhängiger Ionenkanäle (Ca^{2+} , Na^{+} , K^{+}). 2. Die Erhöhung der Effektivität der GABA-vermittelten inhibitorischen Neurotransmission. 3. die Verminderung der exzitatorischen vornehmlich Glutamat-vermittelten Erregungsübertragung (Meldrum, 1996).

PHT, CBZ, LTG, OXC und ZNS wirken vorwiegend auf spannungsabhängige Na^{+} -Kanäle. Sie fördern ihre Inaktivierung. Dadurch werden zwar nicht die Amplitude und die Dauer eines einzelnen Aktionspotentials reduziert, jedoch die Fähigkeit der Neurone,

Salven hochfrequenter Aktionspotentiale abzufeuern. Dabei gilt, je höher die Frequenz der Aktionspotentiale und je ausgeprägter die Depolarisation der Neurone, desto deutlicher ist der Effekt. Diese Wirkung wird deshalb auch als „use-dependent“ bezeichnet. Spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle können grob in low- und high- threshold Kanäle eingeteilt werden, abhängig vom Membranpotential, bei dem sie aktiviert werden. Der low-threshold T-Typ- Ca^{2+} -Kanal kommt vorwiegend in thalamo-kortikalen Neuronen vor. Man geht davon aus, dass er maßgeblich an der Generierung der rhythmischen 3/s spikes and waves Entladungen der Absencen beteiligt ist. ESM verhindert das Auftreten oszillierender Entladungen durch Reduktion der Leitfähigkeit der T- Ca^{2+} -Kanäle. Die high threshold Kanäle finden sich unspezifisch im gesamten Gehirn an Dendriten, Zellkörpern und Axonausläufern. Von einigen Subtypen wird angenommen, dass sie bei Aktivierung die präsynaptische Neurotransmitterfreisetzung, wie z.B. Glutamat, auslösen. OXC z.B. scheint zusätzlich durch Blockade dieser Kanäle antikonvulsiv zu wirken.

GABA (Gamma-Amino-Buttersäure) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Seine hemmende Wirkung entfaltet GABA an zwei unterschiedlichen GABA-Rezeptoren, GABAA und GABAB. Als Ansatzpunkt für Antikonvulsiva dient GABAA, ein ligandengesteuerter Cl^- -Ionenkanal. Seine Aktivierung führt zu einer erhöhten Cl^- -Leitfähigkeit und somit zu einer Hyperpolarisation der Neurone, so dass die Erregbarkeit der Neurone herabgesetzt bzw. eine weitere Erregungsausbreitung gehemmt wird. Mittels carriervermittelter Aufnahme in die GABA-Neurone oder in Gliazellen und anschließendem Abbau durch GABA-Transaminase oder erneuter vesikulärer Speicherung wird die freigestzte GABA inaktiviert. Mehrere Mechanismen können zu einer Erhöhung der Effektivität der inhibitorischen Neurotransmission führen. Die Benzodiazepin-Agonisten Diazepam, Clobazam und Clonazepam steigern durch allosterische Bindung an eine spezielle Benzodiazepin-Bindungsstelle des GABAA-Rezeptors die GABA-bedingte Öffnungsfrequenz des Cl^- -Kanals. PB als Barbiturat bindet an eine andere allosterische Modulationsstelle des GABAA-Rezeptors, was die Dauer, nicht jedoch die Frequenz der GABA-bedingten Öffnungen des Cl^- -Kanals erhöht. VGB und TGB erreichen ihre antikonvulsive Wirkung über eine Konzentrationszunahme von GABA. VGB hemmt ihren Abbau durch kovalente Bindung an das mitochondriale Enzym

GABA-Transaminase, TGB blockiert ihre Aufnahme in GABA-Neurone und in Gliazellen. Glutamat ist der wichtigste erregende Neurotransmitter des Gehirns. Es verfügt über 4 Rezeptoren, von denen zwei ligandengesteuerte Kanäle, der AMPA- und der NMDA-Rezeptor, antagonistisch von Antikonvulsa besetzt werden können. Durch die AMPA-Rezeptoren werden im ZNS schnelle erregende postsynaptische Potentiale (Na⁺-Einstrom, K⁺-Ausstrom) ausgelöst. Die NMDA-Rezeptoren öffnen sich nach Aktivierung nicht nur für Na⁺ und K⁺, sondern auch für einen einwärts gerichteten Ca²⁺-Strom. Sie besitzen eine Bindungsstelle für Glycin zur Wirkungspotenzierung eines bindenden Agonisten. Die Inaktivierung erfolgt durch Aufnahme in Nervenzellendigungen oder Gliazellen mittels spezifischer Carrier. FBM wirkt u.a. als Antagonist am NMDA-Rezeptor, indem es die Glycin-Modulationsstelle blockiert und somit die Depolarisierung verhindert, TPM blockiert u.a. den AMPA-Rezeptor.

Substanzen wie VPA oder TPM wirken über mehrere Primärmechanismen. Es muss jedoch angemerkt werden, dass viele der genannten Medikamente neben dem für sie als kennzeichnend angesehenen Wirkungsmechanismus noch unterschiedlich ausgeprägte „sekundäre“ Wirkungsmechanismen haben, auf die bei der Vorstellung nicht weiter eingegangen wurde.

Die Darstellung orientiert sich im Wesentlichen an einer Übersichtsarbeit von Kwan, Sills und Brodie, 2001 sowie am Kapitel 11.2 aus Aktories, Förstermann, Hofmann und Starke, 2005).

1.3.2 Antiepileptika und Kognition

Alte wie auch neue Antiepileptika können sowohl durch Reduzierung der potentiell unvorteilhaften Einflüsse dynamischer Faktoren als auch durch positive psychotrope Effekte die Kognition vorteilhaft beeinflussen. Sie besitzen jedoch als zentralnervös wirksame Substanzen auch das Potential, die Kognition und Stimmung negativ zu beeinflussen und damit selbst zu einer unvorteilhaften Variablen im komplexen Gefüge der das neuropsychologische Profil des Patienten bedingenden Epilepsiefaktoren zu werden. Die kognitiven Nebenwirkungen sind dabei abhängig von der verabreichten Substanz, der Anzahl der eingesetzten Medikamente, der Dosis, der Titrationsgeschwin-

digkeit und der Effektivität des Medikaments in Bezug auf die Anfallskontrolle sowie vom Patienten selbst. Es ist allgemein anerkannt, dass eine Polytherapie, eine Dosierung oberhalb therapeutisch empfohlener Grenzen und erhöhte Blutserumspiegel der AED das Risiko der Nebenwirkungen stark ansteigen lassen (Ortinski und Meador, 2004). Bei den betroffenen Leistungsbereichen handelt es sich meist um die Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen, aber auch das Gedächtnis sowie Sprachfunktionen können beeinflusst sein (Aldenkamp et al., 2003). Häufige, auch von den Patienten selbst beklagte Begleiterscheinungen sind Sedation, Somnolenz und Abgeschlagenheit. Diese negativen Wirkungen werden manchmal von den Patienten als ebenso einschränkend empfunden wie die Anfälle selbst (Elliott et al., 2005). Bestimmte Substanzen, wie beispielsweise die Benzodiazepine, können bei Kindern zu paradoxen Effekten wie Reizbarkeit, Hyperaktivität und Aggressivität führen. Die aufgeführten Nebenwirkungen auf Kognition und Verhalten können auch bei angemessener Dosierung und Blutserumspiegeln im therapeutischen Bereich auftreten. Selbst wenn diese meist relativ gering ausfallen, gibt es Umstände, unter denen sogar milde Beeinträchtigungen große Bedeutung haben. V.a. bei Kindern müssen die Konsequenzen schädigender Einflüsse der Medikation stets im Kontext der noch nicht abgeschlossenen Hirnentwicklung betrachtet werden (Ortinski und Medaor, 2004). Bittigau et al. (2002) stellten in einer tierexperimentellen Studie fest, dass die untersuchten AED (namentlich PHT, Diazepam, Clonazepam, PB und VPA) nicht nur Veränderungen im globalen Erregungsniveau des zentralen Nervensystems auslösen, sondern während sensibler Entwicklungsphasen des Gehirns sogar zu apoptotischen Zellverlust führen und somit irreversible Schäden, einhergehend mit einer verminderten intellektuellen Leistungsfähigkeit, verursachen können. Auch für die intrauterine Exposition werden in zunehmendem Maße neben den assoziierten anatomischen Fehlbildungen (z.B. Spina Bifida, kardiovaskuläre Defekte, Minor-Anomalien) ein Einfluss auf die Hirn- bzw. Intelligenzentwicklung festgestellt. Meador et al. (2009) stellten in ihrer Studie fest, dass VPT in erhöhtem Maße schädigenden Einfluss auf die Entwicklung der Intelligenz bei Kindern mit Exposition im Uterus nimmt. Der resultierende verminderte IQ zeigte sich unabhängig vom mütterlichen IQ. Adab et al. (2004) fanden einen negativen Effekt des VPT mit Auswirkung besonders auf den verbalen IQ, dessen Ausmaß sich jedoch abhängig vom IQ der

Mütter zeigte.

Oberstes Ziel bei Kindern ist die Vermeidung von potentiellen Langzeitschäden durch eine mögliche Interferenz schädigender Einflüsse der Medikamente mit der normalen Hirnentwicklung. Selbst geringfügige Einbußen in kognitiven Fähigkeiten können kumulativ unvorteilhafte Auswirkungen auf das schulische Lernen und die gesamte weitere kognitive Entwicklung hervorrufen (Lagae, 2006, Loring und Meador, 2004). Als besonders kritische kognitive Bereiche mit einem potentiellen Einfluss auf das Lernen, werden z.B. Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und mentalen Geschwindigkeit angesehen (Vermeulen et al., 1994).

Es wird im Allgemeinen angenommen, dass die neuen AEDs im Gegensatz zu den klassischen AEDs bei ähnlicher Wirksamkeit ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweisen. Allerdings sind aufgrund des deutlich kürzeren Einsatzes der neuen AEDs noch keine abschließenden Aussagen möglich, da sich einige Nebenwirkungen eventuell erst längere Zeit nach der klinischen Einführung offenbaren. Die folgenden Tabellen stellen die Auswirkungen der einzelnen AED nach aktuellem Forschungsstand dar. Die Ergebnisse stützen sich dabei hauptsächlich auf Studien mit Erwachsenen. Die Untersuchung von Kindern ist aufgrund der Heterogenität der Symptome und Entwicklungsstufen äußerst schwierig. Über die Medikamenteneffekte auf ihre kognitiven Leistungen ist daher bis heute vergleichsweise wenig bekannt. Viele der bis zum jetzigen Zeitpunkt vorliegenden Studien mit Kindern benutzen den Gesamt-IQ als Meßwert, der allerdings gegenüber subtilen oder nur mäßigen neuropsychologischen Veränderungen nicht empfindlich genug ist. Weitere methodische Mängel, wie z.B. das Fehlen geeigneter Kontrollgruppen oder adäquate Stichprobengrößen, führen zu eingeschränkter Verwertbarkeit und teilweise gegensätzlichen Ergebnissen der Studien (Loring und Meador, 2004). Zusätzlich zu diesen Limitierungen ist auch die Dauer der Studien nicht ausreichend, um Aussagen über die Langzeitauswirkungen der AED zu treffen.

Als Grundlage für die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse dienten Arbeiten von Aldenkamp et al., 2003; Bourgeois, 2004; Drane und Meador, 2002; Kwan und Brodie, 2001; Lagae, 2006; Loring und Meador, 2004; Loring et al., 2007 sowie Ortinsky und Meador, 2004.

	Aufmerksamkeit		Psy.mot. Tempo		Konzentration		Gedächtnis		Sprache		Psy.trope Effekte	
	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
PB	↓		↓				↓			(↓)		
PHT	↓		↓		↓		↓	(↓)				
CBZ			↓				↓	(↓)				
VPA	↓		↓				↓		0		↑/↓	↓
LTG	0	↑	0		0		0		0		↓/↑	
LEV		↑	0				0				↑/↓	↓
GBP	0		0		0	↓	0		0		(↑)	
TPM	↓	↓	↓		↓	↓	↓		↓		(↓)	
OXC	(↑)		↓/↑				0					
VGB	0		0		0		0		0			
ZNS	↓		0				(↓)		(↓)			
TGB	0		0		0		0		0		0	
FBM	(↓)											
CLB	↓	↓	↓				0				↓	

Tabelle 1: Nebenwirkungen der AED auf kognitive Funktionen

↓: negative Effekte

↑: positive Effekte

(): eventueller Effekt

0: kein Effekt

freigelassene Felder: aufgrund mangelnder Studien keine Aussage möglich

E: Erwachsene

K: Kinder

	Depression		Sedation		Somnolenz		Aggression		Hyperaktivität		Irritabilität		Psychot. Sympt.	
	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K	E	K
PB		↓								↓		↓		
PHT	↓				↓		↓							
CBZ														
VPA														
LTG								↓	↓	↓	↓	↑	↓	
LEV		↓				↓		(↑)		(↑)			(↓)	↓
GBP								↓		↓		↓		
TPM	(↓)				(↓)								(↓)	
OXC						↓		↓						
VGB	↓			↓					↓		↓		↓	↓
ZNS					↓								↓	↓
TGB	↓					↓								
FBM						↓								
Benz.			↓				↓		↓		↓			

Tabelle 2: Nebenwirkungen der AED auf das Verhalten / die Stimmung

↓: negative Effekte

↑: positive Effekte

(↓): eventueller Effekt

0: kein Effekt

freigelassene Felder: aufgrund mangelnder Studien keine Aussage möglich

E: Erwachsene

K: Kinder

PB scheint unter den klassischen AEDs das ungünstigste Nebenwirkungsprofil zu haben. In mehreren Studien wurden dosisabhängig negative Effekte in den Bereichen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der Reaktionszeit sowie ein ungünstiger Einfluss auf den IQ festgestellt. Die bei Kindern festgestellten Entwicklungsverzögerungen lassen sich teilweise aus diesen beeinträchtigten kognitiven Funktionen unter der Therapie erklären. Die Effekte scheinen jedoch zu dauerhaften Einschränkungen zu führen, da viele Kinder sogar bis zu 5 Jahre nach Absetzen des Medikamentes diesen Rückstand nicht aufholen konnten. Für CBZ, PHT und VPA ist kein Einfluss auf den IQ

bei Kindern festgestellt worden. Ihre kognitiven Auswirkungen scheinen vergleichbar mit eventuell etwas besseren Ergebnissen in den Gedächtnisfunktionen für VPA. Einige der neuen AED, wie LTG, GBP, LEV, VGB oder TGB, wirken weniger die Kognition beeinträchtigend als die klassischen AED. Für LTG und LEV lässt sich sogar bei manchen Kinder ein positiver Effekt im Bereich der Aufmerksamkeit verzeichnen. Bei GBP zeigten sich allerdings abweichend von Befunden bei Erwachsenen Störungen der Konzentration. Von den neuen Antikonvulsa ist TPM mit dem größten Risiko kognitiver Beeinträchtigungen assoziiert, obwohl sich das Risiko bei langsamer Titrationsgeschwindigkeit und geringerer Dosierung deutlich verringert.

Insgesamt scheinen Kinder häufig von zusätzlichen Auswirkungen auf das Verhalten betroffen zu sein.

Oft besteht eine Tendenz seitens des Patienten und des Behandlers kognitive Einbußen auf die Nebenwirkungen der Medikation zu schieben. Da die kognitiven Leistungen eines Patienten jedoch von einer Vielzahl von sich teilweise gegenseitig bedingenden Einflüssen bestimmt wird, ist es von besonderer Bedeutung, den Effekt der Medikamente von den Einflüssen der übrigen Epilepsiefaktoren unterscheiden bzw. sein genaues Ausmaß abschätzen zu können. Hierdurch wird eine gezielte Auswahl eines Antiepileptikums auf einer Basis möglich, die sich nicht nur an der Effektivität der Anfallskontrolle und der Verträglichkeit orientiert, sondern auch die neuropsychologischen Nebenwirkungen mit einschließt.

1.4 Zielsetzung und Hypothesen

EpiTrackJunior® ist ein neuer neuropsychologischer Kurztest, der als kognitives Screening in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie eingesetzt werden soll. Die zur Beurteilung der erbrachten Leistungen benötigten Normwerte sind bereits im Rahmen einer Normierungsstudie an einer Stichprobe von 277 Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-18 Jahren erhoben worden, ebenfalls erste orientierende Daten von pädiatrischen Patienten mit Epilepsie. Das Verfahren steht seit Juni 2008 zur Verfügung (Helmstaedter, 2008).

Ziel dieser Arbeit ist die Überprüfung der klinischen Validität des Verfahrens anhand epilepsieassoziierter klinischer Kriterien eines erweiterten Kollektivs von Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie sowie die Überprüfung der konkurrenten Validität anhand externer Kriterien. Es gilt demnach zu ermitteln, was das Verfahren in seiner klinischen Anwendung zu leisten vermag, ob es sich also sensitiv gegenüber verschiedenen Epilepsiefaktoren wie der Art der Epilepsie, Art der Therapie oder Anfällen zeigt und inwieweit dem Verfahren eine externe Validität zugesprochen werden kann.

In die Untersuchung gehen einerseits das historische Normkollektiv des Tests und die bereits damals multizentrisch erhobene Patientendaten ein, andererseits ein nach-erhobenes Kollektiv von 47 Patienten. Insgesamt wurden 155 Patienten mit symptomatischen, kryptogenen, idipathischen und benignen Epilepsien eingeschlossen. Das Alter der getesteten Patienten lag wie in der Normstichprobe zwischen 6 und 18 Jahren.

Die in der Literatur beschriebenen differenziellen Einflüsse der unterschiedlichen Epilepsiefaktoren auf die kognitive Leistungsfähigkeit sind in den Kapiteln 1.2.2 und 1.3.2 dargelegt worden.

Für den Fall, dass der Test es schafft bestimmte Epilepsiefaktoren richtig abzubilden, würde man erwarten, dass er in der Lage ist, Leistungsunterschiede zwischen der Gruppe „an Epilepsie erkrankt“ und der Gruppe „nicht an Epilepsie erkrankt“ aufzuzeigen. Hierbei versteht es sich von selbst, dass es hier nicht um eine Diagnosefindung mit Hilfe des Tests geht oder gehen soll. Die Diagnose einer Epilepsie kann natürlich nur rein klinisch gestellt werden, ein beeinträchtigtes Leistungsprofil beweist also keinesfalls „automatisch“ eine Epilepsie, noch lässt ein unbeeinträchtigtes

Leistungsprofil den Ausschluss einer Epilepsie zu. Des Weiteren sollten Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien ein günstigeres Leistungsprofil aufweisen als Patienten mit kryptogenen Epilepsien oder symptomatisch fokalen Epilepsien.

Der Zielsetzung des Tests entsprechend würde man insbesondere fordern, dass der Test Einflüsse von Medikamenten differenziell abbilden kann, die für negative kognitive Nebenwirkungen bekannt sind und sich zumindest sensitiv z.B. gegenüber der Anzahl der eingenommenen Medikamente (Polytherapie) zeigt. Man kann z.B. bei LTG, LEV oder GBP eher bessere Leistungen als bei PB, PHT oder TPM vermuten und ebenfalls bessere Leistungen bei einer Monotherapie im Vergleich zu einer Polytherapie.

Aufgrund der Erfahrungen mit dem gleichen Verfahren bei Erwachsenen ist auch mit einem Einfluss der Anfallsart (schlechtere Leistung bei sekundär generalisierten Anfällen) bzw. der Anfallsfrequenz (schlechtere Leistung bei höherer Anfallsfrequenz) auf die Testleistung zu rechnen.

Obwohl die Überprüfung der Veränderungssensitivität des Verfahrens entsprechend seiner Zielsetzung eines wiederholten therapiebegleitenden Einsatzes von äußerster Wichtigkeit ist, sei angemerkt, dass diese Überprüfung bei rein querschnittlichem Design der vorliegenden Studie nicht Gegenstand dieser Arbeit sein kann. Die Evaluierung der Veränderungssensitivität des EpiTrackJuniors® wird Aufgabe von Folgestudien sein.

2. Methoden

2.1 Stichprobe

Zwischen Januar 2007 und Februar 2010 wurden 155 Kinder und Jugendliche im Alter von 6-18 Jahren mit dem EpiTrackJunior® untersucht. 99 der jungen Patienten befanden sich dabei in ambulanter oder stationärer Behandlung der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn. Multizentrisch erhobene Daten von 56 Kindern und Jugendlichen aus der Validierungsstudie waren freundlicherweise von Herrn Prof. Dr. G. Kurlemann der Uniklinik Münster (19); von Frau T. Hansbauer des St. Anna Kinderspitals in Wien (17), von Frau Dr. G. Reuner der Universitätsklinik Heidelberg (13) und von Frau K. Krämer des Behandlungszentrums Vogtareuth (7) getestet und zur Verfügung gestellt worden.

Die Stichprobe bestand aus insgesamt 83 (53,5%) männlichen und 72 (46,5%) weiblichen Patienten. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Ersttestung lag bei 13,4 Jahren, wobei der jüngste Teilnehmer 6,4 Jahre und der älteste 19,0 Jahre alt waren. Das Alter bei Beginn der Epilepsie liegt zwischen 0 und 17 Jahren mit einem Mittelwert von 7,9 Jahren.

Entsprechend der Ätiologie ließen sich 48 Patienten den symptomatischen, 31 den kryptogenen, 43 den idiopathischen und 24 den benignen Epilepsien zuordnen. Bei 8 Patienten fehlte eine genauere Spezifizierung der Epilepsie, bei 1 Patientin wurden die Anfälle als psychogen gewertet.

Im vorliegenden Kollektiv erhielten 139 Patienten eine medikamentöse antiepileptische Therapie, wovon 105 nur ein Medikament, 24 Patienten zwei und 10 Patienten drei Medikamente einnahmen. Die übrigen 16 Patienten bekamen kein Medikament. Anfallsfreiheit (definiert als Zeitraum von mindestens 1 Jahr, in dem keine Anfälle mehr aufgetreten sind) fand sich bei 89 Patienten, 56 berichteten von wiederkehrenden Anfällen, bei 10 Patienten fehlte eine diesbezügliche Angabe.

Von den untersuchten Kindern und Jugendlichen waren 29 Grundschüler, 23 Sonderschüler, 17 Hauptschüler, 22 Realschüler und 38 Gesamtschüler bzw. Gymnasiasten. 7 Jugendliche befanden sich bereits in einer Ausbildung, bei 19 Patienten fand sich keine Angabe. Weitere Angaben über die klinischen und

demographischen Charakteristika der Stichprobe können aus Tabelle 3 entnommen werden.

	Patienten
Anzahl	155
Geschlecht (männlich/weiblich)	83 / 72
Alter	13 ± 3
Art der Epilepsie	
• symptomatisch	48 (31,0 %)
• kryptogen	31 (20,0 %)
• idiopathisch	43 (27,7 %)
• benigne	24 (15,5 %)
• psychogen	1 (0,6 %)
• unklare Fälle	8 (5,2 %)
Art der Therapie	
• kein Medikamente	16 (10,3 %)
• Monotherapie	105 (67,7 %)
• 2 Medikamente	24 (15,5 %)
• 3 Medikamente	10 (6,5 %)
Anfallssituation	
• anfallsfrei	91 (58,7 %)
• Anfälle	55 (35,5 %)
• fehlende Angaben	9 (5,8 %)
Fieberkrämpfe	
• ja	21 (13,5 %)
• nein	61 (39,4 %)
• unklar	73 (47,1 %)
Aktuell besuchter Schultyp	
• Sonderschule	23 (14,8 %)
• Grundschule	29 (18,7 %)
• Hauptschule	17 (11,0 %)
• Realschule	22 (14,2 %)
• Gymnasium/Gesamtschule	38 (24,5 %)
• Berufsschule	7 (4,5 %)
• fehlende Angabe	19 (12,3 %)
Förderungsmaßnahmen	
• ja	53 (34,2 %)
• nein	85 (54,8 %)
• fehlende Angaben	17 (11,0 %)
Matheschwäche (ja/nein/n.b.)	46 (29,7 %) / 49 (31,6 %) / 60 (38,7 %)

Tabelle 3: Eigenschaften der getesteten Patienten

2.2 Deskriptive Statistik bezüglich eingesetzter Medikamente

AED	Ø Dosierung/Tag	Monother.	2 Med.	3 Med.	Gesamt
LTG	331,8 mg	29	11	5	45
LEV	1545,0 mg	15	13	3	31
STM	224,3 mg	22	3	3	28
VPA	862,3 mg	12	9	5	26
OXC	1282,5 mg	12	6	5	23
ESM	553,3 mg	4	3	1	8
TPM	207,5 mg	5	2	0	7
CBZ	766,7 mg	3	0	0	3
CLB	23,3 mg	0	0	3	3
PB	87,5 mg	0	0	2	2
ZNS	250,0 mg	0	1	1	2
PRM	125,0 mg	2	0	0	2
GBP	2400,0 mg	0	0	1	1
PHT	200,0 mg	0	0	1	1
CLP	-	0	0	0	0
DZP	-	0	0	0	0
FBM	-	0	0	0	0

Tabelle 4: Übersicht zur Verteilung der einzelnen Medikamente in den verschiedenen Therapiearten und Mittelwert der Dosis pro Tag

Es kamen insgesamt 14 verschiedene Antiepileptika zur Anwendung. Von den Medikamenten, die in Monotherapien eingesetzt wurden, war Lamotrigin das am häufigsten verabreichte Antiepileptikum (29 mal). Darauf folgten Sultiam (22 mal), Levetiracetam (fünfzehnmal) sowie Valproat und Oxcarbazepin (je zwölfmal). Topiramamat kam fünfmal, Ethosuximid viermal, Carbamazepin dreimal und Primidon zweimal als alleiniges Medikament zum Einsatz. Andere Antiepileptika wurden zur Monotherapie nicht verwendet.

In den Zweierkombinationen war Levetiracetam das am häufigsten eingesetzte Medikament (dreizehnmal). Am zweithäufigsten war Lamotrigin (elfmal), am dritthäufigsten Valproat (neunmal). Darauf folgten die Medikamente Oxcarbazepin (sechsmal) sowie Sultiam und Ethosuximid (je dreimal). Topiramamat kam insgesamt zweimal, Zonisamide nur einmal zum Einsatz. Die übrigen Medikamente wurden keinmal in einer Zweierkombination verwendet.

In den Dreierkombinationen waren Lamotrigin, Valproat und Oxcarbazepin die am häufigsten eingesetzten Medikamente (je fünfmal). Am nächsthäufigsten kamen Levetiracetam, Sultiam und CLB zum Einsatz (je dreimal). Phenobarbital wurde zweimal verwendet, Ethosuximid, Zonisamide, Gabapentin und Phenytoin kamen je einmal in einer Dreierkombination vor. Die übrigen Medikamente wurden in der beschriebenen Kombination nicht eingesetzt.

Die Medikamente CLP, Diazepam oder Felbamat wurden im vorliegenden Patientenkollektiv nicht zur medikamentösen Dauertherapie verwendet.

Die Antiepileptika Lamotrigin, Levetiracetam, Sultiam, Valproat, Oxcarbazepin, Ethosuximid oder Topiramamat kamen in allen drei dargestellten Therapieformen zum Einsatz. Während Carbamazepin und PRM nur in Monotherapie verabreicht wurden, kamen CLB, Phenobarbital, Gabapentin und Phenytoin nur in Dreierkombination zur Anwendung. Zonisamide wurde sowohl in einer Zweier- als auch einer Dreierkombination eingesetzt.

2.3 Datengewinnung

Vor der Testung wurden die Eltern mündlich und schriftlich in Form eines Informationsbogens über Inhalte und Ziele der Studie aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme eingeholt. Auf dem Bogen der Einverständniserklärung wurden sie zusätzlich um folgende Angaben zu ihrem Kind bzw. ihrer eigenen Person gebeten:

- Geburtsdatum
- Alter zum Untersuchungszeitpunkt
- Aktuelle Klasse und besuchter Schultyp
- Einschätzung der Schulleistungsfähigkeit
- Besondere Stärken und Schwächen
- evtl. in Anspruch genommene Förderungsmaßnahmen
- Bildung der Eltern

Die Akquisition der klinischen Patientendaten erfolgte elektronisch anhand von Arztbriefen und sonstigen Befunden aus der im epileptologischen Zentrum gebräuchlichen Datenbank OSEPA.

Angaben zu den folgenden Daten wurden erhoben:

- Diagnose
- MRT- und / oder Pathologiebefund
- Erstmanifestation der Epilepsie
- Anfallsfrequenz pro Monat
- Medikation mit Dosis und Serumkonzentration der Metabolite

Eine unvollständige Dokumentation konnte zu fehlenden Werten in den recherchierten Variablen führen.

2.4 Material

Der EpiTrackJunior® ist ein neuropsychologischer ca. 15-minütiger Paper-Pencil-Test, der zur therapiebegleitenden Qualitäts- und Ergebniskontrolle angewandt werden soll. Er besteht aus sechs Untertests, die Funktionen bzw. Störungen der visuellen und verbalen Aufmerksamkeit, sowie visuo-motorische Exekutivfunktionen erfassen und die leicht abgewandelte Versionen von publizierten, sich bereits seit Jahren in der klinischen Anwendung befindenden neuropsychologischen Tests sind. EpiTrackJunior® wurde für Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 18 Jahren konzipiert. Die Testwiederholung ist für die zweimalige Untersuchung nach 2-3 Monaten normiert.

Der Test besteht aus folgenden Teilaufgaben:

1. Zahlen Interferenztest (Reaktionsunterdrückung)

Der Interferenztest besteht aus drei Reihen mit den Zahlen 1 und 2. Der Patient soll diese so schnell wie möglich vorlesen, dabei jedoch die Zahlen immer umgekehrt benennen. Für 1 soll also „zwei“ gesagt werden und anstelle von 2 „eins“. Fehler werden direkt rückgemeldet und sind sofort, ohne Anhalten der Stoppuhr, zu korrigieren. Dieser Test ist eine Variation des zweiten Teils des Kurztests für cerebrale Insuffizienz (c.I.-Test) von S. Lehl und B. Fischer (Lehl und Fischer, 1997). Geprüft wird die Reaktionsunterdrückung einer konditionierten Antwort.

2. Zahlen verbinden (Visuo-motorisches Tempo)

Bei diesem Test muss der Patient möglichst schnell die Zahlen 1 bis 19 mit einem Stift, ohne diesen abzusetzen, in aufsteigender Reihenfolge verbinden. Fehler werden direkt rückgemeldet und sind sofort, ohne Anhalten der Stoppuhr, zu korrigieren. Dieser Test ist eine leicht abgewandelte Form des Trail Making Tests A (TMT A) (Reitan, 1979). Geprüft werden die Geschwindigkeit der visuellen Suche und die motorische Funktion.

3. Zahlen-Punkte verbinden (Umstellungsvermögen)

Hierbei handelt es sich um eine Variation des TMT B (Reitan, 1979). In leichter Abweichung vom vorherigen Test, muss der Patient nun die Zahlen und Punkte abwechselnd in aufsteigender Reihe (Zahl, Größe) verbinden. Der Stift sollte dabei nicht abgesetzt werden. Fehler werden direkt rückgemeldet und sind sofort, ohne Anhalten der Stoppuhr, zu korrigieren. Durch diesen Test können Aussagen über die kognitive

Flexibilität und motorische Funktionen getroffen werden.

4. Labyrinth Test (Visuo-motorische Planung)

Der Patient muss so schnell wie möglich den direkten Weg aus der Mitte des Labyrinthes zeichnen. Der Stift sollte dabei nicht abgesetzt werden. Auch hier repräsentiert nur die Bearbeitungszeit das Testergebnis. Fehler werden nicht gewertet, da deren Korrektur in die Zeit eingeht. Das Labyrinth wurde aus dem Labyrinthtest nach Chapuis übernommen (Chapuis, 1992). Aussagen über die visuelle Antizipation, Planung und das psychomotorische Tempo können gemacht werden. Für einen Retest steht ein rotiertes Labyrinth zur Verfügung.

5. Wortflüssigkeit (Flüssigkeit)

Zu den Buchstaben L und P (bzw. F und K bei Testwiederholung) sollen jeweils eine Minute lang möglichst viele Wörter mit dem jeweiligen Anfangsbuchstaben genannt werden. Alle Wortarten, auch Eigennamen sind zulässig. Die Anzahl korrekter Wörter repräsentiert das Ergebnis, phonematisch sehr ähnliche, aber anders beginnende Wörter zählen (F: Vogel, K: Computer, nicht aber K: Gespenst). Hierbei handelt es sich um die Prüfung der phonematisch-literalen Wortflüssigkeit.

6. Invertierte Zahlenspanne (Arbeitsgedächtnis)

Der Patient muss vom Testleiter vorgelesene Zahlenfolgen zunehmender Länge in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Bei Erfolg wird die nächst*längere* Zahl vorgegeben. Kommt es zu einem Fehler, so wird eine zweite Zahl *gleicher* Länge vorgegeben. Wird diese korrekt wiedergegeben, ist die nächstlängere Zahlenfolge vorzugeben, ansonsten endet der Untertest. Das Testergebnis entspricht der Anzahl der Ziffern der zuletzt richtig wiedergegebenen Zahl. Dieser Test ist die deutsche Adaptation des WAIS-R (Tewes, 1991). Er lässt Aussagen bezüglich des Arbeitsgedächtnis zu.

Da in den ersten vier Untertests die jeweilig benötigte Zeit (in Sekunden) das Testergebnis darstellt, sollten die Testpersonen dazu angeleitet werden, die einzelnen Aufgaben so schnell wie möglich zu bearbeiten. Unabdingbare Voraussetzung für ein genaues Ergebnis ist darum eine exakte Zeitmessung, idealerweise mittels einer

Stoppuhr. Bei der Testwiederholung liegen lediglich der Labyrinth-Test sowie die Wortflüssigkeit in einer anderen Version vor, die restlichen Aufgaben sind mit den Aufgaben der ersten Testung identisch.

2.5 Statistische Auswertungen

Die Daten wurden unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS 18.0 für Windows analysiert.

Anhand der vorliegenden Testnormen wurden die Testergebnisse der Patienten zunächst pro Untertest in eine 7-stufige Skala transformiert und damit auf ein Skalenniveau gebracht, der Gesamtwert wurde alters- und bildungskorrigiert und schließlich anhand des korrigierten Mittelwertes und dessen Standardabweichung den Kategorien „auffällig“ (≤ 28 Punkte), „grenzwertig“ (29-30 Punkte) und „unauffällig“ (≥ 31 Punkte) zugeordnet.

Berechnungen mit stetigen Testergebnissen wurden per Varianzanalyse vorgenommen, denen gegebenenfalls Berechnungen von Einzelkontrasten folgten. Kategorielle Daten wurden per Chi-Quadrat / Fisher's Test analysiert.

3. Ergebnisse

3.1 Qualitative Analyse anhand der Kategorienwerte

Im folgendem Abschnitt soll zunächst das Patientenkollektiv im Gesamten mit der Kontrollgruppe verglichen werden und mittels Chi-Quadratstest auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen überprüft werden.

	Kontrolle	Patienten
beeinträchtigt (≤ 28 Punkte)	4,7% (13)	29,0% (45)
grenzwertig (29-30 Punkte)	9,7% (27)	21,3% (33)
unauffällig (≥ 31 Punkte)	85,6% (237)	49,7% (77)

Tabelle 5: EpiTrackJunior® Leistungen von gesunden Probanden und Patienten

Die Tabelle zeigt die Verteilung der EpiTrackJunior® Leistungen der gesunden Probanden und der Patienten eingeteilt in die Kategorien beeinträchtigt, grenzwertig und unauffällig. Die Kategorisierung folgt dem Mittelwert der Normgruppe minus einer bzw. zwei Standardabweichungen. Danach mussten per Definition 14,4% der Gesunden einen auffälligen Wert zeigen (≤ 30). Etwa die Hälfte der Patienten im Kollektiv (50,3%) galten danach als auffällig (29,0% deutlich beeinträchtigt, 21,3% grenzwertig). (Chi-Quadrat 70,99, $p < 0,001$).

3.2 Einfluss epilepsieassoziierter Variablen auf die Testleistung

Der Einfluss klinischer Variablen auf die Testleistung wurde anhand der erzielten Testwerte (ANOVA) bzw. der kategorisierten Leistungen (Chi-Quadrat) berechnet.

3.2.1 Art der Epilepsie

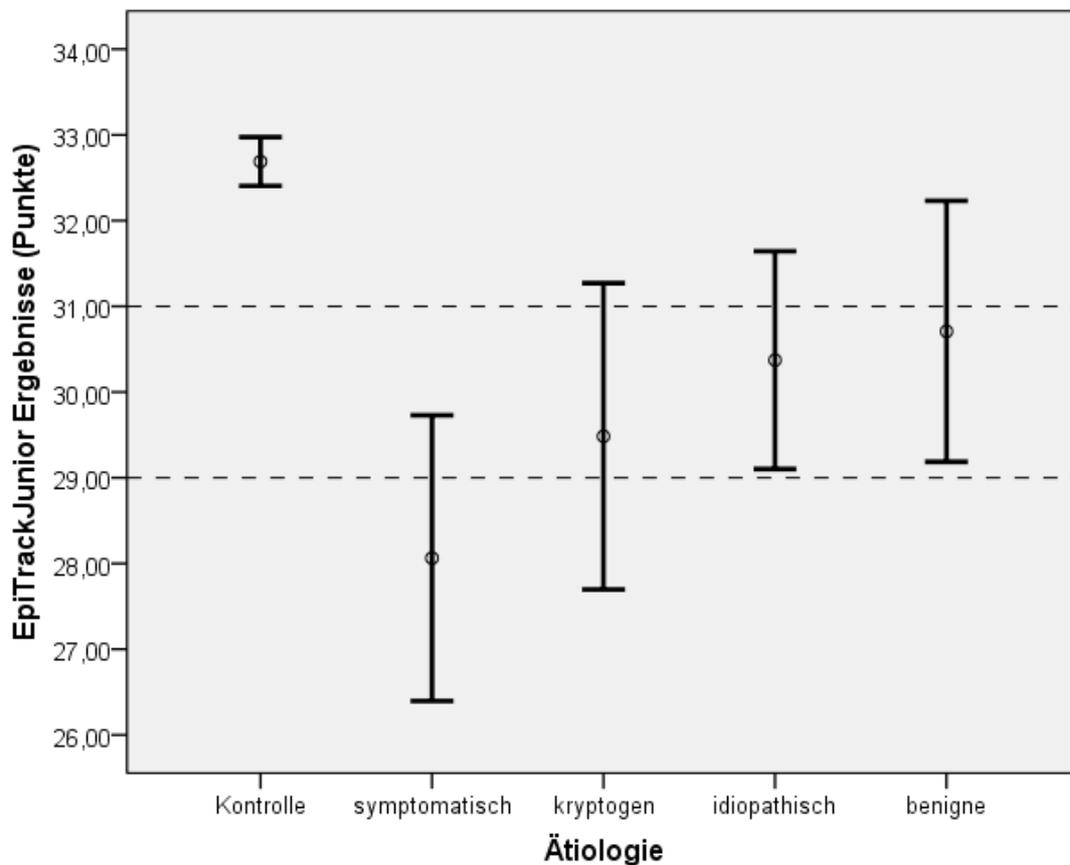


Abbildung 1: Übersicht über die Leistungen im EpiTrackJunior® der gesunden Probanden und Patienten aufgeteilt nach der Ätiologie

Die Varianzanalyse mit den Gesunden bzw. den verschiedenen Epilepsieformen als unabhängiger Variable zeigt hochsignifikante Gruppenunterschiede ($F(4,41)=24,69$, $p<0,001$), wobei sich erwartungsgemäß zunächst einmal jeweils die einzelnen klinischen Gruppen von der Kontrollgruppe unterscheiden (t zwischen 2,72 und 8,66, jeweils $p<0,01$).

	N	Mittelwerte	SD	Kontraste
Kontrolle	277	32,69	2,41	Kontrolle > sympt., krypt., idiopath., ben.
Symptomat.	48	28,06	5,74	Sympt. < Kontrolle, idiopath., ben.
Kryptogen	31	29,48	4,87	Krypt. < Kontrolle
Idiopathisch	43	30,37	4,13	Sympt. < idiopath. < Kontrolle
Benigne	24	30,71	3,61	Sympt. < ben. < Kontrolle

Tabelle 6: Stichprobenumfang, Mittelwerte der EpiTrackJunior® Ergebnisse und Standardabweichung für die Gruppe der gesunden Probanden und jede der vier nach der Ätiologie eingeteilten Gruppen des Patientenkollektivs

Bei dem Vergleich der vier klinischen Gruppen des Patientenkollektivs untereinander zeigte sich, dass Patienten mit symptomatischer Epilepsie ($m=28,06$, $SD=5,74$) schlechtere Ergebnisse erzielten als die Patienten mit kryptogener Epilepsie ($t(418)=-1,80$, $p=0,072$), idiopathischer Epilepsie ($t(418)=-3,22$, $p<0,001$), oder benigner Epilepsie ($t(418)=-3,09$, $p<0,01$). Beim Vergleich der Patienten kryptogener Epilepsien mit Patienten idiopathischer oder benigner Epilepsien erreichten Patienten der beiden letztgenannten Gruppen tendenziell bessere Ergebnisse. Die Unterschiede erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau. Ebenso wenig unterschieden sich Patienten mit idiopathischer und benigner Epilepsie. In der Gesamtschau ergibt sich dennoch, wie man es aufgrund der Literatur annehmen könnte, ein Gefälle der Leistung von Gesund über benigne und idiopathisch zu kryptogen und symptomatisch (s.Abbildung 1).

3.2.2 Art der Therapie

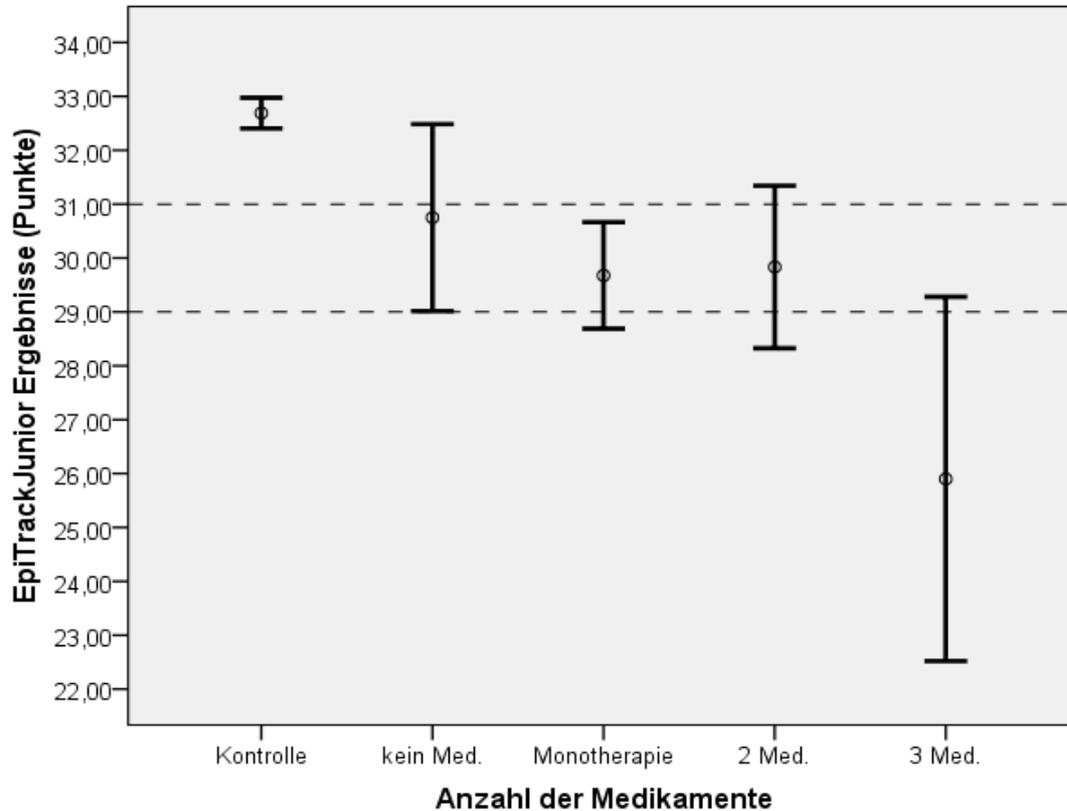


Abbildung 2: Übersicht über die Leistungen im EpiTrackJunior® der gesunden Probanden und der Patienten aufgeteilt nach der Art der Therapie

Die Varianzanalyse mit den Gesunden bzw. den verschiedenen Therapiearten bei Epilepsiepatienten als unabhängiger Variable zeigt hochsignifikante Gruppenunterschiede ($F(4,427)=24,268$, $p<0,001$). Auch hier unterscheiden sich erwartungsgemäß zunächst einmal die einzelnen klinischen Gruppen jeweils von der Kontrollgruppe (t zwischen 2,21 und 7,71, alle $p's<0,05$).

	N	Mittelwerte	SD	Kontraste
Kontrolle	277	32,69	2,41	Kontrolle > kein Med., Monoth., 2 Med., 3 Med.
Kein Medikament	16	30,75	3,26	Kontrolle > kein Med. > 3 Med.
Monotherapie	105	29,68	5,11	Kontrolle > Monoth. > 3 Med.
2 Medikamente	24	29,83	3,57	Kontrolle > 2 Med. > 3 Med.
3 Medikamente	10	25,90	4,72	3 Med. < Kontrolle, kein Med., Monoth., 2 Med.

Tabelle 7: Stichprobenumfang, Mittelwerte der EpiTrackJunior® Ergebnisse und Standardabweichung für die Gruppe der gesunden Probanden und jede der vier nach der Anzahl der Antiepileptika eingeteilten Gruppen des Patientenkollektivs

Der Vergleich der vier klinischen Gruppen des Patientenkollektivs untereinander ergab, dass Patienten mit drei Medikamenten ($m=25,90$, $SD=4,72$) signifikant schlechtere Leistungen erbrachten als Patienten ohne Medikament ($t(427)=3,52$, $p<0,001$), mit Monotherapie ($t(427)=3,34$, $p<0,01$) und mit zwei Medikamenten ($t(427)=3,06$, $p<0,01$). Beim Vergleich der Patienten ohne medikamentöse Therapie mit Patienten unter Monotherapie bzw. mit zwei Medikamenten erzielte die erstgenannte Gruppe tendenziell bessere Ergebnisse, ohne dass die Unterschiede jedoch das Signifikanzniveau erreichten. Ebenso wenig unterschieden sich Patienten mit Monotherapie und Patienten mit Kombinationstherapie von zwei Medikamenten signifikant voneinander. Hierbei erreichten allerdings entgegen der aktuell in der Literatur vertretenen Meinung die Patienten mit Kombinationstherapie tendenziell bessere Ergebnisse. Abgesehen von dem Ergebniswert der Gruppe mit zwei Medikamenten zeigt sich in der Gesamtschau erwartungsgemäß ein Gefälle der Leistungen von Gesund über kein Medikament zur Monotherapie zur 3er-Kombinationstherapie (s. Abbildung 2).

Beim Vergleich der Häufigkeitsverteilung der Patienten der vier klinischen Gruppen in den Kategorien „auffällig“ (≤ 30) und „unauffällig“ (≥ 31), konnten signifikante Unterschiede in den Leistungen gezeigt werden ($\text{Chi-Quadrat}=10,61$, $p<0,05$). Entsprechend der aktuellen Literatur konnte ein Anstieg des prozentualen Anteils der auffälligen

Leistungen gegenüber den als unauffällig eingeschätzten Leistungen von den Patienten ohne Medikament (31,3% auffällig) über Patienten mit einem Medikament (46,7% auffällig) und Patienten mit zwei Medikamenten (62,5% auffällig) bis zu den Patienten mit drei Medikamenten (90,0% auffällig) festgestellt werden (s. Abbildung 3).

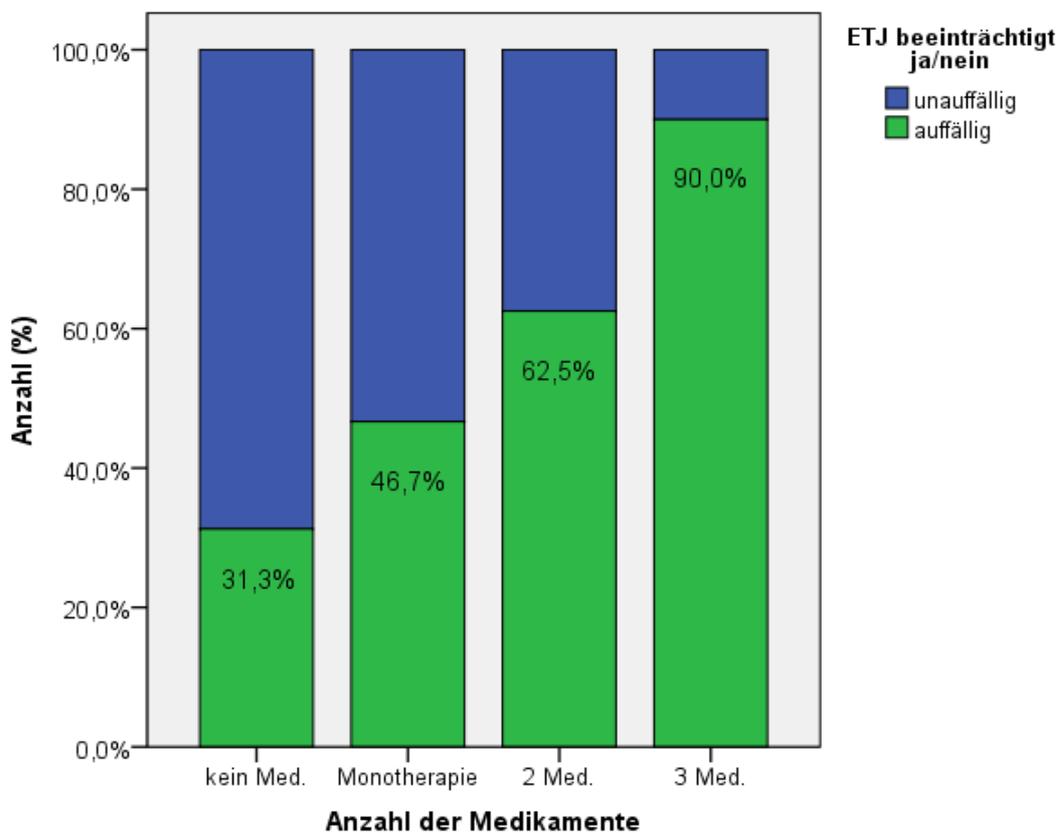


Abbildung 3: Übersicht über die prozentuale Verteilung der EpiTrackJunior® Leistungen in den Kategorien unauffällig/auffällig der Patienten aufgeteilt nach der Art der Therapie

ETJ = EpiTrackJunior®

3.2.3 Antiepileptika in Monotherapie

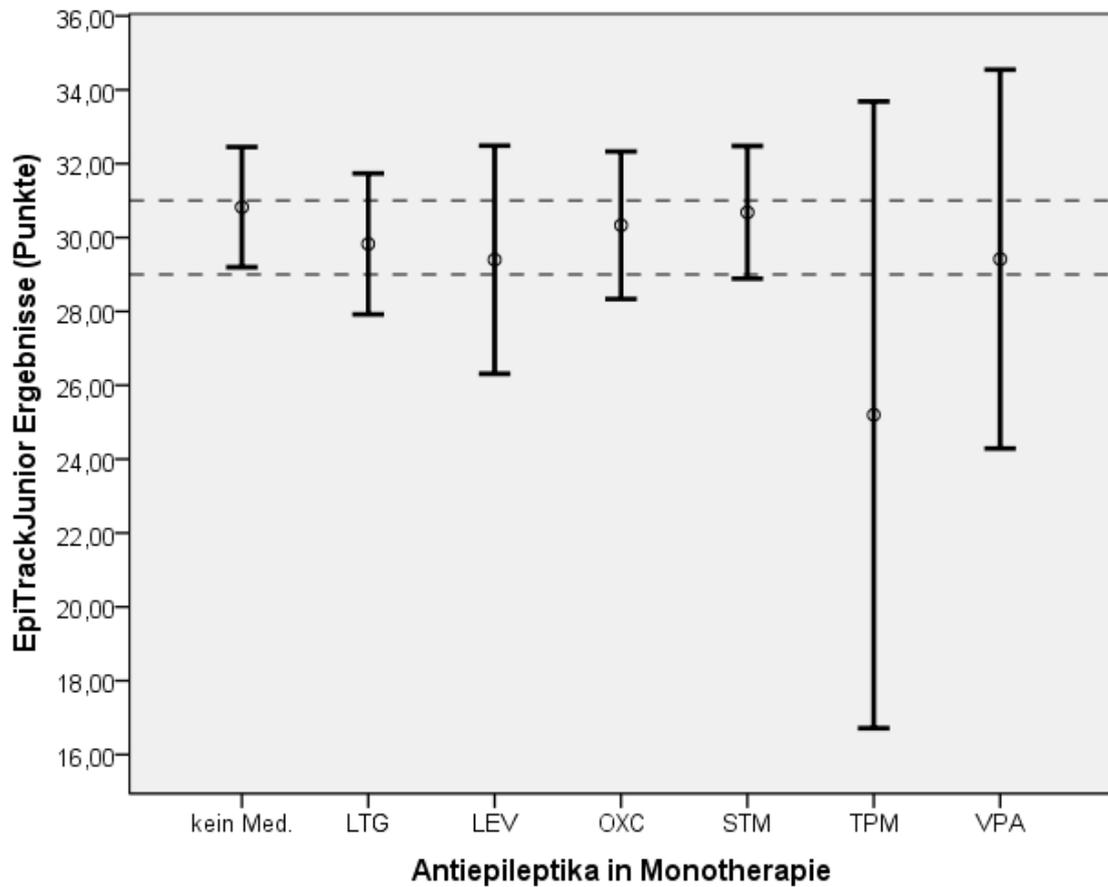


Abbildung 4: Übersicht über die Leistungen im EpiTrackJunior® der Patienten aufgeteilt nach Antiepileptika in Monotherapie

Die Varianzanalyse mit den Patienten ohne medikamentöse Therapie bzw. mit den aufgelisteten Antiepileptika in Monotherapie als unabhängiger Variable zeigt wider Erwarten keine signifikanten Gruppenunterschiede ($F(7,138)=1,12$, $p=0,351$).

	N	Mittelwert	SD	Kontraste
Kein Med.	17	30,82	3,17	Kein Med. > TPM
LTG	29	29,83	5,02	LTG > TPM
LEV	15	29,40	5,58	LEV > TPM
OXC	12	30,33	3,14	OXC > TPM
STM	22	30,68	4,05	STM > TPM
TPM	5	25,20	6,83	TPM < kein Med., STM, OXC, LTG, LEV, VPA
VPA	12	29,42	8,07	VPA > TPM

Tabelle 8: Stichprobenumfang, Mittelwerte der EpiTrackJunior® Ergebnisse und Standardabweichung von Patienten, welche in Monotherapie die aufgelisteten Medikamente erhielten bzw. ohne medikamentöse Therapie waren

Bei der sich anschließenden Analyse der Einzelkontraste zeigte sich allerdings, dass Patienten, die das Medikament Topiramamat ($m=25,20$, $SD=6,83$) einnahmen, signifikant schlechter abschnitten als Patienten ohne Medikament ($t(387)=3,30$, $p<0,01$), Patienten mit Sultiam ($t(387)=3,30$, $p<0,01$), Oxcarbazepin ($t(387)=2,88$, $p<0,01$), Lamotrigin ($t(387)=2,85$, $p<0,01$), Levetiracetam ($t(387)=2,43$, $p<0,05$) oder Valproat ($t(387)=2,36$, $p<0,05$). Dieses Ergebnis konnte man in Anbetracht der aktuellen Literatur erwarten.

Die Mittelwerte der restlichen Gruppen untereinander unterschieden sich allerdings nicht signifikant.

Gruppiert man Patienten, deren Medikamente mit stärkeren kognitiven Nebenwirkungen assoziiert sind als andere in eine Gruppe (PHT, PB, CBZ, PRM, ESM, CLB, TPM), zeigt sich, dass 64% (9) gegenüber 44% (40) der Patienten in dieser Gruppe unter Monotherapie und 82% (9) gegenüber 65% (15) der Patienten der Gruppe unter Polytherapie als auffällig galten. Der Fisher's Test wurde hierbei allerdings nicht signifikant.

3.2.4 Anfallskontrolle und Grand-Mal-Anfälle

	sympt./krypt.			idiopath./ben.		
	N	Mittelwerte	SD	N	Mittelwerte	SD
anfallsfrei	44	28,66	6,25	45	30,27	4,10
Anfälle	34	28,59	4,32	19	30,84	3,85
Gesamt	78	28,63	5,46	64	30,44	4,01
GM nein	59	29,19	4,82	52	30,54	4,29
GM ja	20	26,95	6,80	15	30,33	2,38
Gesamt	79	28,62	5,43	67	30,49	3,92

Tabelle 9: Stichprobenumfang, Mittelwerte der EpiTrackJunior® Ergebnisse und Standardabweichung für die Gruppe der sympt./krypt. Epilepsien sowie der idiopath./ben. Epilepsien in Abhängigkeit von der Anfallskontrolle und Grand-Mal-Anfällen

Anfallssituation

Diese Untersuchung mittels einfaktorieller Varianzanalyse wurde getrennt für die Gruppe der symptomatischen bzw. kryptogenen und die Gruppe der idiopathischen bzw. benignen Epilepsien durchgeführt. Entgegen einigen Hinweisen aus der Literatur, ergab sie keine signifikanten Leistungsunterschiede zwischen den anfallsfreien Patienten ($m=28,66$ bzw. $30,27$) und der Patienten mit aktiver Epilepsie ($m=28,59$ bzw. $30,84$). Dieses galt sowohl für die Gruppe der symptomatischen bzw. kryptogenen Epilepsien ($F(1,76)=0,003$, $p=0,955$) als auch für die Gruppe der idiopathischen bzw. benignen Epilepsien ($F(1,62)=0,27$, $p=0,604$). Bei insgesamt 13 Patienten konnte bezüglich der Anfallssituation keine Aussage getroffen werden, sie wurden aus der Berechnung ausgeschlossen.

Grand-Mal-Anfälle

Auch hier erfolgte die einfaktorielle Varianzanalyse getrennt für die oben genannten, nach der Ätiologie eingeteilten Gruppen. Ein signifikanter Unterschied in den EpiTrackJunior® Ergebnissen zwischen Patienten mit und ohne Grand-Mal-Anfällen ließ sich in keiner der beiden Gruppen feststellen (Sympt./krypt.: $F(1,77)=2,58$, $p=0,112$; idiopath./ben.: $F(1,65)=0,03$, $p=0,860$). In der Gruppe der symptomatischen bzw. kryptogenen Epilepsien zeigte sich jedoch als Trend, wie man es aufgrund der Literatur annehmen könnte, dass Patienten mit Grand-Mal-Anfällen ($m=26,95$, $SD=6,80$) schlechter abschnitten als Patienten ohne Grand-Mal-Anfälle ($m=29,19$, $SD=4,82$), $t(77)=1,60$, $p=0,112$. Bei 9 Patienten fanden sich keine Hinweise bezüglich der Grand-Mal-Anfälle. Sie wurden aus der Berechnung ausgeschlossen.

3.3 Einfluss nicht-epilepsieassoziierter Variablen auf die Testleistung

Der Einfluss nicht-klinischer Variablen auf die Testleistung wurde anhand der kategorisierten Leistungen (Chi-Quadrat) berechnet.

3.3.1 Extraschulische Förderungsmaßnahmen

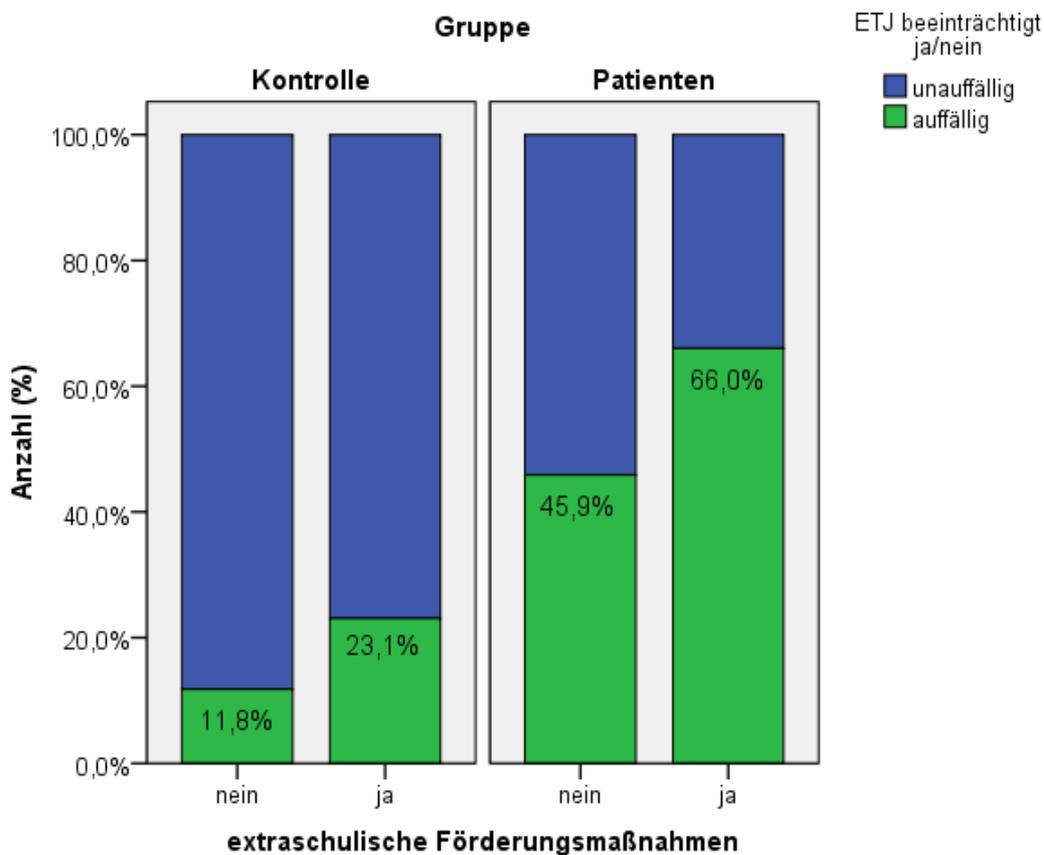


Abbildung 5: Übersicht über die prozentuale Verteilung der EpiTrackJunior® Leistungen in den Kategorien unauffällig/auffällig der Kontrolle und der Patienten mit oder ohne extraschulische Förderungsmaßnahmen
ETJ = EpiTrackJunior®

				unauffällig	auffällig	Gesamt
Ko.	Förderung	nein	Anzahl	187	25	212
			% innerhalb Förd.	88,2%	11,8%	100,0%
		ja	Anzahl	50	15	65
			% innerhalb Förd.	76,9%	23,1%	100,0%
	Gesamt		Anzahl	237	40	277
			% innerhalb Förd.	85,6%	14,4%	100,0%
Pat.	Förderung	nein	Anzahl	46	39	85
			% innerhalb Förd.	54,1%	45,9%	100,0%
		ja	Anzahl	18	35	53
			% innerhalb Förd.	34,0%	66,0%	100,0%
	Gesamt		Anzahl	64	74	138
			% innerhalb Förd.	46,4%	53,6%	100,0%

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Probanden und Patienten in den Leistungsbewertungen „unauffällig“ und „auffällig“ in Abhängigkeit von extraschulischen Förderungsmaßnahmen

Die Untersuchung ergab, dass sowohl gesunde Kinder als auch Patienten, die im Verlauf ihres Lebens extraschulische Förderungsmaßnahmen in Anspruch genommen hatten, häufiger auffällig waren (23,1% bzw. 66,0%) als Kinder oder Patienten, die an keinen Förderungsmaßnahmen teilgenommen hatten (11,8% bzw. 45,9%). Dieser Unterschied war sowohl in der Kontrollgruppe (Chi-Quadrat=5,12, $p < 0,05$) als auch bei den Patienten (Chi-Quadrat=5,33, $p < 0,05$) signifikant. Dieser Einfluß war insofern zu erwarten, als dass die Ergebnisse nur alters- und bildungskorrigiert sind und sich somit Faktoren wie z.B. Entwicklungsbehinderungen oder auch spezifische Lernbehinderungen (s.3.3.2) auf die Leistung im Test auswirken. Bei 17 Patienten konnten keine Informationen bezüglich extraschulischer Förderungsmaßnahmen gewonnen werden.

3.3.2 Schwierigkeiten in Mathematik und in Sprache

				unauffällig	auffällig	Gesamt
Ko.	Math.S.	nein	Anzahl	146	26	172
			% innerhalb Math. S.	84,9%	15,1%	100,0%
		ja	Anzahl	16	10	26
			% innerhalb Math. S.	61,5%	38,5%	100,0%
	Gesamt		Anzahl	162	36	198
			% innerhalb Math. S.	81,8%	18,2%	100,0%
Pat.	Math. S.	nein	Anzahl	22	27	49
			% innerhalb Math. S.	44,9%	55,1%	100,0%
		ja	Anzahl	20	26	46
			% innerhalb Math. S.	43,5%	56,5%	100,0%
	Gesamt		Anzahl	42	53	95
			% innerhalb Math. S.	44,2%	55,8%	100,0%
Ko.	Spr. S.	nein	Anzahl	122	26	148
			% innerhalb Spr. S.	82,4%	17,6%	100,0%
		ja	Anzahl	39	10	49
			% innerhalb Spr. S.	79,6%	20,4%	100,0%
	Gesamt		Anzahl	161	36	197
			% innerhalb Spr. S.	81,7%	18,3%	100,0%
Pat.	Spr. S.	nein	Anzahl	30	30	60
			% innerhalb Spr. S.	50,0%	50,0%	100,0%
		ja	Anzahl	13	22	35
			% innerhalb Spr. S.	37,1%	62,9%	100,0%
	Gesamt		Anzahl	43	52	95
			% innerhalb Spr. S.	45,3%	54,7%	100,0%

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Probanden und Patienten in den Leistungsbewertungen „unauffällig“ und „auffällig“ in Abhängigkeit von Schwächen in Mathematik oder Sprache

Schwierigkeiten in Mathematik

Die Analyse für die Kontrollgruppe ergab, dass Kinder mit bekannten Schwierigkeiten in Mathe signifikant häufiger auffällig waren als Kinder ohne Matheschwäche (38,5% versus 15,1%, Chi-Quadrat=8,25, $p<0,01$). 79 Kinder konnten aufgrund fehlender Angaben nicht in die Berechnung eingeschlossen werden.

In der Gruppe der Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen (Chi-Quadrat=0,01, $p=0,889$). Auch hier konnten 60 Patienten aufgrund fehlender Angaben nicht in die Analyse eingeschlossen werden.

Schwierigkeiten in Sprache

Die Leistungen im EpiTrackJunior® von Kindern mit sprachlichen Schwierigkeiten und Kindern ohne sprachliche Schwierigkeiten unterschieden sich weder in der Kontrollgruppe (Chi-Quadrat=0,19, $p=0,656$) noch im Patientenkollektiv (Chi-Quadrat=1,47, $p=0,225$) signifikant.

3.4 Lineare Regressionsanalyse

Im folgenden Abschnitt wurde mit Hilfe der linearen Regressionsanalyse das Ausmaß eines eventuell bestehenden Zusammenhangs zwischen einzelnen unabhängigen und abhängigen Variablen ermittelt, so dass Aussagen darüber möglich wurden, inwieweit sich eine abhängige Variable aus den Werten unabhängiger Variablen vorhersagen lässt. Es wurde hierbei schrittweise rückwärts vorgegangen, indem zunächst 12 Variablen zugrunde gelegt und mit jedem Schritt jeweils die Variable mit dem kleinsten partiellen Korrelationskoeffizienten ausgeschlossen wurde. Das Patientenkollektiv wurde hierbei zuvor hinsichtlich ihrer Ätiologie in eine Gruppe von Patienten mit symptomatischer bzw. kryptogener Epilepsie und eine Gruppe von Patienten mit idiopathischer bzw. benigner Epilepsie aufgeteilt, um einen differenzierteren Einblick zu gewinnen.

Die abhängigen Variablen stellten die in den 6 Untertests ermittelten Leistungen (in Punkten) sowie das bereits alterskorrigierte EpiTrackJunior® Gesamtergebnis dar.

Als Prädiktoren wurden die unabhängigen Variablen „Beginn der Epilepsie“, „Alter“, „Anfallssituation“, „GM-Anfälle“, „pathologisches MRT“, „Anzahl der Medikamente“, „LTG“, „LEV“, „OXC“, „STM“, „TPM“ und „VPA“ herangezogen. Die Variablen „Anfallssituation“, „GM-Anfälle“, „pathologisches MRT“, „LTG“, „LEV“, „OXC“, „STM“, „TPM“ und „VPA“ lagen nominalskaliert dichotom vor, während die Variablen „Beginn der Epilepsie“ und „Alter“ intervallskaliert und die Variable „Anzahl der Medikamente“ ordinalskaliert war.

	sympt./krypt.			idiopath./ben.		
	R2 (%)	F-Wert	T-Wert	R2 (%)	F-Wert	T-Wert
1.UT	39,8	6,696***	AED -4,548*** LEV 3,980*** Alter 3,757*** OXC 3,029** STM 2,747** Beginn 2,173* LTG 2,167*	46,8	28,148***	Alter 8,856*** Beginn 1,914
2.UT	14,0	4,057**	Alter 2,586* GM -2,160* AED -1,917	28,1	12,537***	Alter 4,938*** LEV -1,721
3.UT	16,0	7,225***	Beginn 3,624*** GM -1,813	34,5	6,414***	Alter 4,718*** STM 2,810** VPA 2,498* LTG 2,104* AED -2,093*
4.UT	15,1	3,281*	Beginn 2,080* TPM -1,813 VPA -1,758 STM -1,742	25,9	11,161***	Alter 4,522*** TPM -2,117*
5.UT	14,4	6,392**	TPM -2,881** Alter 2,031*	40,6	21,877***	Alter 5,388*** STM -1,802
6.UT	8,7	3,610*	Beginn 2,085* GM -2,059*	12,3	4,500*	LEV 2,065* Beginn 1,827
ETJ	15,6	3,429**	AED -2,510* LEV 2,337* OXC 2,189* Beginn 1,913	/	/	/

Tabelle 12: Lineare Regressionsanalyse

*** $p < 0,001$

** $p < 0,01$

* $p < 0,05$

UT = Untertest

ETJ = EpiTrackJunior® Gesamtergebnis

	LTG		LEV		VPA		OXC		TPM		STM	
	s/k	i/b										
1.UT	↑		↑↑↑				↑↑				↑↑	
2.UT				(↓)								
3.UT		↑				↑						↑↑
4.UT					(↓)				(↓)	↓	(↓)	
5.UT									↓↓			(↓)
6.UT				↑								
ETJ			↑				↑					

Tabelle 13: Darstellung der Auswirkungen einzelner AED auf die verschiedenen Untertestergebnisse bzw. das EpiTrackJunior® Endergebnis (lineare Regressionsanalyse)

↓: negative Effekte

↑↑↑/↓↓↓ $p < 0,001$

↑↑/↓↓ $p < 0,01$

↑/↓ $p < 0,05$

(↑)/(↓) $p > 0,05$

↑: positive Effekte

ETJ = EpiTrackJunior® Gesamtergebnis

UT = Untertest

s/k = symptomatisch / kryptogen

i/b = idiopathisch / benigne

	Alter		Beginn		AED		GM	
	s/k	i/b	s/k	i/b	s/k	i/b	s/k	i/b
1.UT	↑↑↑	↑↑↑	↑	(↑)	↓↓↓			
2.UT	↑	↑↑↑			(↓)		↓	
3.UT		↑↑↑	↑↑↑			↓	(↓)	
4.UT		↑↑↑	↑					
5.UT	↑	↑↑↑						
6.UT			↑	(↑)			↓	
ETJ			(↑)		↓			

Tabelle 14: Darstellung der Auswirkungen verschiedener Parameter auf die verschiedenen Untertestergebnisse bzw. das EpiTrackJunior® Endergebnis (lineare Regressionsanalyse)

↓: negative Effekte

↑↑↑/↓↓↓ $p < 0,001$

↑↑/↓↓ $p < 0,01$

↑/↓ $p < 0,05$

(↑)/(↓) $p > 0,05$

↑: positive Effekte

ETJ = EpiTrackJunior® Gesamtergebnis

UT = Untertest

s/k = symptomatisch / kryptogen

i/b = idiopathisch / benigne

Im Regressionsmodell zum 1. Untertest (UT) in der Gruppe der symptomatischen bzw. kryptogenen Epilepsien lieferten die unabhängigen Variablen „Anzahl der Medikamente“, „Alter“ und „LEV“ höchst signifikante Beiträge, und zwar derart, dass eine sinkende Anzahl der eingenommenen Medikamente, steigendes Alter und der Einsatz von LEV signifikant häufiger zu einem höherem Ergebnis führte. Desweiteren wurde das Ergebnis des 1. UT signifikant durch den Einsatz von „OXC“, „STM“ und „LTG“ vorhergesagt. Ihre Anwendung beeinflusste das Ergebnis positiv. Einen weiteren signifikanten Beitrag lieferte auch die Variable „Beginn der Epilepsie“. Hier zeigte sich ein positiver Zusammenhang: je später der Beginn, desto besser das Ergebnis im 1. UT. Das Modellklärte insgesamt 39,8% der Varianz auf ($F=6,696$, $p<0,001$).

In der Gruppe der idiopathischen bzw. benignen Epilepsien wies allein das „Alter“ des Patienten ein höchst signifikantes Ergebnis aus. Ein höheres Alter ging mit einem höheren Ergebnis im 1. UT einher. Ein weiterer Prädiktor war die Variable „Beginn der Erkrankung“, wobei ein späterer Erkrankungsbeginn zu einem höherem Ergebnis führte. Diese Variable sagte die abhängige Variable allerdings lediglich als Trend voraus.

Das Ergebnis des 2.UT für die Gruppe der symptomatischen bzw. kryptogenen Epilepsien wurde signifikant durch die Prädiktoren „Alter“ und „GM-Anfälle“ vorhergesagt. Während zwischen dem Alter und Ergebnis des 2. UT ein positiver Zusammenhang vorlag, wirkte sich das Vorhandensein von GM-Anfällen negativ auf das Ergebnis aus. Ein letzter Prädiktor des Ergebnisses im 2. UT war die „Anzahl der Medikamente“. Hierbei führte der Einsatz einer steigenden Anzahl von Medikamenten zu einem niedrigeren Ergebnis, allerdings sagte dieser Prädiktor die abhängige Variable nur als Trend voraus.

In der Gruppe der idiopathischen bzw. benignen Epilepsien wurde das Ergebnis im 2. UT am stärksten durch die Variable „Alter“ vorhergesagt. Der Zusammenhang hier war positiv. Als zweiter Prädiktor lieferte die Variable „LEV“ einen Beitrag. Sein Einsatz beeinflusste das Ergebnis tendenziell eher negativ.

Für das Ergebnis im 3. UT in der Gruppe der symptomatischen bzw. kryptogenen

Epilepsien wies sich die Variable „Beginn der Epilepsie“ als höchst signifikante Determinante aus. Patienten mit einem späteren Beginn zeigten hier ein höheres Ergebnis. Eine weitere unabhängige Variable, die Variable der „GM-Anfälle“, sagte das Ergebnis des 3. UT nur als Trend voraus, wobei das Vorkommen von GM-Anfällen tendenziell zu niedrigeren Ergebnissen führte.

In der Gruppe der idiopathischen bzw. benignen Epilepsien lieferten insgesamt fünf Variablen signifikante Beiträge. Es waren dies die Variablen „Alter“, „STM“, „VPA“, „LTG“ und „Anzahl der Medikamente“, wobei der Beitrag der Variablen „Alter“ sogar höchst signifikant ausfiel. Wie schon in den Untertests zuvor erzielten die Patienten mit steigendem Alter höhere Ergebnisse. Der Einsatz der Medikamente STM, VPA und LTG erzielte positive Effekte, eine steigende Anzahl von Medikamenten wirkte sich unvorteilhaft aus.

Einen signifikanten Beitrag bezüglich des Ergebnisses des 4. UT lieferte in der Gruppe der symptomatischen bzw. kryptogenen Epilepsien die Variable „Beginn der Erkrankung“. Auch hier zeigte sich, wie schon zuvor, ein positiver Zusammenhang. Weitere drei Prädiktoren waren die Variablen „TPM“, „VPA“ und „STM“. Patienten, die diese Medikamente einnahmen, zeigten sich in der Regression, wenn auch nur als Trend, eher negativ beeinflusst.

Bei den Patienten mit idiopathischer bzw. kryptogener Epilepsie wurde das Ergebnis des 4. UT höchst signifikant durch die Variable „Alter“ vorhergesagt. Auch bezüglich des 4. UT ging ein höheres Alter mit einem höherem Ergebnis einher. Ein zweiter Prädiktor war die Variable „TPM“. Hier ließ sich ein negativer Zusammenhang erkennen.

Das Ergebnis des 5. UT in der Gruppe der symptomatischen bzw. kryptogenen Epilepsien wurde am stärksten durch die Variable „TPM“ vorhergesagt. Hierbei ging sein Einsatz gehäuft mit einem niedrigeren Ergebnis einher. Einen weiteren signifikanten Beitrag lieferte der Prädiktor „Alter“. Hier lag ein positiver Zusammenhang vor.

In der Gruppe der idiopathischen bzw. benignen Epilepsien zeigte sich wieder die

Variable „Alter“ als höchst signifikante Determinante bezüglich des Ergebnisses des 5. UT. Unverändert zu den Regressionsanalysen der vorherigen Untertests war der Zusammenhang auch hier positiv. Einen weiteren Prädiktor stellte die Variable „STM“ dar. Der Einsatz von STM lieferte hier ein eher niedrigeres Ergebnis im 5. UT, allerdings sagte er als Prädiktor die abhängige Variable nur als Trend voraus.

Zum Ergebnis des 6. UT lieferten bei den Patienten mit symptomatischer bzw. kryptogener Epilepsie zwei Variablen einen signifikanten Beitrag. Es waren dies die Variablen „Beginn der Erkrankung“ und „GM-Anfälle“. Ein höheres Ergebnis wurde durch einen späteren Beginn der Erkrankung vorhergesagt, ein niedrigeres Ergebnis durch das Vorkommen von GM-Anfällen.

In der Gruppe der idiopathischen bzw. benignen Epilepsien wurde das Ergebnis des 6. UT signifikant durch die Variable „LEV“ vorhergesagt. Die Einnahmen von LEV ging mit höheren Ergebnissen einher. Ein zweiter Prädiktor war die Variable „Beginn der Erkrankung“. Der Zusammenhang war allerdings lediglich als Trend, ein positiver.

Für das Gesamtergebnis des EpiTrackJuniors® wiesen die Variablen „Anzahl der Medikamente“, „LEV“ und „OXC“ ein signifikantes Ergebnis aus. Die Einnahme von LEV und OXC ging gehäuft mit einem eher höherem Gesamtergebnis, der Einsatz von mehreren Medikamenten gehäuft mit einem eher niedrigeren Gesamtergebnis einher. Die Variable „Beginn der Erkrankung“ sagte die abhängige Variable nur als Trend vorher. Hier führte ein eher späterer Beginn tendenziell zu einem eher höheren Gesamtergebnis. Das Modellklärte insgesamt 15,6% der Varianz auf ($F=3,429$, $p<0,01$).

Im Regressionsmodell wurde das Gesamtergebnis des EpiTrackJuniors® in der Gruppe der idiopathischen bzw. benignen Epilepsien durch keine der unabhängigen Variablen vorhergesagt. Die Effekte der verschiedenen unabhängigen Variablen in den einzelnen Untertests hoben sich gegenseitig auf.

3.5 Überprüfung der externen Validität

Leistungsfähigkeit (LF)		Bewertungsscore (BS)		Gesamt
		unauffällig	auffällig	
eher gut	Anzahl	149	27	176
	% innerhalb von LF	84,7%	15,3%	100,0%
	% innerhalb von BS	50,0%	23,9%	42,8%
mittel	Anzahl	144	67	211
	% innerhalb von LF	68,2%	31,8%	100,0%
	% innerhalb von BS	48,3%	59,3%	51,3%
eher schlecht	Anzahl	5	19	24
	% innerhalb von LF	20,8%	79,2%	100,0%
	% innerhalb von BS	1,7%	16,8%	5,8%
Gesamt	Anzahl	298	113	411
	% innerhalb von LF	72,5%	27,5%	100,0%
	% innerhalb von BS	100,0%	100,0%	100,0%

Tabelle 15: EpiTrackJunior® und elterliche Einschätzung der Leistungen ihrer Kinder (gesunde Probanden und Patienten)

Kinder, deren Leistungen von ihren Eltern als „eher gut“ eingeschätzt wurden, erzielten im EpiTrackJunior® zu 84,7% ein unauffälliges Ergebnis. Analog bewertete der Test 79,2% der Kinder, deren Leistungsfähigkeit von ihren Eltern als „eher schlecht“ eingestuft wurden, als auffällig. EpiTrackJunior® Ergebnisse von Kindern, deren Leistungen von ihren Eltern weder als gut noch als schlecht beschrieben wurden, waren mit 68,2% in der Kategorie „unauffällig“ und zu 31,8% in der Kategorie „auffällig“ zu finden. Die elterlichen Leistungseinschätzungen ihrer Kinder bzw. die Erwartungen decken sich also gut mit den tatsächlich im EpiTrackJunior® erbrachten Leistungen (Chi-Quadrat=47,10, $p < 0,001$) und lassen auf eine hohe externe Validität des EpiTrackJuniors® schließen.

4. Diskussion

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war es, den speziell für Kinder und Jugendliche mit Epilepsie konzipierten neuropsychologischen Kurztest EpiTrackJunior® hinsichtlich seiner klinischen Validität zu überprüfen.

Hierzu sollte zunächst seine klinische Brauchbarkeit untersucht werden, d.h. der Frage nachgegangen werden, ob mittels der Testparameter und der ermittelten Normwerte Personen mit kognitiven Defiziten erkannt werden bzw. ob der Test es schafft, Leistungsunterschiede zwischen verschiedenen klinischen Gruppen ausreichend abzubilden. Desweiteren sollte überprüft werden, inwieweit nicht-epilepsieassoziierte Faktoren die Testleistung beeinflussen. Außerdem war es von zentraler Bedeutung zu ermitteln, ob und inwieweit sich die Testparameter als geeignet erweisen, die spezifischen Einflüsse einer medikamentösen Therapie abzubilden. Zuletzt erfolgte die Überprüfung der Kriteriumsvalidität anhand eines externen Kriteriums.

Epilepsie geht häufig mit kognitiven Defiziten als multikausalem Geschehen einher (Aldenkamp und Arends, 2004; Elger et al., 2004). Auch in der vorliegenden Studie zeigte die Gruppe der 155 Kinder und Jugendlichen mit Epilepsie signifikant schlechtere Ergebnisse im EpiTrackJunior® als die Gruppe der 277 gesunden Probanden. Der Anteil an auffälligen Patienten im Patientenkollektiv betrug 50,3% im Gegensatz zu den laut Definition vorgeschriebenen 14,4%, welche im Normkollektiv als auffällig gelten durften. Bemerkenswerterweise erzielten von den auffälligen Patienten mehr als die Hälfte (29,0%) Punktwerte ≤ 28 und fielen somit in den Bereich „deutlich beeinträchtigt“. Dieses Ergebnis ist insofern alarmierend, als das Patientenkollektiv aus relativ milden und gut therapierbaren Epilepsien (58,7% anfallsfrei, 78,0% kein Medikament oder Monotherapie) bestand und somit ein höherer Anteil im unauffälligen bis allenfalls grenzwertig beeinträchtigten Bereich vermutet werden konnte. Es gibt wenig vergleichbare Informationen darüber, wie hoch der Anteil an kognitiv beeinträchtigten Individuen im Gesamtkollektiv der Kinder und Jugendlichen mit Epilepsie tatsächlich ist. Einige Studien benutzen Intelligenztests als Grundlage für ihre Einschätzungen, deren Ergebnisse nicht mit dem Grad der kognitiven Beeinträchtigung in Teilleistungsbereichen gleichgesetzt werden sollten, oder sie untersuchen Patienten mit einem anderen

Altersbereich (Camfield und Camfield, 2003; Ellenberg et al., 1984). Desweiteren wurden beim EpiTrackJunior® Patienten mit nicht ausreichenden intellektuellen Fähigkeiten von vornherein ausgeschlossen, so dass im Kollektiv noch nicht einmal versucht wurde, die kognitiven Leistungen in der „Gesamtpopulation“ der kindlichen und jugendlichen Epilepsiepatienten widerzuspiegeln.

Entsprechend der Auffassung, dass die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten sehr eng mit der zugrunde liegenden Ätiologie verknüpft ist (Aldenkamp und Arends, 2004; Bulteau et al., 2000; Nolan et al., 2003), unterschieden sich auch im vorliegenden Kollektiv die vier nach der Epilepsieart eingeteilten Gruppen. Dabei erzielten die Kinder und Jugendlichen mit symptomatischer Epilepsie durchschnittlich die schlechtesten Ergebnisse mit deutlichem Unterschied zu den Patienten mit idiopathischer oder benigner Epilepsie. Kinder und Jugendliche mit kryptogener Epilepsie, bei denen also (noch) keine strukturelle Hirnläsion gefunden wurde, diese aber vermutet wird, zeigten Leistungen, die sich erwartungsgemäß zwischen den genannten Gruppen einordnen ließen. Ähnliche Ergebnisse erhielten auch Berg et al. (2004), Berg et al. (2008) und Nolan et al. (2003) in ihren Studien.

Der Schwerpunkt der Epilepsiebehandlung liegt im Bereich der pharmakologischen Therapie, die in ca. 70% der Fälle erfolgreich ist (Schmidt und Elger, 2004). Sowohl der Erfolg als auch das Ausmaß der Nebenwirkungen der Therapie sind eng verknüpft mit der Anzahl der verabreichten Medikamente, ihrer Dosis, der Blutserumkonzentration und mit der eingesetzten Substanz selbst. Im Allgemeinen wird angenommen, dass eine Polytherapie, eine höhere Dosierung und hohe Blutserumkonzentration der Medikamente zu schlechteren kognitiven Leistungen führt (Bulteau et al., 2000; Kwan und Brodie, 2001; Ortinsky und Meador, 2004). Da die Datenlage der vorliegenden Studie zur genauen Dosierung und zum Serumspiegel der Medikamente zu lückenhaft war, konnten diesbezüglich leider keine verwertbaren Analysen durchgeführt werden. Bei der Untersuchung der Leistungen in Abhängigkeit von der Therapieart, zeigten sich in der vorliegenden Studie signifikante Unterschiede. Eine steigende Anzahl an eingenommenen Medikamente führte wie erwartet zu schlechteren Leistungen. Hierbei war besonders eindrücklich der wachsende Anteil an auffälligen Patienten mit steigender Anzahl der Medikamente. Machten die Patienten mit Punktwerten ≤ 30 in der Gruppe

ohne medikamentöse Therapie noch einen Anteil von 31% oder mit Monotherapie einen Anteil von 46% aus, stieg dieser Anteil in der Gruppe mit zwei Medikamenten auf 63% an und stellte in der Gruppe mit drei Medikamenten sogar einen Anteil von 90% dar. Betrachtet man nicht die kategoriellen Leistungen, sondern die Ergebnisse in Punkten, so schnitt die Therapie mit drei Medikamenten signifikant schlechter ab als alle anderen Behandlungsformen, während die Unterschiede zwischen den anderen Therapiearten keine Signifikanz erreichten. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Stichprobengrößen zum Teil sehr klein waren (z.B. 10 Patienten mit drei Medikamenten). Desweiteren wurde die Bewertung ohne Betrachtung weiterer einflussnehmender, im Rahmen eines multikausalen Modells auftretender Faktoren (z.B. Ätiologie der Erkrankung, Dosierung der Medikamente, Anfallssituation) vorgenommen, ein eindeutiges Zurückführen auf die Therapieart als einzigen Faktor ist demnach nicht sinnvoll. Wider Erwarten erzielte die Gruppe mit zwei Medikamenten im Durchschnitt bessere Punktwerte als die Gruppe mit Monotherapie. Der Unterschied ist allerdings nur minimal. Dieser Effekt ist wahrscheinlich durch die recht unterschiedlichen Stichprobengrößen bedingt. Um repräsentativere Ergebnisse zu erhalten, sollte der Test anhand eines größeren Kollektivs durchgeführt werden und die einzelnen klinischen Gruppen möglichst gleich groß gehalten werden. Ansonsten zeigte sich, dass der Test Unterschiede zwischen diesen klinischen Gruppen abbildet.

Im vorliegenden Patientenkollektiv kamen insgesamt 14 verschiedene Antiepileptika zum Einsatz, welche in Monotherapie und/oder in Kombinationstherapie sowie in Abhängigkeit der Epilepsieart verabreicht wurden. Beim Vergleich der Leistungen mittels einfaktorieller Varianzanalyse von Patienten, die in Monotherapie mit einem der sechs am häufigsten in Monotherapie verabreichten Antiepileptika behandelt wurden (Patienten pro Gruppe ≥ 5), zeigten sich zunächst keine signifikanten Unterschiede. In einer nachfolgenden Analyse der Kontraste stach jedoch Topiramate, obwohl nur fünfmal vertreten, signifikant mit den schlechtesten Leistungen hervor. TPM als Medikament der neuen Generation ist auch in anderen Studien häufig mit negativen Auswirkungen auf die Kognition beschrieben worden (Gomer et al., 2007; Kockelmann, Elger und Helmstaedter, 2004). Die erhofften Unterschiede (s. dazu auch Tabelle 1) zwischen den einzelnen Medikamenten blieben in der vorliegenden Studie weitestgehend aus.

An dieser Stelle sei erwähnt, dass Studien an Kindern mit Epilepsie ein schwieriges Forschungsgebiet darstellen. Das liegt zum einen daran, dass in der Kindheit ein sehr großes und heterogenes Spektrum an Epilepsien vorkommt und es somit äußerst schwierig ist, adäquate Stichprobengrößen mit einigermaßen homogenen Erkrankungen zu erreichen. Andererseits sind Kindheit und Adoleszenz von Phasen extremer Entwicklung gekennzeichnet, so dass streng genommen z.B. nur Kinder mit Kindern aus einem sehr begrenzten Altersbereich verglichen werden können oder wiederholte Testungen zeitlich nicht zu weit auseinander liegen dürfen. Die bisherig zum Thema der Nebenwirkungen einer antikonvulsiven Therapie speziell bei Kindern durchgeführten Untersuchungen sind rar gesät, zudem häufig methodisch unzulänglich und liefern oftmals unterschiedliche, bisweilen widersprüchliche Ergebnisse (Loring und Meador, 2004). In der vorliegenden Arbeit sind die ausbleibenden Leistungsunterschiede wahrscheinlich durch die geringen Stichprobengrößen und die Bewertung der Kinder als einheitliche Gruppe ohne Berücksichtigung der verschiedenen Epilepsiearten bedingt. Vergleich man Patienten mit Medikamenten, die mit eher negativen kognitiven Auswirkungen assoziiert sind als Gruppe mit einer Gruppe von Patienten mit eher positiv beeinflussenden Medikamenten, so zeigte sich entsprechend der Erwartung eine höhere Rate (um 20%) an auffälligen Patienten in der zuerst genannten Gruppe.

In der Regressionsanalyse, die getrennt für die Gruppen symptomatische/kryptogene Epilepsien und idiopathische/benigne Epilepsien durchgeführt wurde, konnten mehrere Medikamente als Prädiktoren für die Leistungen in den einzelnen Untertests und im EpiTrackJunior® Endergebnis aufgedeckt werden (s. Tabelle 12). In der Gruppe der symptomatischen/kryptogenen Epilepsien wirkten sich Levetiracetam, Lamotrigin, Oxcarbazepin und Sultiam eher positiv auf die Leistungen aus, in der anderen Gruppe beeinflussten Levetiracetam, Lamotrigin, Valproat und Sultiam die Leistungen vornehmlich positiv. Topiramamat ging in beiden Gruppen mit schlechteren Leistungen überein. Diese Ergebnisse bezüglich der einzelnen Antiepileptika befinden sich also weitestgehend in Übereinstimmung mit den Trends, die in verschiedenen Übersichtsarbeiten über die kognitiven Nebenwirkungen einer pharmakologischen Epilepsiebehandlung, leider teilweise nur auf Erwachsene bezogen, beschrieben werden (Aldenkamp et al., 2003; Bourgeois, 2004; Drane und Meador, 2002; Kwan und

Brodie, 2001; Lagae, 2006; Loring und Meador, 2004; Loring et al., 2007; Ortinsky und Meador, 2004).

In der Regressionsanalyse wurden neben den verschiedenen Antiepileptika auch noch andere Variablen als Prädiktoren für die Testleistung auffällig. Neben der Variable „Anzahl der Medikamente“, welche negativ mit dem Testergebnis korrelierte und deren Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit auch schon in Kapitel 3.2.2. dargestellt wurde, waren dies die Variablen „Beginn der Erkrankung“, „Alter“ „Grand-Mal-Anfälle“. Ihr Einfluss zeigte sich allerdings lediglich in den Untertests und mit unterschiedlicher Signifikanz. Das Alter wurde in die Analyse mit einbezogen, weil nur das Endergebnis, nicht aber die einzelnen Subtests alterskorrigiert sind. Neben der Verbesserung der Leistungen mit zunehmendem Alter, war vor allem in der Gruppe der symptomatischen/kryptogenen Epilepsien eine bessere Leistung mit einem späteren Beginn der Erkrankung und einem Anfallsleiden ohne Grand-Mal-Anfälle korreliert.

Im untersuchten Patientenkollektiv waren mehr als die Hälfte der Kinder und Jugendlichen anfallsfrei (58,7%). Die Auswirkungen von persistierenden Anfällen auf die kognitive Leistungsfähigkeit wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Aus tierexperimentellen Studien ist bekannt, dass rezidivierende Anfälle zu strukturellen Veränderungen bis hin zum Neuronenverlust im Gehirn führen können (Ben-Ari, 2001). Der Zusammenhang ist aber bis heute noch weitgehend ungeklärt. Während in einigen Studien z.B. eine erhöhte Anfallsfrequenz und hier v.a. die täglichen Anfälle zu kognitiven Veränderungen führen (Nolan et al., 2003), machen andere die Auswirkungen abhängig von der Anfallsart. Hierbei werden zumeist die sekundär generalisiert tonisch-klonischen Anfälle verantwortlich gemacht (Prevey et al., 1998). Bei all diesen Betrachtungen sollte allerdings immer auch bedacht werden, dass eine Konfundierung mit den kognitiven Auswirkungen anderer Epilepsiefaktoren, v.a. der Grunderkrankung möglich ist.

In der vorliegenden Studie wurden anfallsfreie bzw. nicht-anfallsfreie Patienten und Patienten mit bzw. ohne Grand-Mal-Anfällen mittels einfaktorieller Varianzanalyse hinsichtlich der Unterschiede in den erbrachten EpiTrackJunior® Leistungen untersucht. Die Anfallskontrolle machte weder in der Gruppe der symptomatischen/kryptogenen Epilepsien noch in der Gruppe der idiopathischen/benigen Epilepsien einen

signifikanten Unterschied. Ebenso wenig führte der Vergleich der Leistungen von Patienten mit oder ohne Grand-Mal-Anfälle zu signifikanten Unterschieden. Allerdings konnte in der Gruppe der symptomatischen/kryptogenen Epilepsien ein Trend hin zu schlechteren Leistungen bei Patienten mit Grand-Mal-Anfällen beobachtet werden. Obwohl die zumindest in der Regression für einzelne Untertests signifikant gewordene Variable „Grand-Mal-Anfälle“ in der ANOVA nicht bestätigt werden konnte, kann ein zusätzlicher Effekt in der Testleistung nicht ausgeschlossen werden. Bei der Betrachtung wurde allerdings weder die Anfallsfrequenz einbezogen noch erfolgte eine genauere Differenzierung entsprechend der Ätiologie.

Da der Test nur alters- und bildungskorrigiert wurde, konnte neben dem Einfluss von klinischen Variablen auch ein Einfluss von nicht-epilepsieassoziierten Variablen vermutet werden. Hierzu wurden die gesunden Probanden und die Patienten jeweils in Gruppen mit und ohne extraschulische Förderungsmaßnahmen und in Gruppen mit und ohne Schwierigkeiten in Mathematik bzw. Sprache eingeteilt. Es zeigte sich, dass Probanden und Patienten mit Förderung signifikant schlechtere Leistungen als Probanden und Patienten ohne Förderung erzielten. Die Förderungsmaßnahmen wurden also hauptsächlich von denjenigen Kindern und Jugendlichen in Anspruch genommen, die diese zusätzliche Hilfe auch wirklich benötigten. Insofern kann dieses Ergebnis als Indiz einer externen Validität angesehen werden. Bei der Untersuchung von Schwierigkeiten in Mathematik oder in Sprache führte lediglich das Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von Matheschwierigkeiten und das auch nur in der Kontrollgruppe zu signifikanten Unterschieden in den EpiTrackJunior® Leistungen. Bei den Patienten fielen sie als zusätzlich auf das Testergebnis einflussnehmende Variablen weg.

Eine gute externe Validität wurde durch die hohe Korrelation der elterlichen Einschätzung der Leistungsfähigkeit ihrer Kinder und der tatsächlich im Test erbrachten Leistungen bestätigt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich das Verfahren sensitiv gegenüber den verschiedenen Epilepsiefaktoren / Antiepileptika zeigt; die Testleistung bildet die Ätiologie der Erkrankung ab, unterscheidet entsprechend der Vorhersage idiopathische von symptomatischen / kryptogenen Epilepsien und zeigt eine Variation mit der Anzahl der Antiepileptika und dem Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein bestimmter

Substanzen. Die dabei innerhalb der Patientenstichprobe ermittelten Ergebnisse entsprechen tendenziell den zu erwartenden Leistungen.

Ein Argument für eine gute Kriteriumsvalidität des Tests zeigt sich in der hohen Korrelation der elterlichen Einschätzung der Leistungsfähigkeit ihrer Kinder und der tatsächlichen im Test erbrachten Leistungen. Gleichmaßen spiegelt sich auch die Notwendigkeit zusätzlicher außerschulischer Förderungsmaßnahmen in den Leistungen wider, indem schlechtere Leistungen bei (zu irgendeinem Zeitpunkt) geförderten Kindern verzeichnet wurden. Die durch den EpiTrackJunior® getesteten Funktionen zeigen also eine deutliche Alltagsrelevanz.

Die konvergente Validität in Bezug auf Exekutivfunktionen konnte kürzlich von Fritz et al. (2010) bestätigt werden.

Demnach scheint der EpiTrackJunior® ein vielversprechender Test für die Überwachung exekutiver Funktionen bei Kindern und Jugendlichen mit Epilepsie zu sein. Ein schlechtes Testergebnis kann bei vorliegendem Verdacht seitens des Patienten oder des Behandelnden Hinweise auf unvorteilhafte Effekte einer medikamentösen Therapie geben, obgleich er diese bei einmaliger Anwendung nicht beweisen kann. Hierzu ist die wiederholte Anwendung nach entsprechender Intervention (Dosisreduktion, Absetzen, Austauschen etc. des Medikamentes) erforderlich.

Obwohl dieses im vorliegenden Patientenkollektiv nicht angezeigt wurde, können jedoch auch zusätzliche Effekte auf die Leistung, z.B. ausgehend von Anfällen, nicht ausgeschlossen werden.

Die nicht in allen Vergleichen mit der nötigen Signifikanz auftretenden Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen können zum Teil auf eine insgesamt zu geringe Stichprobengröße zurückgeführt werden. Eine genauere Untersuchung sollte deshalb anhand eines größeren Patientenkollektivs durchgeführt werden. Ebenso ist noch zu untersuchen, ob der Test, wie bei Erwachsenen gezeigt, sensitiv gegenüber Veränderungen in der Medikation ist. Dieses konnte aufgrund des leider nur querschnittlichen Untersuchungsdesigns nicht ermittelt werden. Bei einer wiederholten Testung sollte darauf geachtet werden, dass die Testtermine zeitlich nicht zu weit auseinander liegen, da ein starker positiver Zusammenhang zwischen Verbesserung der

Leistung und Zunahme des Alters v.a. bei jüngeren Kindern besteht. Der Test überprüft nur Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen und ist zum kurzen und leicht durchführbaren Screening auf Probleme dieser Funktionen gedacht. Er kann und sollte daher keinesfalls eine umfangreiche neuropsychologische Testung ersetzen. Bei Verhaltensauffälligkeiten, Depression oder Motivationsmangel ist seine Verwertbarkeit eingeschränkt.

5. Zusammenfassung

Oberstes Ziel einer medikamentösen antiepileptischen Therapie bei Kindern und Jugendlichen ist es, neben einer zufriedenstellenden Anfallskontrolle zusätzlich den Erhalt der maximalen kognitiven Leistungsfähigkeit sicherzustellen. Im Klinikalltag stellt sich häufig die Frage, ob eine beeinträchtigte Kognition tatsächlich Folge der angewandten Medikation ist bzw. ob ein Patient von einer Veränderung in der Medikation profitiert. Subjektive Berichte des Patienten oder seiner Angehörigen sind hierbei oft nur bedingt verwertbar, so dass hier ein akuter Bedarf an einem leicht durchführbaren und objektiven Verfahren besteht, mit welchem sich gezielt die tatsächlichen Medikamentennebenwirkungen abschätzen lassen. Mit dem EpiTrackJunior® soll ein solches Verfahren eingeführt werden, eine Erwachsenenversion wird bereits seit 2005 erfolgreich eingesetzt. (Lutz und Helmstaedter, 2005). Der Test prüft die Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen, dauert lediglich 10-15 Minuten und wurde speziell für Kinder und Jugendliche im Alter von 6-18 Jahren zum Einsatz parallel zu einer Einführung bzw. Veränderungen der Medikation konzipiert.

Ziel dieser Arbeit war seine klinische Validierung. Zu diesem Zweck wurden 155 Kinder und Jugendliche mit dem EpiTrackJunior® untersucht. Mittels einfaktorieller Varianzanalyse, linearer Regressionsanalyse und Chi-Quadrattests wurden Unterschiede zwischen verschiedenen klinischen und nicht-klinischen Gruppen analysiert, die Testleistung auf mögliche Prädiktoren untersucht und die externe Validität überprüft. Einige der Analysen wurden im direkten Vergleich mit den im Rahmen der Normierung erhobenen Daten von 277 gesunden Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Der Test zeigte die erwarteten Leistungsunterschiede zwischen den einzelnen klinischen und nicht-klinischen Gruppen auf. Er reagierte hierbei auf die Ätiologie, die Anzahl der Medikamente, individuelle Medikamente, die Inanspruchnahme von extraschulischen Förderungsmaßnahmen und zusätzlich bei den symptomatischen/kryptogenen Epilepsien auf den Beginn der Erkrankung und das Vorliegen von Grand-Mal-Anfällen. Die unterschiedlichen Auswirkungen einzelner Antikonvulsiva wurden vom Test

abgebildet und entsprachen den in der Literatur beschriebenen und somit erwarteten Trends. Die hohe Übereinstimmung zwischen der elterlichen Leistungseinschätzung und der tatsächlich von den Kindern erbrachten Leistung deutet auf eine gute externe Validität des EpiTrackJuniors® hin.

Die vorliegenden Daten sprechen dafür, dass der EpiTrackJunior® in der Lage ist, Epilepsiefaktoren sowie unterschiedliche medikamentöse Behandlungsformen differentiell abzubilden.

Es bedarf allerdings weiterer und insbesondere längsschnittlicher Untersuchungen anhand eines größeren Patientenkollektivs, um die einzelnen Einflussfaktoren und hier v.a. die Effekte einzelner Medikamente besser beurteilen zu können.

Ein weiteres wichtiges zukünftiges Ziel wird sein, das Verfahren auf seine Veränderungssensitivität zu überprüfen, um die Möglichkeit einer wiederholten Testung zur Aufdeckung von kognitiven Leistungsveränderungen im Verlauf einer (pharmakologischen) Behandlung zu gewährleisten. Dieses war aufgrund der leider nur querschnittlichen Studie nicht möglich.

6. Literaturverzeichnis

Adab N, Kini U, Vinten J. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575-1583

Aldenkamp AP, de Krom M, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl. 4): 21-29

Aldenkamp AP, Arends J. The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsia* 2004; 45: 54-63

Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, Tortorelli S, De Negri E, Calevo MG, Veneselli E, De Negri M. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 407-412

Ben-Ari Y, Holmes GL. Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurol* 2006; 5: 1055-1063

Berg AT, Smith SN, Frobish D, Longitudinal assessment of adaptive behavior in infants and young children with newly diagnosed epilepsy: influences of etiology, syndrome, and seizure control. *Pediatrics* 2004; 114: 645-650

Berg AT, Smith SN, Frobish D, Levy SR, Testa FM, Beckerman B, Shinnar S. Special education needs of children with newly diagnosed epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 749-753

Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, Kulas J. Global cognitive function in children with epilepsy: A community-based study. *Epilepsia* 2008; 49: 608-614

Bishop DV. Age of onset and outcome in „acquired aphasia with convulsive disorder“ (Landau-Kleffner syndrome). *Dev Med Child Neurol* 1985; 27: 705-712

Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Pospischil D, Govindarajalu S, Dzierko M, Pesditschek S, Mai I, Dikranian K, Olney JW, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 15089-15094

Bourgeois BFD. Determining the effects of antiepileptic drugs on cognitive function in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19(Suppl 1): S15-S24

Bulteau C, Jambaque I, Viguiet D, Kieffer V, Dellatolas G, Dulac O. Epileptic syndromes, cognitive assessment and school placement: a study of 251 children. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 319-327

Camfield C, Camfield P, Smith B, Gordon K, Dooley J. Biologic factors as predictors of social outcome of epilepsy in intellectually normal children: a population-based study. *J Pediatr* 1993; 122: 869-873

Camfield CS, Camfield PR, Gordon K, Wirrell E, Dooley JM. Incidence of epilepsy in childhood and adolescence: a population-based study in Nova Scotia from 1977-1985. *Epilepsia* 1996; 37: 19-23

Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: Clinical features, outcomes, and treatment. *Epilepsia* 2002; 43(Suppl. 3): S27-S32

Camfield P, Camfield C. Nova Scotia pediatric epilepsy study. In: Jallon P, Berg A, Dulac O, Hauser A, eds. *Prognosis of epilepsies*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2003: 113-126

Chapuis F. *Labyrinthtest*. Göttingen: Hogrefe, 1992

Chilosie AM, Pecini C, Cipriani P, Brovedani P, Brizzolara D, Feretti G, Pfanner L, Cioni G. Atypical language lateralization and early linguistic development in children with focal lesions. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 725-730

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399

Cormack F, Cross JH, Isaacs E, Harkness W, Wright I, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. The development of intellectual abilities in pediatric temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 201-204

Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olofsson O, Eeg-Olofsson KE. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 813-818

Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 1994; 264: 1102-1105

Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, Maeder M, Mayor C, Roulet E. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 595-603

Devinsky O, Gershengorn J, Brown E, Perrine K, Vazquez B, Luciano D. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10: 243-246

Dodrill CB. Neuropsychological aspects of epilepsy. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 383-394

Dodrill CB, Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 1): S21-S24

Doose H. *Epilepsien im Kindes- und Jugendalter*. Hamburg: Desitin Arzneimittel GmbH, 1998

Drane DL, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2002; 3: S49-S53

Duran MHC, Guimaraes CA, Medeiros LL, Guerreiro MM. Landau-Kleffner syndrome: Long-term follow-up. *Brain Dev* 2009; 31: 58-63

Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004; 3: 663-672

Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Age at onset of seizures in young children. *Ann Neurol* 1984; 15: 127-134

Elliot IM, Lach L, Smith ML. I just want to be normal: A qualitative study exploring how children and adolescents view the impact of intractable epilepsy on their quality of life. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 664-678

Feuerstein TJ. Antikonvulsiva, Konvulsiva – Pharmakotherapie der Epilepsien. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Hrsg. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München: Urban Fischer Verlag, 2005: 289-299

Fritz N, Baumann M, Schubert M, Hoffmann GF, Pietz J, Reuner G. EpiTrackJunior®: Validierung eines Screeningverfahrens für Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen bei pädiatrischen Patienten mit Absenceepilepsie (abstract). Wiesbaden: Jahrestagung der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2010

Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, Nugent TF3rd, Herman DH, Clasen LS, Toga AW, Rapoport JL, Thompson PM. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101: 8174-8179

Gonzalez LM, Anderson VA, Wood SJ, Mitchell LA, Harvey AS. The localization and lateralization of memory deficits in children with temporal lobe epilepsy. Epilepsia 2007; 48: 124-132

Haut SR, Veliskova J, Moshe SL. Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. Lancet Neurol 2004; 3: 608-617

Helmstaedter C. EpiTrackJunior®: Veränderungssensitives kognitives Screening zur Qualitäts-und Ergebniskontrolle der Epilepsiebehandlung bei Kindern und Jugendlichen. Monheim: UCB GmbH, 2008

Helmstaedter C, Witt JA. The effects of levetiracetam on cognition: A non-interventional surveillance study. Epilepsy Behav 2008; 13: 642-649

Helmstaedter C. Neuropsychologie bei Epilepsie. In: Sturm W, Herrmann M, Münte TF, Hrsg. Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie - Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2009: 687-700

Helmstaedter C, Witt JA. Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: a non-interventional surveillance trial. Epilepsy Behav 2010; 18: 74-80

Henkin Y, Sadeh M, Kivity S, Shabtai E, Kishon-Rabin L, Gadoth N. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. Dev Med Child Neurol 2005; 47: 126-132

Hermann B, Seidenberg M, Bell B, Rutecki P, Sheth R, Ruggles K, Wendt G, O'Leary D, Magnotta V. The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia* 2002; 43: 1062-1071

Hermann B, Jones J, Sheth R, Dow C, Koehn M, Seidenberg M. Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure. *Brain* 2006; 129: 2609-2619

Hommet C, Sauerwein HC, De Toffol B, Lassonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 85-96

Klein B, Levin BE, Duchowny MS, Llabre MM. Cognitive outcome of children with epilepsy and malformations of cortical development. *Neurology* 2000; 55: 230-235

Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Significant improvement in frontal lobe associated neuropsychological functions after withdrawal of topiramate in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 2003; 54:171-178

Kockelmann E, Elger CE, Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 716-721

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

Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanism of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 2001b; 90: 21-34

Lagae L. Cognitive side effects of anti-epileptic drugs: The relevance in childhood epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 235-241

Lehrl S, Fischer B. Kurztest für cerebrale Insuffizienz. Göttingen: Hogrefe, 1997

Levav M, Mirsky AF, Herault J, Xiong L, Amir N, Andermann E. Familial association of neuropsychological traits in patients with generalized and partial seizure disorders. *J Clin Exp Neuropsychol* 2002; 24: 311-326

Lindgren S, Kihlgren M, Melin L, Croona C, Lundberg S, Eeg-Olofsson O. Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 903-910

Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology* 2004; 62: 872-877

Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Neuropsychol Rev* 2007; 17: 413-425

Lutz MT, Helmstaedter C. EpiTrack®: Tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 708-714

Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, Matsumoto K, Yoshida S, Numachi Y, Saito H, Ueno T, Sato M. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain* 2000; 123: 318-330

Meador KJ, Bakder GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW, NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597-1605

Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37(Suppl.6): S4-S11

Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Behav* 2003; 4: S25-S38

Nolan MA, Redoblado MA, Lah S, Sabaz M, Lawson JA, Cunningham AM, Bleasel AF, Bye AME. Intelligence in childhood epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2003; 53: 139-150

Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004; 5: S60-S65

Pascalichio TF, de Araujo Filho GM, da Silva Noffs MH, Lin K, Caboclo L O, Vidal-Dourado M, Ferreira Guilhoto LM, Yacubian EM. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: A controlled study of 50 patients. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 263-267

Pavone P, Bianchini R, Trifiletti RR, Incorpora G, Pavone A, Parano E. Neuropsychological assessment in children with absence epilepsy. *Neurology* 2001; 56: 1047-1051

Praline J, Hommet C, Barthez MA, Brault F, Perrier D, Du Passage G, Lucas B, Bonnard J, Billard C, De Toffol B, Autret A. Outcome at adulthood of the continuous spike-waves during slow sleep and Landau-Kleffner syndromes. *Epilepsia* 2003; 44: 1434-1440

Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, Mattson RH, VA Epilepsy Cooperative Study 264 Group. Complex partial and secondarily generalized seizure patients: cognitive functioning prior to treatment with antiepileptic medication. *Epilepsy Res* 1998; 30: 1-9

Reitan RM. TMT Trail Making Test. Göttingen: Hogrefe, 1979

Robinson RO, Baird G, Robinson G, Simonoff E. Landau-Kleffner syndrome: course and correlates with outcome. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 243-247

Sankar R, Rho JM. Do seizures affect the developing brain? Lessons from the laboratory. *J Child Neurol* 2007; 22: S21-S29

Sayin U, Sutula TP, Stafstrom CE. Seizures in the developing brain cause adverse long-term effects on spatial learning and anxiety. *Epilepsia* 2004; 45: 1539-1548

Schmidt D, Elger CE. *Praktische Epilepsiebehandlung - praxisorientierte Diagnose und Differenzialdiagnose, rationale Therapiestrategien und handlungsorientierte Leitlinien.* Stuttgart: Thieme Verlag, 2002

Scholtes FB, Hendriks MP, Renier WO. Cognitive deterioration and electrical status epilepticus during slow sleep. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 167-173

Seri S, Thai JN, Brazzo D, Pisani F, Cerquiglini A. Neurophysiology of CSWS-associated cognitive dysfunction. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl. 7): S33-S36

Sillanpää M, Javala M, Kaleva O, Shinnar S. Long-Term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998; 338: 1715-1722

Sonmez F, Atakli D, Sari H, Atay T, Arpaci B. Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 329-336

Stafstrom CE, Sutula TP. Models of epilepsy in the developing and adult brain: Implications for neuroprotection. *Epilepsy Behav* 2005; 7: S18-S24

Stiles J. Neural plasticity and cognitive development. *Dev Neuropsychol* 2000; 18: 237-272

Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Meletti S, d'Orsi G, Franca M, Sabetta AR, Riguzzi P, Gardella E, Zaniboni A, Michelucci R. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clin Neurophysiol*

2000; 111(Suppl. 2): S94-S102

Tewes U. Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision 1991(HAWIE-R). Bern: Huber, 1991

Vermeulen J, Kortstee SW, Alpherts WC, Aldenkamp AP. Cognitive performance in learning disabled children with and without epilepsy. *Seizure* 1994; 3:13-21

Vinayan KP, Biji V, Thomas SV. Educational problems with underlying neuropsychological impairment are common in children with Benign Epilepsy of Childhood with Centrottemporal Spikes (BECTS). *Seizure* 2005; 14: 207-212

Wakamoto H, Nagao H, Hayashi M, Morimoto T. Long-Term medical, educational, and social prognoses of childhood-onset epilepsy: a population-based study in a rural district of Japan. *Brain Dev* 2000; 22: 246-255

White HS. Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl.5): S2-S40

Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Dooley JM, Gordon KE, Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheeps' clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 152-158

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. phil. C. Helmstaedter für die freundliche Überlassung und fachliche Betreuung des Themas sowie für seine entscheidende wissenschaftliche Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ferner auch den Mitarbeitern der neuropsychologischen Abteilung für die freundliche Unterstützung mit vielen wertvollen Ratschlägen, Hilfestellungen zur praktischen Durchführung der Untersuchungen und Analysen sowie dem angenehmen Klima mit netten z.T. auch nicht-fachbezogenen Gesprächen.

Bei den studentischen Aushilfskräften bedanke ich mich herzlich für ihre nützlichen Büchertipps und die Bereitstellung von Statistikskripten.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. Kurlemann, Frau T. Hansbauer, Frau Dr. G. Reuner und Frau K. Krämer für die von ihnen getesteten Kinder und mir zur Verfügung gestellten Testergebnisse.

Frau L. Kühl und Frau K. Weber von der Ambulanz danke ich sehr herzlich für ihr großes Engagement und ihre Hilfsbereitschaft, mir die Testungen von den Patienten während des „normalen“ Ambulanzbetriebs zu ermöglichen.

An dieser Stelle möchte ich mich auch bei den Kindern und ihren Eltern bedanken, die bereit waren, an der Studie teilzunehmen.

Ein großer Dank gilt schließlich meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten, mir in jeder Lebensphase mit Rat, Tat und seelischer Unterstützung zur Seite gestanden haben und immer für mich da sind.

Meinem Bruder Sebastian danke ich für seine Solidarität, vielseitige Aufmunterung sowie für seine Geduld und schnelle kompetente Hilfe bei Computerproblemen jeglicher Art.

Ein herzlicher Dank gilt meinem Freund Moritz, für seine vielen Motivationshilfen und die treue Begleitung an allen Tagen.