

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Biologische und psychosoziale Geschlechterunterschiede bei
Patienten mit Epilepsie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Henriette Kiep
aus Berlin

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
ABSTRAKT	7
ABSTRACT	9
1. EINLEITUNG	11
1.1. Einführung und historischer Hintergrund	11
1.2. Epilepsie	12
1.2.1. Definition und Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Anfälle	12
1.2.2. Epidemiologie	14
1.2.3. Antiepileptische Pharmakotherapie.....	16
1.3. Soziale und psychische Situation bei Patienten mit Epilepsie	18
1.3.1. Lebensqualität.....	19
1.3.2. Psychiatrische Störungen bei Epilepsien	20
1.4. Gendermedizin	23
1.4.1. <i>Begriffsbestimmung</i>	23
1.4.2. <i>Entwicklung und Inhalte</i>	23
1.4.3. <i>Pharmakologische Geschlechtsunterschiede</i>	25
1.5 Fragestellungen und Ziel dieser Arbeit	27
2. METHODIK	30
2.1. Überblick	30
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	30
2.3. Erstellung des Fragebogens	30
2.4. Inhalt des Fragebogens	32
2.5. Befragung und Datenerfassung	40
2.6. Bestimmung der Serumkonzentration der Antiepileptika	40
2.7. Auswertung des Fragebogens	40
2.7.1. <i>Umgang mit Freitexten</i>	40
2.7.2. <i>Statistische Auswertung</i>	41
2.7.3. <i>Sonstiges</i>	42
3. ERGEBNISSE	43

3.1. Demographie	43
3.1.1. Studienpopulation	43
3.1.2. Alter, Körpergröße, Gewicht und Body Mass Index	43
3.1.3. <i>Versicherungsstatus und Migrationshintergrund</i>	44
3.2. Epilepsie.....	44
3.2.1. <i>Alter bei Erstmanifestation und Dauer der Epilepsie</i>	44
3.2.2. <i>Klassifikation der Epilepsien</i>	45
3.2.3. <i>Anfallstypen</i>	47
3.2.4. <i>Anfallsfrequenz</i>	48
3.2.5. <i>Anfallsfreiheit</i>	49
3.2.6. <i>Ätiologie der Epilepsie</i>	53
3.3. Antiepileptische Pharmakotherapie	54
3.3.1. <i>Anzahl der aktuellen Antiepileptika</i>	54
3.3.2. <i>Substanzen</i>	56
3.3.3. <i>Dosis</i>	58
3.3.4. <i>Serumkonzentration</i>	61
3.3.5. <i>Clearance</i>	63
3.3.6. <i>Nebenwirkungen</i>	64
3.3.7. <i>Adhärenz</i>	67
3.3.8. <i>Absetzversuche durch den behandelnden Arzt</i>	68
3.4. Komorbiditäten und psychosoziale Aspekte	68
3.4.1. <i>Komorbiditäten</i>	68
3.4.3. <i>Komedikation und alternative Heilverfahren</i>	73
3.5. Soziale Situation	74
3.5.1. <i>Familienstand</i>	74
3.5.2. <i>Kinder und Kinderlosigkeit</i>	75
3.5.3. <i>Bildung und Beruf</i>	75
3.5.4. <i>Soziale Unterstützung</i>	76
3.6. Umgang mit der Erkrankung: Bezugspersonen, Verschweigen der Epilepsie und Fahrverbot	78
3.6.1 <i>Bezugspersonen</i>	78
3.6.2. <i>Verschweigen der Epilepsie</i>	79
3.6.3. <i>Führerschein und Fahreignung</i>	80
3.7. Ätiologie der Epilepsie und Anfallstrigger nach Meinung der Patienten.....	81
3.7.1. <i>Ätiologie nach Meinung der Patienten</i>	81
3.7.2. <i>Anfallstrigger nach Meinung der Patienten</i>	82
3.8. Veränderungen der Lebenssituation („life events“)	83
3.9. Lebensqualität bei Epilepsie: QOLIE-31-P	84
3.9.1. <i>Einflussfaktoren auf die Lebensqualität</i>	86
4. DISKUSSION.....	88
4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	88

4.2.1. Epilepsiesyndrome, Ätiologie, Anfallstypen und Anfallsfreiheit	90
4.2.2. Antiepileptische Pharmakotherapie	95
4.2.3 Psychologische und soziale Geschlechtsunterschiede.....	102
4.2.4. Limitationen und Stärken dieser Arbeit.....	110
4.2.5. Schlussfolgerungen und Ausblick	112
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	114
6. LITERATURVERZEICHNIS	116
EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	128
LEBENS LAUF	130
PUBLIKATIONEN.....	131
DANKSAGUNG	132
ANHANG	133

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AED	Antiepileptic Drug
BMI	Body Mass Index
CAE	Childhood Absence Epilepsy (= kindliche Absence-Epilepsie)
CCM	Campus Charité Mitte
CVK	Campus Virchow-Klinikum
CYP	Cytochrom (z.B. CYP P450)
d	Day (= Tag)
DAK	Deutsche Angestellten-Krankenkasse
DDD	Defined Daily Dose
DGN	Deutschen Gesellschaft für Neurologie
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
EEG	Elektroenzephalographie/ Elektroenzephalogramm
EFA	Einfach-fokaler Anfall
ESSI	ENRICHED Social Support Instrument
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gammaaminobuttersäure
GTKA	Generalisiert tonisch-klonischer Anfall
HADS-A	Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety
ILAE	International League against Epilepsy
IGE	Idiopathische generalisierte Epilepsie
IBE	International Bureau for Epilepsy
JAE	Juvenile Absence Epilepsy (= juvenile Absence-Epilepsie)
JME	Juvenile myoklonische Epilepsie

KFA	Komplex-fokaler Anfall
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
max.	Maximal
min.	Minimal
MuSK	Multidimensionaler Sozialkontaktkreis
NW	Nebenwirkung
OR	Odds Ratio
PET	Positronenemissionstomographie
pGTKA	Primär generalisiert tonisch-klonischer Anfall
PHQ-D	Patient Health Questionnaire-Depression
QOL	Quality of Life
QOLIE-31-P	Quality of Life in Epilepsy Patients
SD	Standard deviation (= Standardabweichung)
SF-36	Sozialfragebogen-36
sGTKA	Sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfall
SMR	Standardisierte Mortalitätsrate
SSRI	Selective serotonin reuptake-inhibitor (= selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer)
SUDEP	Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients
Tab.	Tabelle
TLE	Temporallappenepilepsie
VPA	Valproat/ Valproinsäure
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

Abstrakt

Einleitung: In vielen Bereichen der Medizin zeigt sich wachsende Evidenz für relevante Geschlechterunterschiede, Beispiele sind kardiologische und immunologische Erkrankungen oder die weltweit um ca. 10 Jahre niedrigere Lebenserwartung von Männern. Zu Geschlechterunterschieden im Bereich der Epilepsien gibt es bislang kaum Erkenntnisse. Ziel dieser Arbeit ist es daher, in einem explorativen Ansatz Unterschiede in den Bereichen der Epilepsiesyndrome, Pharmakotherapie, Anfallskontrolle und psychosozialen Variablen zu untersuchen.

Methodik: Im Rahmen einer monozentrischen Querschnittsstudie wurden Patienten der Epilepsie-Hochschulambulanzen der Charité mittels eines semistrukturierten Interviews befragt, welches neben Angaben zu Medikation und Soziodemographie auch standardisierte Fragebögen zur Erfassung von Depressionen (PHQ-D), Angststörungen (HADS-A), sozialer Unterstützung (ESSI, MuSK) und gesundheitspezifischer Lebensqualität (QOLIE-31-P) umfasste. Epilepsiespezifische Variablen wurden mithilfe der Patientenakten verifiziert und vervollständigt. Bei allen Patienten wurde routinemäßig die Serumkonzentration der Antiepileptika bestimmt.

Ergebnisse: Ausgewertet wurden Datensätze von 302 Patienten (53,3% weiblich). IGEs lagen signifikant häufiger bei Frauen vor (34,2% der Frauen, 11,3% der Männer, $p < 0,001$), fokale Epilepsien häufiger bei Männern (58,4% der Frauen, 85,1% der Männer, $p < 0,001$). Entsprechend der Epilepsiesyndrome verteilten sich die Anfallstypen, unabhängig davon wurden EFA signifikant häufiger von Frauen mit fokaler Epilepsie berichtet ($p = 0,12$). Patienten mit IGE waren signifikant häufiger anfallsfrei als Patienten mit fokaler Epilepsie ($p < 0,001$). Weibliches Geschlecht war ein unabhängiger negativer Prädiktor für Anfallsfreiheit in den letzten 3 Monaten ($p = 0,030$, $\text{Exp}(B)$ 0,528). Männer wurden häufiger mit antiepileptischer Polytherapie behandelt ($p = 0,014$). Keine Geschlechterunterschiede zeigten sich bei der Wahl der Substanzen oder den Dosierungen der AED, ebenso wenig wurden signifikante Unterschiede der Serumkonzentrationen nachgewiesen. Nebenwirkungen der antiepileptischen Therapie waren häufig (40,1%) und unterschieden sich zwischen den Geschlechtern: Müdigkeit, Sehstörungen, Hautprobleme und Gewichtszunahme wurden häufiger von Frauen genannt, Gang- und Gleichgewichtsstörungen vornehmlich von Männern. Das

Depressionsscreening (PHQ-D) zeigte eine höhere Symptombelastung der Frauen, wobei für Major Depression suggestive Werte bei beiden Geschlechtern gleich häufig vorlagen (insgesamt 11,3%). Auch Angstsymptomatik (HADS-A) war zwischen Männern und Frauen gleich verteilt (grenzwertige/ krankheitswertige HADS-A-Scores bei insgesamt 67,3%). Die subjektiv wahrgenommene soziale Unterstützung (ESSI) war bei Männern signifikant niedriger als bei Frauen ($p=0,039$), insgesamt jedoch hoch. Umgekehrt zeigte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31-P) bei den Frauen geringer ($p=0,008$).

Schlussfolgerung: In vielen klinisch relevanten Bereichen konnten signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit Epilepsie gezeigt werden, in anderen Bereichen (wie den affektiven Störungen) zeigten sich die beiden Gruppen überraschend homogen. Diese Arbeit zu Geschlechterunterschieden bei Epilepsien liefert Ansätze für Interventionen im klinischen Alltag und zeigt zudem den Bedarf für weiterreichende Forschung auf.

Abstract

Introduction: Mounting evidence exists for relevant sex differences in various medical fields. Examples are cardiologic or immune-mediated diseases as well as general life expectancy, which is 10 years lower for men worldwide. Nevertheless, little is known about sex differences in epilepsies. This study explores sex/gender differences in epilepsy syndromes, pharmacotherapy, response to treatment and psychosocial variables.

Methods: By means of a monocentric cross-sectional study, adult epilepsy outpatients at Charité University Hospital completed a semi-structured interview containing information about AED, response to treatment, sociodemographic situation and standardized questionnaires for depression (PHQ-D), anxiety disorders (HADS-A), social support (ESSI, MuSK) and health-related quality of life (QOLIE-31-P). Epilepsy-related information were verified and completed with patient records. Serum concentration of AED was routinely measured in all patients.

Results: Data of 302 patients (53.3% female) were evaluated. Idiopathic generalized epilepsies were significantly more frequent in women (34.2% of all women, 11.3% of all men, $p < 0.001$), while partial epilepsies predominated in men (58.4% of all women, 85.1% of all men, $p < 0.001$). Seizure types were distributed according to epilepsy syndromes, however, in focal epilepsies simple partial seizures were more frequently reported by women ($p = 0.012$). Seizure freedom occurred significantly more often in patients with IGE than in those with partial epilepsies ($p < 0.001$). Female sex was an independent negative predictor for seizure freedom in the preceding 3 months ($p = 0.030$, Exp(B) 0.528). Men were treated more often with antiepileptic polytherapy ($p = 0.014$). Sex differences were found neither in choice of substance nor in AED dosages, also in serum concentrations no significant differences were proven. Adverse effects of antiepileptic therapy were frequent (40.1%) and differed between the sexes: women frequently reported tiredness, visual impairment, skin irritation and weight gain, while disturbances of gait/balance predominantly affected men. Screening for depressive symptoms (PHQ-D) showed higher scores in women, while suggestive scores for major depression equalled in both sexes (total 11.3%). There was no sex/gender difference in anxiety scores (borderline/pathologic HADS-A-scores in 67.3%). Subjectively perceived

social support (ESSI) was significantly lower in men ($p=0.039$), while generally high. Conversely, health-related quality of life (QOLIE-31-P) was lower in women ($p=0.008$).

Conclusion: Differences between men and women with epilepsy could be shown in various clinically relevant areas, while in other domains (i.e. affective disorders) both groups seemed surprisingly homogeneous. This study on sex and gender differences in epilepsies gives impulses for interventions in clinical routine and points out the urgent need for further research.

1. EINLEITUNG

1.1. Einführung und historischer Hintergrund

Das heute gebräuchliche Wort ‚Epilepsie‘ hat seinen Ursprung in dem griechischen Verb ἐπιλαμβάνειν (*epilambanein*), welches ‚ergreifen‘ oder ‚anfallen‘ bedeutet. „*Alles, was Gehirn hat, kann auch epileptisch reagieren*“ schreibt Schneble und verdeutlicht, dass (neben vielen Tierarten) alle Menschen, unabhängig von Alter, Geschlecht oder sozialem Status, an Epilepsie erkranken können (Schneble 2003).

Erste Erwähnungen der Erkrankung finden sich bereits in 3.800 Jahre alten ägyptischen Papyri. In einer babylonischen Gesetzessammlung aus dem 17. Jh. v. Chr., dem Codex Hammurabi, wurde ein Rückgaberecht für Sklaven gewährt, die innerhalb eines Monats Zeichen einer Epilepsie zeigten. Antike Völker wie die Mesopotamier und Ägypter gingen davon aus, dass Menschen mit Epilepsie von Dämonen besessen oder von Göttern bestraft seien. Auch bei den Griechen und Römern verweist die Bezeichnung *Morbus sacer*, welche sowohl mit ‚heilige‘ als auch mit ‚verfluchte Krankheit‘ übersetzt werden kann, auf dieses Verständnis. Ebenfalls gebräuchlich war in römischer Zeit die Bezeichnung *morbus insputatus* – die Krankheit, vor der man ausspuckt (Schneble 2003). Eine naturwissenschaftliche Auseinandersetzung mit den Epilepsien begann im 18. Jh., wesentlich geprägt durch den Schweizer Arzt Simon-Auguste Tissot (Schneble 2003). In dieser Zeit entstanden erste Theorien zu Geschlechterunterschieden bei Betroffenen. So prägte Tissot den ätiologischen Begriff der *Epilepsia uterina*, eine Sonderform der Epilepsien bei Frauen, die auf Dysmenorrhoe zurückgeführt wurde. Im 19. Jh. wurden zusätzliche geschlechtsspezifische Prädispositionsfaktoren für die Entwicklung einer Epilepsie bei Frauen identifiziert, zu diesen zählten neben der Menstruation auch Ehelosigkeit und Masturbation - letztere zog als therapeutisches Verfahren die Klitoridektomie nach sich (Black 1997). Ende des 19. Jh. formulierte John Hughlings Jackson (London, England) die heute noch gültige Hypothese zur Pathophysiologie epileptischer Anfälle, die er auf paroxysmale exzessive kortikale Entladungen zurückführte (Jackson 1870).

Mit Vorurteilen und sozialer Stigmatisierung haben Menschen mit Epilepsie seit jeher zu kämpfen. In vielen afrikanischen und südamerikanischen Ländern gelten Betroffene noch heute als von bösen Geistern und Dämonen besessen (Carod-Artal und Vázquez-Cabrera 2007; Hermann und Jacoby 2009). In 17 Bundesstaaten der USA galt noch bis

1980 ein Heiratsverbot für Menschen mit Epilepsie, und in der beliebten deutschen Fernsehserie ‚Tatort‘ werden noch im Jahr 2012 Vorurteile wie „*Epileptiker sterben früh*“ und „*Das hat man nie ganz im Griff*“ durch den Rechtsmediziner geäußert und unkommentiert ausgestrahlt (Tatort vom 09.09.2012 ‚Borowski und der stille Gast‘, zu Inhalt und Kritik Gertz 2012).

Erst seit den 1990er Jahren widmet sich die Medizin systematisch der Frage, ob es auch jenseits der reproduktiven Funktionen biologische und/ oder psychosoziale Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt. Bis dahin wurde kaum hinterfragt, dass Frauen etwa in klinischen Studien deutlich weniger repräsentiert waren oder Männer weltweit eine durchschnittlich 10 Jahre geringere Lebenserwartung haben als Frauen (Salomon et al. 2013). Kaum beleuchtet ist bisher auch die Frage, ob sich die Charakteristika der Epilepsien zwischen Männern und Frauen unterscheiden. Dieses Thema wird in der vorliegenden Arbeit untersucht. Dazu werden zunächst relevante Begriffe und Themenbereiche der Epileptologie, Psychologie, Sozialmedizin, Pharmakologie und Gendermedizin definiert und eingeführt. Der Stand der Forschung wird dargestellt, um daraus die Fragestellungen dieser Arbeit abzuleiten. Im Hauptteil der Arbeit wird zunächst die Methodik erläutert, dann werden die Ergebnisse der Untersuchung vorgestellt. In einem vierten Schritt folgt die Diskussion der Ergebnisse mit einer abschließenden Zusammenfassung.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wurde in dieser Arbeit auf gendersensible Sprache verzichtet. Es sind ausdrücklich beide Geschlechter gleichwertig gemeint.

1.2. Epilepsie

1.2.1. Definition und Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Anfälle

Die *International League Against Epilepsy* (ILAE) und das *International Bureau for Epilepsy* (IBE) haben weithin anerkannte Vorschläge zur Definition erarbeitet, die auch in dieser Arbeit verwendet werden. Der Begriff Epilepsie wird demnach als Überbegriff für eine Vielzahl pathologischer Veränderungen der Hirnfunktion verstanden, die zu rezidivierenden, unprovokierten epileptischen Anfällen führen (Fisher et al. 2005). Aus diesem Grund kommt in der Literatur der Plural ‚die Epilepsien‘ vor. Eine Epilepsie kann nach zwei oder mehr unprovokierten epileptischen Anfällen diagnostiziert werden oder bereits nach einem epileptischen Anfall, wenn mittels zerebraler Bildgebung oder EEG

(Elektroenzephalographie) die andauernde Prädisposition des Gehirns für weitere epileptische Anfälle aufgezeigt werden kann (Fisher et al. 2005).

Terminologie und Klassifikation der Epilepsien und epileptischen Anfälle wurden von der ILAE 1981 (für Anfallstypen) und 1989 (für Epilepsien) erarbeitet. Diese Klassifikationen werden auch hier verwendet. Der Definition der ILAE folgend ist ein epileptischer Anfall das transiente Auftreten von Symptomen, die sich auf abnorme exzessive, synchrone kortikale neuronale Aktivität zurückführen lassen. Abhängig von der anatomischen Region, in der diese Entladungen auftreten, kommt es zu semiologisch unterschiedlichen Anfällen, die sich z.B. durch motorische, sensorische oder emotionale Symptome äußern. In Bezug auf den Anfallsursprung wird grundsätzlich zwischen fokalen und generalisierten epileptischen Anfällen unterschieden, zudem gibt es Anfälle unbekannten Ursprungs (Abb.1). Fokale Anfälle entstehen in einem oder mehreren umschriebenen kortikalen Arealen in einer Hirnhemisphäre. Breitet sich die kortikale Exzitation sukzessive auf beide Hemisphären aus, spricht man von sekundärer Generalisierung. Bei generalisierten Anfällen kommt es zeitgleich in beiden Hirnhälften zu synchronisierten kortikalen neuronalen Entladungen.

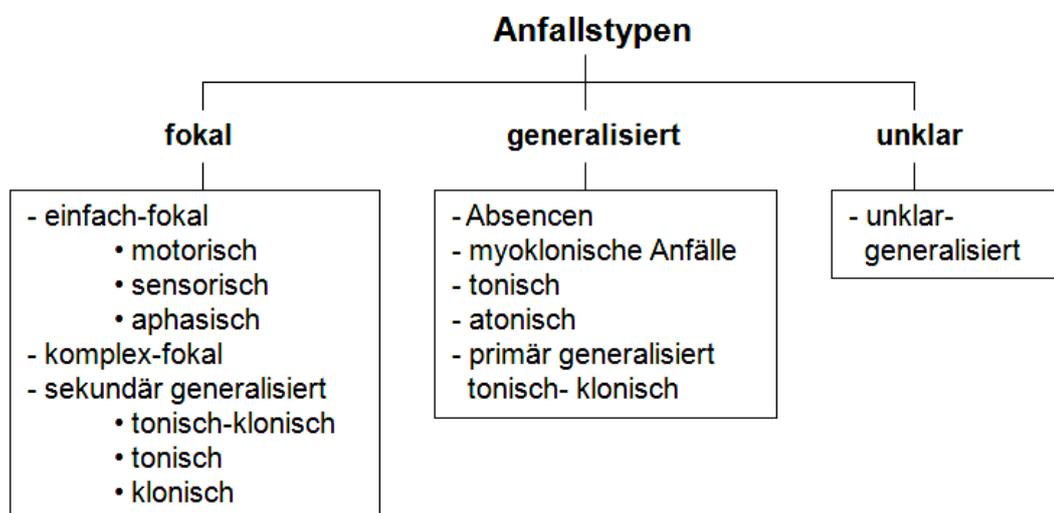


Abb. 1: Übersicht über Anfallstypen nach anatomischem Ursprung

Epilepsien werden nach der vermuteten Ätiologie, dem klinischen Bild (Anfallstypen, Alter bei Erstmanifestation, neurologischer Status) und dem EEG-Befund (EEG: Elektroenzephalogramm) in Syndrome unterteilt (Abb.2). Auf der syndromalen Ebene werden generalisierte, fokale oder unklassifizierte (wenn eine weitere Zuordnung nicht möglich ist) Formen unterschieden. Zusätzlich erfolgt eine ätiologische Zuordnung. So

sind symptomatische Epilepsien Folge einer strukturellen oder anhaltenden metabolischen zerebralen Störung. Im Gegensatz dazu ist die Ursache einer idiopathischen Epilepsie vermutlich genetisch. Kryptogene Epilepsien sind wahrscheinlich symptomatisch, die genaue Ätiologie kann jedoch mit den gegenwärtig zur Verfügung stehenden technischen Mitteln nicht nachgewiesen werden. Die im Erwachsenenalter häufigen und daher für diese Arbeit relevanten Syndrome sind in Abbildung 2 dargestellt.

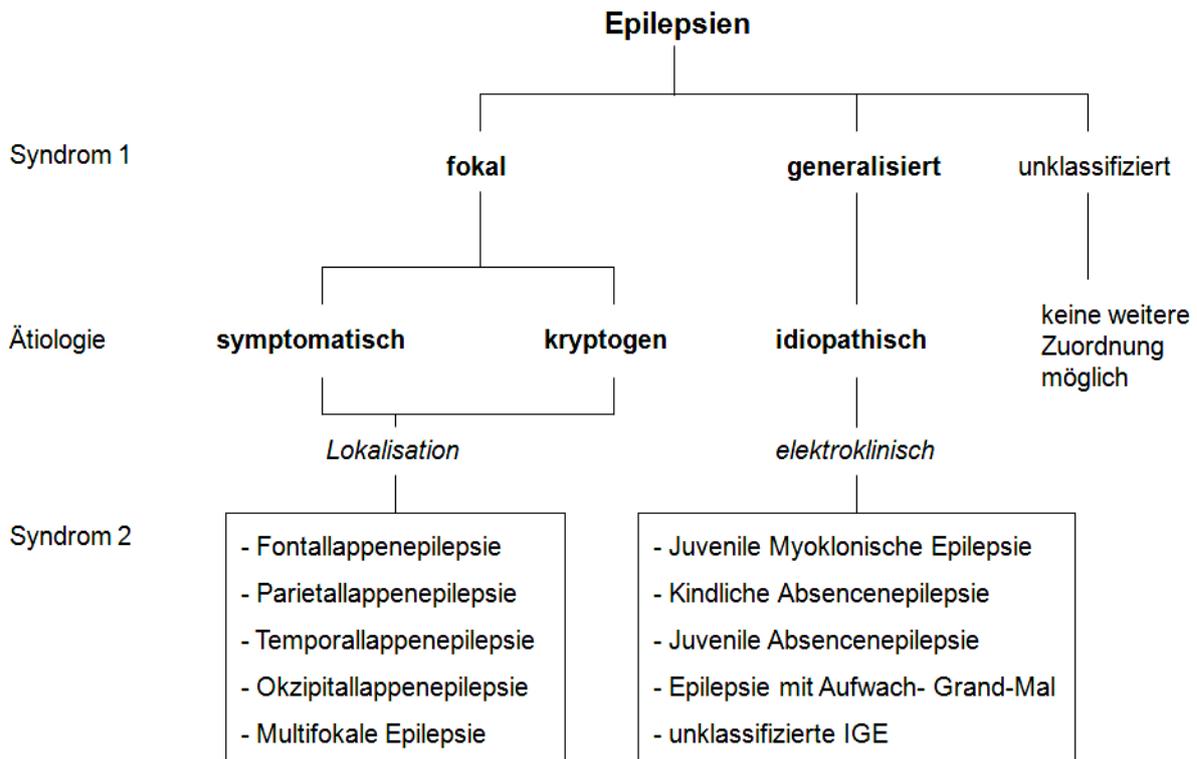


Abb.2: Vereinfachte syndromatische Einteilung der Epilepsien. Die bei Erwachsenen seltenen idiopathischen fokalen oder symptomatischen generalisierten Epilepsien sind hier nicht erfasst.

1.2.2. Epidemiologie

Die altersbezogene Inzidenz der Epilepsien zeigt einen zweigipfligen Verlauf. Die höchsten Inzidenzraten finden sich im frühen Kindesalter (im ersten Lebensjahr erkranken 118/100.000, Camfield et al. 1996) und bei älteren Menschen über dem 65. Lebensjahr (139/100.000, MacDonald et al. 2000). Bei Erwachsenen im mittleren Lebensalter ist die Inzidenz am niedrigsten (ca. 30/100.000 im 25.-39. Lebensjahr, MacDonald et al. 2000). Diese Verteilung erklärt sich durch die unterschiedlichen Ursachen der Epilepsie in verschiedenen Lebensabschnitten und durch die erhöhte

Suszeptibilität des juvenilen neuronalen Gewebes, epileptisch auf endogene oder exogene Reize zu reagieren. Bei Säuglingen und Kleinkindern spielen kongenitale und perinatale Ursachen wie genetische und metabolische Erkrankungen oder eine perinatale Asphyxie eine große Rolle. Idiopathische generalisierte Epilepsien (IGE) manifestieren sich meistens im Kindes- und Jugendalter. Dahingegen nehmen im höheren Alter zerebrovaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen stark zu, welche symptomatische Epilepsien verursachen können. Inzidenz und Prävalenz hängen außerdem von der geographischen Region ab: Von den weltweit ca. 50 Millionen Menschen mit Epilepsie leben etwa 80% in Entwicklungsländern, wo symptomatische Epilepsien durch ZNS-Infektionen (ZNS: Zentralnervensystem), perinatale Komplikationen und Kopfverletzungen häufiger vorkommen und schlechter behandelt werden können (Birbeck 2010a). Die Lebenszeitprävalenz einer aktiven Epilepsie lag in einer britischen Studie mit 100.230 Teilnehmern bei 4/1.000 (MacDonald et al. 2000). Epilepsien gehören damit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen.

Geschlechterunterschiede sind sowohl bei der Inzidenz von Epilepsien im Allgemeinen als auch bei einzelnen Syndromen bekannt. Für Männer besteht generell ein höheres Risiko, an Epilepsie zu erkranken (Hesdorffer et al. 2011; Christensen et al. 2005; Hauser et al. 1993; McHugh und Delanty 2008). So fand sich eine Inzidenz von 5,1/1.000 Männern und 4,4/1.000 Frauen in der isländischen Bevölkerung (Olafsson und Hauser 1999). Für diese Verteilung wird insbesondere die höhere Prävalenz von symptomatischen Epilepsien bei Männern verantwortlich gemacht, welche durch einem riskanteren Lebensstil erklärt wird: Verkehrsunfälle, Alkohol- und Drogenkonsum, aber auch Schlaganfälle und ZNS-Infektionen kommen bei Männern häufiger vor (McHugh und Delanty 2008). Ein Status epilepticus wird bei Männern etwa doppelt so häufig beobachtet wie bei Frauen (Knake et al. 2001). Ursächlich dafür ist vermutlich die männliche Prädominanz bei den fokalen Epilepsien. Bei etwa 15-20% aller Patienten mit Epilepsie liegt eine idiopathische generalisierte Epilepsie vor, hier sind Frauen signifikant häufiger betroffen (Christensen et al. 2005; Mullins et al. 2007). Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass sich diese Frauenwendigkeit auch bei den verschiedenen Unterformen idiopathisch generalisierter Epilepsien wiederfindet (Camfield et al. 2013; Jallon und Latour 2005; Waaler et al. 2000). Die Ursachen dieser Verteilung sind noch nicht abschließend geklärt. Vermutlich spielen die pro- und antikonvulsiven Wirkungen verschiedener Sexualhormone eine wichtige Rolle (Christensen et al. 2005; McHugh und Delanty 2008), aber auch anatomische und

physiologische Unterschiede in der neuronalen Netzwerkstruktur könnten einen Einfluss haben (Savic 2014). Zu der Verteilung der Anfallstypen zwischen den Geschlechtern gibt es nur wenige Studien. Vermutlich kommen generalisiert tonisch-klonische Anfälle bei Männern häufiger vor, während bei Frauen isolierte Auren häufiger sind (Hauser et al. 1993; McHugh und Delanty 2008).

Mortalität und Morbidität sind bei Patienten mit Epilepsie höher als in der Gesamtbevölkerung. So findet sich in der Literatur eine 2-3-fach erhöhte Standardisierte Mortalitätsrate (SMR) für Patienten mit Epilepsie gegenüber der Allgemeinbevölkerung (Neligan et al. 2011; Forsgren et al. 2005; Cockerell et al. 1997). Interessanterweise wurde für Männer mit Epilepsie eine höhere SMR gezeigt als für Frauen (Trinka et al. 2013). Bisher gibt es keine Erkenntnisse dazu, ob die höhere Sterblichkeit der Männer hier ein epilepsiespezifisches Phänomen darstellt, da die Lebenserwartung der Männer grundsätzlich geringer ist als die der Frauen (Salomon et al. 2013).

Für die meisten Patienten mit Epilepsie ist die Prognose hinsichtlich einer anhaltenden Anfallsfreiheit günstig. In einer großen populations-basierten prospektiven Studie waren 9 Jahre nach Erstdiagnose der Epilepsie 68% der Patienten seit 3 Jahren und 54% seit 5 Jahren anfallsfrei (Cockerell et al. 1997). Fast alle Patienten in dieser Population (96%) hatten im Laufe der Zeit eine anfallsfreie Periode von über einem Jahr erlebt. Da nicht nach Geschlecht stratifiziert wurde, können aus dieser Studie leider keine Informationen über etwaige diesbezügliche Unterschiede gewonnen werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass ca. 60% aller Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie langfristig anfallsfrei bleiben (Kwan und Sander 2004). Die Prognose der Epilepsie ist jedoch abhängig von der Ätiologie, so haben Patienten mit IGE unter antiepileptischer Therapie eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit als Patienten mit symptomatischer Epilepsie, anfallsfrei zu werden (Semah et al. 1998). Auch hier ist unklar, ob sich die Anfallsprognose zwischen den Geschlechtern unterscheidet.

1.2.3 Antiepileptische Pharmakotherapie

Nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) kann nach dem ersten epileptischen Anfall und sollte nach mehreren Anfällen mit einer Therapie begonnen werden, da mit steigender Zahl der Anfälle das Risiko für weitere epileptische

Anfälle, Unfälle, SUDEP¹ und andere Komplikationen zunimmt. Die Behandlung der Epilepsie erfolgt primär mit antikonvulsiven Medikamenten (AED, antiepileptic drug). Vermittelt durch unterschiedliche Wirkmechanismen senken diese letztlich die neuronale Erregbarkeit und vermindern damit das Risiko weiterer Anfälle. Standardstrategie der antikonvulsiven Pharmakotherapie ist ein indiziertes Präparat in Monotherapie, welches in Abhängigkeit von Wirkung und Verträglichkeit ausdosiert wird. Führt das erste Antiepileptikum in Monotherapie nicht zu Anfallsfreiheit (bei etwa 50% der Patienten), wird die Substanz gewechselt, was eine zusätzliche Chance auf Anfallsfreiheit von 10-15% erwirkt. Wenn das zweite Präparat keinen Erfolg bringt, wird eine Kombination mehrerer AED (Polytherapie) erwogen (Elger 2012). Pharmakoresistenz bzw. therapierefraktäre Epilepsie wird nach Definition der ILAE bei Fortbestehen der epileptischen Anfälle trotz Einsatz von mindestens zwei adäquaten Substanzen in wirksamer Dosis festgestellt (Kwan et al. 2010). In diesen Fällen werden nichtmedikamentöse Therapiemaßnahmen wie die chirurgische Entfernung des epileptogenen Fokus, Vagusnervstimulation oder tiefe Hirnstimulation in Betracht gezogen (Elger 2012). Zur medikamentösen Therapie der Epilepsien stehen gegenwärtig mehr als 20 Substanzen zur Verfügung. Zu den am häufigsten eingesetzten AED gehören Carbamazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, Levetiracetam und Phenytoin (Mattsson et al. 2010; Johannessen Landmark et al. 2011). Insgesamt sind die Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen bezüglich der Wirksamkeit relativ gering. Es existieren jedoch syndrom- und zielgruppenspezifisch relevante Unterschiede bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit der Präparate, sodass bei der Wahl des Antiepileptikums u.a. zwischen fokalen und generalisierten Epilepsien unterschieden wird (Marson et al. 2007a; Marson et al. 2007b). Relativ große Unterschiede existieren auch im Nebenwirkungsprofil und bei Wechselwirkungen mit anderen Substanzen. Viele der sogenannten klassischen Antiepileptika (z.B. Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital) wirken als Enzyminduktoren. Durch gesteigerte Expression der hepatischen Cytochrom-P450-Enzyme sinkt der Spiegel anderer über dieses Cytochrom metabolisierter Pharmaka. Dadurch können z.B. orale Kontrazeptiva, Zytostatika oder Immunsuppressiva ihre Wirksamkeit verlieren. Der entgegengesetzte Mechanismus wird bei Enzyminhibitoren wie Valproinsäure beobachtet, durch welche z.B. die Konzentration von gerinnungshemmenden

¹ SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients, d.h. plötzlicher unerklärlicher Todesfall eines Patienten mit Epilepsie, bei dem in der Autopsie keine anderweitige Todesursache eruiert werden kann.

Medikamenten in gefährliche Bereiche ansteigen kann. Wie in Abschnitt 1.4.3. erläutert wird, unterscheidet sich u.a. die hepatische Enzymausstattung zwischen den Geschlechtern. Neben der Problematik der oralen Kontrazeption (s.o.) sind für Frauen im gebärfähigen Alter insbesondere die teratogenen Effekte vieler Antiepileptika relevant (Tomson und Battino 2012).

Nebenwirkungen sind unter antikonvulsiver Therapie häufig und führen zu verminderter Lebensqualität der Patienten und mitunter zu der Notwendigkeit, die Substanz zu wechseln und damit ggf. weitere Anfälle in Kauf zu nehmen (Bonnett et al. 2012; Baker et al. 1997). Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen zentralnervöse Symptome wie Müdigkeit, Gedächtnisprobleme, Konzentrationsschwierigkeiten, Nervosität, Stimmungsschwankungen und psychische Veränderungen. Ebenfalls häufig treten Gewichtszunahme und Übelkeit auf (Carreño et al. 2008; Andrew et al. 2012). Die meisten Nebenwirkungen sind dosis- und titrationsabhängig. Unter hohen Dosierungen und Polytherapie kommt es vermehrt zu Schwindel, Doppelbildern sowie Gang- und Koordinationsstörungen. Während allgemeine ZNS-Symptome in unterschiedlicher Ausprägung bei allen Antiepileptika vorkommen können, sind andere Nebenwirkungen mit bestimmten Substanzen assoziiert, (z.B. Tremor und Gewichtszunahme bei Valproateinnahme, Greenwood 2000). Hormonelle und sexuelle Funktionsstörungen und verminderte Fruchtbarkeit sind bei Männern und Frauen mit Epilepsie häufig. Dabei scheinen enzyminduzierende Antiepileptika sowie Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse durch epileptische Entladungen eine Rolle zu spielen (Herzog et al. 2005; Ben-Menachem 2007; Morrell 2004). Während hier die geschlechtsspezifischen Aspekte deutlich zutage treten, ist bei anderen Nebenwirkungen antiepileptischer Substanzen noch unklar, ob es Unterschiede zwischen Männern und Frauen gibt. Unter anderem aufgrund der Nebenwirkungen ist Nonadhärenz in der Epilepsitherapie vermutlich häufig. Eine populationsbasierte Studie fand signifikant mehr nonadhärente Frauen als Männer (Faught et al. 2008). Die Gründe hierfür sind ungeklärt, ebenso die Frage, ob es sich um ein verallgemeinerbares Ergebnis handelt.

1.3. Soziale und psychische Situation bei Patienten mit Epilepsie

Durch die epileptischen Anfälle, die Nebenwirkungen der AED und die sozialen und gesundheitlichen Folgen der Erkrankung sind viele Patienten in ihren täglichen Aktivitäten und ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt (McCagh et al. 2009; Baker et

al. 1997). Diese Problematik ist so relevant, dass sie einen Bestandteil der Epilepsiedefinition der ILAE darstellt: *„Epilepsy is a disorder of the brain characterized [...] by the neurobiologic, cognitive, psychological, and social consequences of this condition”* (Fisher et al. 2005). Untersuchungen aus verschiedenen Ländern mit unterschiedlichen sozialen und ökonomischen Strukturen zeigen, dass Menschen mit Epilepsie signifikant schlechter ausgebildet, häufiger arbeitslos, nicht verheiratet und kinderlos sind als Kontrollpopulationen. Zudem gibt es Hinweise, dass die psychosoziale Prognose von Frauen mit Epilepsie noch schlechter sein könnte als die der Männer. Hierzu liegen jedoch wenig eindeutige Daten vor (Gilliam 2008; Gopinath et al. 2011). Neben den genannten Aspekten spielt die soziale Unterstützung eine wichtige Rolle. Soziale Unterstützung wird als *„interpersoneller Austausch von emotionaler Verbundenheit, praktischer Hilfe, Informationen oder Wertschätzung“* definiert (Linden et al. 2007) und beeinflusst nachweislich alle Lebensbereiche von der Lebensqualität bis hin zu psychiatrischen Erkrankungen wie Angststörungen und Depressionen und der allgemeinen Mortalität (Gandy et al. 2012; House et al. 1982). Obwohl zu diesem Thema viele Studien vorliegen und Einigkeit darüber herrscht, dass die soziale Integration der Patienten mit Epilepsie schlecht ist, gibt es bisher kaum Erkenntnisse zu Geschlechtsunterschieden in diesem Gebiet.

1.3.1. Lebensqualität

Die WHO hat eine komplexe Definition der Lebensqualität formuliert, welche sich aus dem körperlichen und psychischen Zustand, dem sozialen Umfeld, den individuellen Überzeugungen und Merkmalen der Umwelt eines Menschen zusammensetzt. Entscheidend ist die subjektive Wahrnehmung und Bewertung der eigenen Position in Relation zu diesen äußeren Faktoren. Diese Bewertungsmaßstäbe werden wiederum durch das kulturelle Umfeld und Wertesystem des Individuums beeinflusst (Rennenberg und Lippke 2006). Gesundheit wird von der WHO folgendermaßen definiert: *„Health is a state of complete physical, mental and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity“* (WHO Basic Documents 2006). Dementsprechend gilt als gesundheitsbezogene Lebensqualität die Bewertung des eigenen Zustandes hinsichtlich körperlicher Beschwerden, der psychischen Verfassung, funktionaler Einschränkungen und der Möglichkeit zur sozialen Interaktion (Rennenberg und Lippke 2006). Unter den potentielle Einflussfaktoren und Prädiktoren für die krankheitsspezifische Lebensqualität von Menschen mit Epilepsie stellt Anfallsfreiheit

einen relevanten Faktor dar (Birbeck et al. 2002). Die Anzahl und Nebenwirkungen der AED spielen ebenfalls eine wichtige Rolle (Gilliam et al. 2004, Baker et al. 1997). Der Einfluss dieser Faktoren scheint allerdings, verglichen mit der psychischen Situation der Patienten, wenig bedeutsam zu sein. Zu diesem Ergebnis kamen diverse Studien, die neben den epilepsiebezogenen Variablen auch psychosoziale und psychiatrische Parameter analysierten. Mit Ausnahme einer chinesischen Studie, welche bei den befragten Frauen Medikamentennebenwirkungen und Zahl der AED als wichtigste Prädiktoren der Lebensqualität ausmachte, während bei Männern Angststörungen und eine hohe Anfallsfrequenz prädiktiv für eine niedrigere Lebensqualität waren (Yue et al. 2011), gibt es auch in diesem wichtigen Themenkomplex kaum systematische Untersuchungen zu potentiellen Geschlechtsunterschieden.

1.3.2. Psychiatrische Störungen bei Epilepsien

Psychiatrische Erkrankungen sind bei Patienten mit Epilepsie häufig. Abhängig von der untersuchten Population werden Prävalenzraten von 20 – 50% beschrieben, wobei Angststörungen und Depressionen die vorherrschenden Diagnosen sind (Swinkels et al. 2001; LaFrance et al. 2008; Gaitatzis et al. 2004). Vermutlich trägt die Assoziation der Epilepsie mit psychiatrischen Krankheitsbildern viel zu Stigmatisierung und sozialen Problemen der Betroffenen bei. Nach den Verbrechen, die in der Zeit des Nationalsozialismus an behinderten und psychisch kranken Menschen begangen wurden, galt es in Deutschland lange als Tabu, eine biologische Ursache für psychische Störungen anzunehmen und zu erforschen. So wurden psychiatrische Erkrankungen bei Patienten mit Epilepsie ausschließlich als Reaktion auf ihre gesellschaftliche Benachteiligung interpretiert. Erst in neuerer Zeit entwickelt sich ein anderes Verständnis der Zusammenhänge, die nun mit den Mitteln der funktionellen Neuroanatomie erforscht werden können. Schmitz und Trimble erklären den Zusammenhang der Krankheitsbilder folgendermaßen: *„Viele Epilepsiepatienten [...] haben strukturelle Hirnläsionen oder funktionelle Störungen, die sich auf neuronale Netzwerke (z.B. im limbischen System) auswirken können, die für die Regulation emotionaler Reaktionen und zwischenmenschlicher Verhaltensweisen verantwortlich sind“* (Schmitz und Trimble 2005). Tatsächlich scheint der Zusammenhang der beiden Krankheitsentitäten bidirektional zu sein. Kanner schreibt, dass die Hälfte aller Patienten mit Epilepsie mit depressiven Symptomen eine positive Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen aufweisen (Kanner 2003). Bei Patienten mit Epilepsie

finden sich 4 bis 17 Mal häufiger Depressionen in der Vorgeschichte (vor Manifestation der Epilepsie) als bei Vergleichsgruppen (Hesdorffer et al. 2000; Kanner 2003). Bei der Untersuchung von Patientengruppen mit Major Depression und Temporallappenepilepsie fand sich bei beiden Gruppen eine verminderte Bindungskapazität der 5HT-1A-Serotoninrezeptoren, was auf eine mögliche gemeinsame biologische Grundlage beider Krankheitsbilder hinweist (Ettinger und Kanner 2007). In der Praxis ist es schwierig, die genauen Ursachen der psychischen Störungen bei Patienten mit Epilepsie abzugrenzen, da eine Vielzahl von Faktoren einen relevanten Einfluss haben kann. Neben der biologischen Prädisposition und psychosozialen Problemen können psychotrope Effekte der AED eine Rolle spielen (Schmitz und Trimble 2005). Affektive Symptome und Psychosen können zudem in Form von Prodromi, Anfallssymptomen oder als postiktale Phänomene mit epileptischen Anfällen assoziiert sein. Darüber hinaus kommen auch bei Patienten mit Epilepsie endogene und reaktive psychiatrische Erkrankungen vor, die in keinem erkennbaren Zusammenhang mit der Epilepsie stehen. Auch wenn die Ätiologie der psychischen Störungen häufig unklar bleibt und bislang wenig erforscht ist, bleibt unstrittig, dass sie bei Patienten mit Epilepsie wesentlich häufiger auftreten als in der übrigen Bevölkerung (Tellez-Zenteno et al. 2007). Unklar ist dabei unter anderem das Geschlechterverhältnis: Sind, wie in der Normalbevölkerung, Frauen mit Epilepsie häufiger von Depressionen und Angststörungen betroffen? Oder gleicht die Epilepsie die Häufigkeit dieser Erkrankungen zwischen den Geschlechtern an? Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die beiden häufigsten psychiatrischen Komorbiditäten der Epilepsie: Angststörungen und Depressionen.

1.3.2.1. Depressionen bei Patienten mit Epilepsie

Eine populationsbasierte Studie aus Kanada zeigte eine 17,4 prozentige Prävalenz von Depressionen in der Epilepsiegruppe (gegenüber 10,7% der Vergleichsgruppe, Tellez-Zenteno et al. 2007). Mendez et al. (1986) fanden eine Prävalenz von 55% bei ambulanten Patienten mit Epilepsie, und Seminario et al. (2009) stellten bei 29,3% der Epilepsiepatienten ihres universitären Zentrums eine Major Depression fest. Diese Unterschiede lassen sich auf Charakteristika der untersuchten Patientengruppen zurückführen. So korrelierte in einer populationsbasierten Studie aus Großbritannien der Anteil der depressiven Patienten mit der Anfallsfrequenz: 4% der anfallsfreien Patienten, 10% der Patienten mit weniger als einem Anfall monatlich und 21% mit einer

höheren Anfallsfrequenz wurden als depressiv eingestuft (Baker et al. 1996). In der Allgemeinbevölkerung sind Frauen signifikant häufiger von Depressionen betroffen als Männer (Busch et al. 2013). Die Studienlage bei Patienten mit Epilepsie ist dagegen sehr heterogen: Während einige Studien gleich hohe Prävalenzraten bei Männern und Frauen mit Epilepsie feststellten (Gopinath et al. 2011; Seminario et al. 2009), waren in anderen Untersuchungen mehr Frauen betroffen (Tellez-Zenteno et al. 2007). Die Relevanz von Depressivität für Patienten mit Epilepsie zeigt sich neben dem starken Einfluss auf die Lebensqualität (Cramer et al. 2003) auch in der hohen Suizidrate. Studien zeigten, dass Suizid zu den häufigsten Todesursachen bei Menschen mit Epilepsie gehört (Schmitz und Trimble 2005) und 5 bis 10-mal häufiger vorkommt als in der Gesamtbevölkerung (LaFrance et al. 2008). Trotz der hohen Prävalenz werden Depressionen bei Epilepsiepatienten häufig nicht erkannt und nicht konsequent behandelt, zudem gibt es wenig Evidenz zu erfolgreichen Therapiemaßnahmen (Kanner 2003).

1.3.2.2. Angststörungen bei Patienten mit Epilepsie

„Angststörung“ ist ein Überbegriff für verschiedene Formen pathologischer Angstzustände, die also Ängste darstellen, die sich nicht auf objektive Gefahren oder Situationen beziehen. Dazu gehören Phobien, Zwangs- und Panikstörungen sowie generalisierte Angststörungen. All diese Varianten kommen bei Patienten mit Epilepsie häufiger vor als in der Gesamtbevölkerung. Allerdings kann die Symptomatik der Angststörungen bei Patienten mit Epilepsie atypisch sein, sodass eine Zuordnung zu DSM IV-Kategorien oft nicht sicher gelingt (Beyenburg et al. 2005). So können sich einfach-fokale Anfälle bei Temporallappenepilepsie (TLE) als plötzliches Angstgefühl manifestieren, ohne dass dies Ausdruck einer Angststörung wäre (Beyenburg et al. 2005). Auch postiktal sind Angstzustände häufig (45% der Patienten in einer Kohorte mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien, Kanner et al. 2004). Bei vielen Patienten entsteht ein Teufelskreis aus Angst vor den Anfällen und deren Komplikationen und daraus resultierendem sozialen Rückzug. Angst und soziale Probleme führen zu einem erhöhten Stressempfinden, welches wiederum direkt und über Mechanismen wie Schlafmangel oder Hyperventilation zu mehr Anfällen führen kann (Schmitz und Trimble 2005). Soziale Isolation gilt wiederum als Risikofaktor für Angststörungen (Gandy et al. 2012). Je nach Patientenkollektiv werden Prävalenzraten von ca. 30% bis zu 50% bei schwer betroffenen Patienten (Beyenburg et al. 2005) berichtet. Demgegenüber steht

eine Prävalenz von ca. 6 bis 14% in der Allgemeinbevölkerung (Gaitatzis et al. 2004). Zur Verteilung der Angststörungen bei Männern und Frauen mit Epilepsie gibt es wenig epidemiologische Daten. Zwei Studien berichten, analog zur Allgemeinbevölkerung, von mehr betroffenen Frauen (Tellez-Zenteno et al. 2007; Mensah et al. 2007). In einer indischen Studie bestätigte sich der höhere Anteil der betroffenen Frauen nur für die juvenile myoklonische Epilepsie (JME), während in der TLE-Gruppe beide Geschlechter gleich häufig unter Angststörungen litten (Gopinath et al. 2011). Ähnlich wie bei Depressionen mangelt es auch bei Angststörungen noch an Vergleichsdaten.

1.4. Gendermedizin

1.4.1. Begriffsbestimmung

Das englische Wort ‚gender‘ kann die biologische und die soziale Geschlechtskategorie bezeichnen und wird mit ‚Geschlecht‘ übersetzt. Um jedoch zwischen biologischen und sozialen Phänomenen zu unterscheiden, werden im Angelsächsischen die Begriffe ‚sex‘ und ‚gender‘ verwendet. Der Begriff ‚sex‘ bezeichnet in diesem Zusammenhang das biologische Geschlecht eines Individuums, das sich aus den Geschlechtschromosomen, den Reproduktionsorganen und deren Funktion ergibt. ‚Sex‘ ist somit eine relativ starre Kategorie, die in verschiedenen Kulturen gleich definiert wird. Im Unterschied dazu ist mit ‚gender‘ die soziale und gesellschaftliche Geschlechterrolle einer Person gemeint. Sie wird durch die kulturelle Umgebung geprägt und mit psychologischen Attributen versehen (Helgeson 2005; Lohff und Rieder 2008). Im deutschen Sprachgebrauch ist eine präzise Trennung der beiden Kategorien allein mit dem Begriff ‚Geschlecht‘ nicht möglich, die Adjektive ‚biologisch‘ und ‚psychosozial‘ erlauben jedoch eine Differenzierung.

1.4.2. Entwicklung und Inhalte

Die Medizin ging lange davon aus, dass sich Männer und Frauen, abgesehen von ihren reproduktiven Organen und Funktionen, nicht unterscheiden. Diese „*Bikini-Perspektive*“ (Legato 2004) begann sich erst in den 1990er Jahren zu verändern. Der wachsende Einfluss der Frauen- und der Public-Health-Bewegung, welche postulierten, dass Gesundheit durch das soziale und gesundheitspolitische Umfeld genauso beeinflusst wird wie durch physische Gegebenheiten (Lohff und Rieder 2008), führte zunächst dazu, dass das Thema Frauengesundheit in den öffentlichen und politischen Fokus

rückte. Das US-amerikanische Institute of Medicine² stellte 1994 fest, dass zwei Drittel aller Krankheiten, die Männer und Frauen gleichermaßen betreffen, bislang ausschließlich an Männern untersucht wurden (Legato 2004). Auch Medikamente wurden traditionell (und werden noch immer) vornehmlich an männlichen Ratten und Mäusen entwickelt - eine ökonomisch sinnvolle Herangehensweise, da die weiblichen Tiere durch hormonelle Schwankungen als schwieriger zu untersuchen gelten und statt dessen für die Zucht eingesetzt werden. Insbesondere in neurowissenschaftlichen Studien werden fünfmal mehr männliche als weibliche Versuchstiere eingesetzt (Beery und Zucker 2011). Von Phase I der klinischen Prüfung eines neuen Wirkstoffes wurden Frauen bewusst ausgeschlossen, da sie potentiell schwanger sein oder werden können und damit mögliche Risiken für das ungeborene Kind bestehen. Problematisch ist jedoch, dass sich die so gewonnenen Informationen über Pharmakokinetik und Verträglichkeit eines neuen Wirkstoffes bei Männern nicht ohne weiteres auch auf Frauen übertragen lassen. Aus diesem Grund veröffentlichte die FDA³ 1993 eine Richtlinie, welche den Einschluss von Frauen in klinische Medikamentenstudien forderte (Merkatz et al. 1993). Seitdem wurden Institute für Geschlechterforschung in der Medizin in den USA, Schweden, Österreich und Deutschland gegründet, die sich mit der geschlechtsspezifischen Prävalenz, Klinik, Therapie und Prävention verschiedener Krankheiten auseinandersetzen. Insbesondere in der Kardiologie wurden drastische Unterschiede u.a. in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz mit divergenten Effekten auf beide Geschlechter entdeckt (Rathore et al. 2002). Auch in vielen anderen Bereichen zeigten sich Geschlechtsunterschiede: So scheint das weibliche Immunsystem anders zu reagieren als das männliche, was sich z.B. in der vielfach höheren Prävalenz von Autoimmunerkrankungen wie Multipler Sklerose, Lupus erythematodes oder Rheumatoider Arthritis bei Frauen zeigt. Von Depressionen und Angststörungen sind Frauen häufiger betroffen (s.o.), und das Ansprechen auf spezifische Psychopharmaka scheint sich zwischen Männern und Frauen stark zu unterscheiden (Thürmann 2008). Die durchschnittliche Lebenserwartung eines Mannes betrug 2010 in Deutschland 77,5 Jahre, die einer Frau 82,8 Jahre (Salomon et al. 2013). Diese ‚Übersterblichkeit‘ wird mit dem Gesundheitsverhalten der Männer erklärt. Dennoch scheinen auch biologische Unterschiede eine Rolle zu spielen (Luy 2002).

² Nichtregierungsorganisation und Teil der National Academies of Sciences, welche Regierung und Öffentlichkeit der USA in Gesundheitsfragen berät.

³ FDA: Food and Drug Administration, US-amerikanische Zulassungsbehörde u.a. für Medikamente

Dieses Beispiel zeigt eindrücklich, dass Gendermedizin nicht ‚Frauenmedizin‘ bedeutet, sondern die Besonderheiten beider Geschlechter untersuchen muss. Trotz aller Entwicklungen auf dem Gebiet der Gendermedizin werden nach wie vor Männer und Frauen in Studien nicht gleichermaßen berücksichtigt. Dies betrifft den Einschluss von Frauen in klinische Studien, die Auswertung der Studienergebnisse hinsichtlich geschlechtsspezifischer Unterschiede und auch die Einsicht, dass sich Studienergebnisse nicht ohne weiteres verallgemeinern lassen (Geller et al. 2011; Ramasubbu et al. 2001). Im Bereich der Epileptologie soll diese Arbeit einen Beitrag zur Erforschung der Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen den Geschlechtern liefern.

1.4.3. Pharmakologische Geschlechtsunterschiede

Geschlechtsunterschiede in der Pharmakologie betreffen von der Resorption bis zu Wirkung und unerwünschten Effekten alle Wege des Wirkstoffes im menschlichen Körper. Die meisten Medikamente werden oral verabreicht und über den Gastrointestinaltrakt resorbiert. Es ist bekannt, dass der Magen-pH-Wert von Männern signifikant unter dem von Frauen liegt. Außerdem sind Magenentleerung und gastrointestinale Motilität und Passagezeit bei Männern wesentlich schneller als bei Frauen im gebärfähigen Alter, da diese von Östrogen und Progesteron gehemmt werden. Auch bei anderen Applikationswegen, z.B. transdermal oder inhalativ, gibt es relevante Geschlechtsunterschiede. Männer haben durchschnittlich eine größere Hautoberfläche und dickere Haut als Frauen, letzteres kann die Resorption von Pharmaka verzögern. Die Lungenfunktion und Diffusionskapazität von Männern liegt auch nach Korrektur für die Körpergröße über der von Frauen, was zu einer stärkeren Aufnahme von Aerosolen führen kann (Soldin und Mattison 2009; Franconi et al. 2012). Nach der Resorption verteilen sich pharmakologische Wirkstoffe im Körper. Die Körperzusammensetzung unterscheidet sich zwischen den Geschlechtern, was sich auf das Verteilungsvolumen der Wirkstoffe auswirkt. Der Anteil des Fettgewebes an der Körpermasse ist bei Frauen höher als bei Männern, welche wiederum über mehr Muskelmasse und einen höheren Wasseranteil (extra- und intrazelluläres Wasser, Plasmavolumen und Blutvolumen) und eine höheres Erythrozytenvolumen verfügen. Daraus folgt, dass das Verteilungsvolumen für lipophile Pharmaka (wie z.B. Diazepam) bei Frauen größer ist als bei Männern. Auch die Bindung der Pharmaka an Transportproteine und Rezeptoren unterliegt teilweise geschlechtsspezifischen

Unterschieden, da Art, Anzahl und Expression der Bindungsstellen (z.B. von Alphaglobulinen) hormonell moduliert werden (Soldin und Mattison 2009; Thürmann 2008). Die Korrektur für Körpergröße, Gewicht, Körperoberfläche und Körperzusammensetzung eliminiert die meisten Geschlechtsunterschiede in der Pharmakokinetik, dennoch bleiben Unterschiede bei der Verstoffwechslung spezifischer Pharmaka bestehen (z.B. bei Acetylsalicylsäure, Heparin oder Nikotin, Soldin und Mattison 2009). Diese lassen sich über Unterschiede in der hepatischen Metabolisierung erklären. Die hepatische Clearance ergibt sich aus der Durchblutung der Leber und ihrer Enzymaktivität. Der hepatische Blutfluss ist bei gleichem kardialen Output bei Männern größer als bei Frauen. Bei den Cytochromen, den hepatischen Enzymen, die für Phase I der Metabolisierung maßgeblich sind, wurden diverse geschlechtsspezifische Unterschiede gefunden. Cytochrome werden autosomal kodiert, vermutlich beruhen die Unterschiede daher auf der hormonellen Modulation von Expression und Aktivität der Enzyme (Soldin und Mattison 2009). Einige Isoenzyme der CYP-P450-Familie zeigen bei Frauen stärkere Expression und Aktivität als bei Männern. So zeigt z.B. CYP3A4, welches etwa die Hälfte aller häufig genutzten Medikamente abbaut (Franconi et al. 2012), u.a. Carbamazepin und Phenytoin, bei Frauen um bis zu 40% höhere Aktivität als bei Männern (Rademaker 2001). Andererseits wird das Cytochrom CYP2D6 bei Frauen um 15% weniger exprimiert als bei Männern. Dies hat zur Folge, dass die Plasmaspiegel von dessen Substraten, (z.B. Betablocker), bei Frauen vielfach höher sind als bei Männern (Thürmann 2008). Wieder andere Cytochrome scheinen bei Männern und Frauen gleich exprimiert zu werden. Insgesamt ist die Datenlage hierzu sehr heterogen und Unterschiede sind schwierig zu untersuchen, da die meisten Stoffe über mehrere Mechanismen verstoffwechselt werden und andere Faktoren wie Komedikation, orale Kontrazeption und Menstruationszyklus nur schwer berücksichtigt werden können (Huang et al. 2004). Auf die Phase-I-Biotransformation durch Cytochrome folgt die Phase II, welche Kopplungsreaktionen zur besseren Wasserlöslichkeit der Stoffe umfasst. Auch diese Reaktionen unterliegen hormoneller Regulation. Insgesamt verläuft die Phase-II-Metabolisierung bei Männern schneller als bei Frauen (Franconi et al. 2012). Der Großteil der pharmakologischen Wirkstoffe wird über die Nieren eliminiert. Alle Bestandteile der renalen Clearance – glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion und tubuläre Reabsorption – laufen auch nach Korrektur für Körperoberfläche und Gewicht bei Frauen langsamer ab als bei Männern (Soldin und Mattison 2009).

Angesichts dieser Vielzahl an geschlechtsspezifischen Unterschieden in Pharmakokinetik und Pharmakodynamik verwundert es nicht, dass auch bei den pharmakologischen Effekten und unerwünschten Wirkungen der Medikamente Unterschiede zwischen Männern und Frauen bekannt sind. Insgesamt treten Medikamentennebenwirkungen bei Frauen häufiger auf als bei Männern (Rademaker 2001; Tran et al. 1998) und sind häufiger klinisch relevant (Pirmohamed et al. 2004; Patel et al. 2007). Zu den Erklärungsansätzen für diese Verteilung zählen die bei Frauen im Verhältnis zum Körpergewicht häufig höheren Medikamentendosen (Martin et al. 1998), die geringere hepato-renale Clearance bei Frauen, die bei gleicher Dosis zu höheren Plasmakonzentrationen vieler Substanzen führt (Schwartz 2007; Anderson 2008), und mögliche Geschlechtsunterschiede in Zahl und Bindungsverhalten verschiedener Rezeptoren (Soldin und Mattison 2009). Dazu kommt, dass Frauen aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung eine größere Wahrscheinlichkeit für Multimorbidität und Polypharmazie bei gleichzeitig niedriger renaler Clearance im hohen Alter haben, was das Risiko für Überdosierungen und Wechselwirkungen erhöht (Schwartz 2007). Es gibt Hinweise, dass auch bei Nebenwirkungen der AED Geschlechtsunterschiede vorliegen könnten. So sind allergische und idiosynkratische Hautreaktionen unter Therapie mit Lamotrigin, Carbamazepin oder Phenytoin bei Frauen signifikant häufiger (Alvestad et al. 2007), auch Gewichtszunahme bei Valproateinnahme scheint vermehrt bei Frauen ein Problem darzustellen (El-Khatib et al. 2007). Geschlechtsunterschiede in der antiepileptischen Therapie sollen in dieser Studie systematisch untersucht werden, indem neben den Nebenwirkungen auch Serumkonzentrationen, Poly- und Komedikation, sowie weitere konfundierende Faktoren berücksichtigt werden.

1.5 Fragestellungen und Ziel dieser Arbeit

Wie an mehreren Stellen aufgezeigt wurde, gibt es bislang kaum Studien, die gezielt Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit Epilepsie untersucht haben. Eine rezente Literaturanalyse (Gaus et al. 2011) zeigte, dass in den vergangenen 45 Jahren insgesamt nur 33 Arbeiten publiziert wurden, deren primäres Ziel die Untersuchung geschlechtsspezifischer Unterschiede bei Patienten mit Epilepsie war. Davon fokussierte nur eine Arbeit explizit auf psychosoziale Aspekte. Aus den für diese Arbeit zusammengetragenen Daten geht hervor, dass Geschlechtsunterschiede in vielen Bereichen plausibel und klinisch relevant sind. Insgesamt wird deutlich, dass ein

enormer Forschungsbedarf hinsichtlich biologischer und psychosozialer Geschlechtsaspekte bei Patienten mit Epilepsie besteht. Um eine Vielzahl von klinisch relevanten Themengebieten beleuchten zu können, wurde für die vorliegende Arbeit ein explorativer Ansatz mit nur wenigen gerichteten Hypothesen gewählt. Die drei übergeordneten Bereiche, die untersucht werden, sind die Epilepsien, die antiepileptische Pharmakotherapie und die psychosoziale Situation und Lebensqualität der Patienten. Zu diesen Gebieten lassen sich folgende Hypothesen und davon abgeleitete Fragestellungen formulieren:

Epilepsie

- Frauen leiden häufiger unter idiopathisch generalisierter Epilepsie, bei Männern kommen symptomatische Epilepsien häufiger vor. Symptomatische Epilepsie als Folge von Schädel-Hirn-Traumata und zerebrovaskuläre Erkrankungen sind bei Männern häufiger als bei Frauen.
- Gibt es Geschlechtsunterschiede bei der Verteilung und Ausprägung der Anfallstypen oder beim Erkrankungsalter?
- Zeigen sich Unterschiede in der Anfallssituation oder unterschiedliche Prädiktoren für Anfallsfreiheit?

Antiepileptische Pharmakotherapie

- Die Wahl der AED unterscheidet sich zwischen den Geschlechtern, insbesondere potentiell teratogene Substanzen wie Valproat werden bei Frauen seltener eingesetzt.
- Frauen nehmen, bezogen auf ihr Körpergewicht, höhere AED-Dosen ein als Männer. Sie zeigen höhere Plasmakonzentrationen der Medikamente als Männer.
- Frauen geben häufiger Nebenwirkungen an als Männer. Die Nebenwirkungen belasten sie mehr, d.h. diese haben einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität. Gewichtszunahme und Hautreaktionen kommen bei Frauen häufiger vor. Unterscheiden sich andere Nebenwirkungen ebenfalls in ihrer Häufigkeit?
- Unterscheidet sich die Therapieadhärenz zwischen den Geschlechtern?

Psychosoziale Situation und Lebensqualität

- Männer und Frauen leiden vermutlich, im Gegensatz zur Normalbevölkerung, gleich häufig an Depressionen und Angststörungen. Die Prävalenz dieser Störungen ist hoch (20-50%).
- Depression und Angst beeinflussen die Lebensqualität (QOLIE-31P) mehr als epilepsiebezogene Variablen wie Anfallsfrequenz und Anfallsfreiheit. Bei Männern und Frauen sind unterschiedliche Einflussfaktoren Prädiktoren der Lebensqualität. Mögliche weitere Einflussgrößen wie soziale Unterstützung, Migrationshintergrund, berufliche Situation und Familienstand werden untersucht.
- Frauen gehen mit ihrer Erkrankung offener um, das nähere private und berufliche Umfeld weiß häufiger als bei männlichen Patienten von der Epilepsie.
- Patienten mit Epilepsie fahren häufig Auto, obwohl sie aufgrund ihrer Anfallssituation keine Fahreignung haben. Dieses Verhalten ist zwischen Männern und Frauen unterschiedlich ausgeprägt.

2. METHODIK

2.1. Überblick

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer monozentrischen Querschnittsanalyse anhand eines semistrukturierten Interviews bei ambulant behandelten Patienten mit Epilepsie erhoben. Die Studie wurde an den Epilepsieambulanzen der Klinik für Neurologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum und Campus Mitte durchgeführt. Von Februar 2011 bis Mai 2012 wurden Patienten befragt. Zudem wurde bei allen Patienten die im Rahmen der Routinediagnostik erhobenen Serumkonzentrationen der antiepileptischen Medikation erfasst. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité genehmigt (Antragsnummer EA2/133/10). Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich über Ziel und Inhalt der Studie sowie über die Datenschutzbestimmungen aufgeklärt. Den Patienten wurde dabei mitgeteilt, es handele sich um eine Studie zum Thema 'Lebensqualität bei Patienten mit Epilepsie', um eine Beeinflussung des Antwortverhaltens durch die Fokussierung auf Geschlechtsaspekte möglichst zu verhindern (vgl. dazu 2.5.). Alle Teilnehmer erteilten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie sowie zur anonymisierten Auswertung und Veröffentlichung ihrer Daten.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die eine der beiden Epilepsieambulanzen Campus Mitte oder Virchow-Klinikum im Zeitraum von Februar 2011 bis Mai 2012 aufsuchten und bei denen die Diagnose einer Epilepsie sicher war. Zusätzliche psychogene nicht-epileptische Anfälle stellten kein Ausschlusskriterium dar. Die Patienten mussten älter als 18 Jahre sein. Ausgeschlossen wurden gesetzlich betreute Patienten. Die Patienten mussten kognitiv und sprachlich in der Lage sein, den Inhalt des Fragebogens zu verstehen.

2.3. Erstellung des Fragebogens

Von September bis November 2010 wurde ein ausführlicher Fragebogen ausgearbeitet, an dessen Konzeption Frau Dr. Friederike Kendel vom Institut für medizinische Psychologie und Frau Dr. Sabine Oertelt-Prigione vom Institut für Geschlechterforschung in der Medizin (jeweils Charité) beteiligt waren. Die Fragen zu

Anfallssituation, antiepileptischer Therapie, Epilepsiesyndrom und Ätiologie, Komedikation und Komorbiditäten wurden in Absprache mit den beteiligten Neurologen, Prof. Dr. Martin Holtkamp und Dr. Verena Gaus, als klinisch bedeutsam identifiziert und formuliert. Fragen zur sozialen, beruflichen und ökonomischen Situation der Patienten wurden in Zusammenarbeit mit Frau Dr. Sabine Oertelt-Prigione und Dr. Friederike Kendel entwickelt. Frau Dr. Oertelt-Prigione steuerte Fragen zur Versorgungssituation der Epilepsiepatienten (Informationsbedarf, Kontakt zu Selbsthilfegruppen) bei. Für die Erfassung von Depressionen wurde der Patient Health Questionnaire-Depression (PHQ-D) ausgewählt und für die Detektion von Angststörungen die Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety (HADS-A), zwei Screeningfragebögen, welche sich auf die statistisch häufigsten psychiatrischen Erkrankungen bei Epilepsiepatienten konzentrieren. Zusätzlich zu den beiden letztgenannten Screeningfragebögen trug Frau Dr. Kendel zwei Instrumente zur Messung der sozialen Unterstützung bei: Das ENRICHED Social Support Instrument (ESSI) und den Multidimensionalen Kontaktkreis. Auf die einzelnen Screeningfragebögen wird im Abschnitt 2.4. eingegangen.

Am 28.10.10 und 02.11.10 erfolgte eine Testung des Fragebogens mit drei Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und sich bereiterklärten, den Fragebogen zu testen und dazu Feedback zu geben. In den drei Patientengesprächen wurden folgende Problembereiche identifiziert:

- Verständlichkeit der Fragen nicht immer gegeben
- Zeitrahmen der Befragung zu lang
- sehr persönliche Fragen (z.B. soziale Situation, psychische Belastung)

Zur besseren Verständlichkeit der Fragen wurde zum einen die Formulierung einiger Fragebogenbestandteile verändert, zum anderen wurde beschlossen, alle Fragen und Antwortmöglichkeiten unter Vorlage des Fragebogens vorzulesen und die Antwort des Patienten zu notieren. Dieses Vorgehen verkürzte außerdem die Gesamtdauer der Befragung merklich. Um es den Patienten zu erleichtern, sehr persönliche Fragen, etwa zu sozialer Unterstützung, Beziehungsstatus oder depressiven Gedanken zu beantworten, wurden mehrere Maßnahmen getroffen. Zum einen wurde Wert darauf gelegt, dass die Befragung in einem separaten Raum ohne Anwesenheit von Angehörigen oder weiteren Personen stattfand. Der Fragebogen wurde zudem so strukturiert, dass zu Beginn als neutral empfundene Themen wie Körpergröße und

Gewicht, Anfallssituation und Therapie abgefragt wurden, dann die berufliche und finanzielle Situation und am Schluss der Befragung potentiell kritische Themen wie die soziale Unterstützung und psychische Belastung. Zusätzlich wurden einige Fragen, beispielsweise zur finanziellen Situation oder zum Beziehungsstatus, um die Möglichkeit ergänzt, keine Angabe zu machen.

2.4. Inhalt des Fragebogens

Der Fragebogen enthält 47 Fragen und 5 etablierte Screeningfragebögen zu folgenden Themen:

Demographische Informationen: Alter, Geschlecht, Versicherungsstatus (gesetzliche oder private Krankenversicherung), Körpergröße und -gewicht der Patienten wurden erhoben. Zudem wurde ein potenzieller Migrationshintergrund der Patienten erfragt. In dieser Studie orientiert sich die Definition des Migrationshintergrunds an der Definition des Bundesamtes für Statistik für den Mikrozensus 2011. Dieser Definition folgend sind Personen mit Migrationshintergrund alle Menschen, die entweder selbst nach 1949 auf das Gebiet der heutigen Bundesrepublik Deutschland zugewandert sind oder, sofern sie in Deutschland geboren sind und die deutsche Staatsangehörigkeit besitzen, mindestens ein Elternteil haben, welches nach Deutschland zugewandert ist oder als Ausländer (d.h. ohne deutsche Staatsbürgerschaft⁴) in Deutschland geboren wurde (Statistisches Bundesamt 2012). Das bedeutet, dass nicht nur Menschen, die selbst aus anderen Ländern nach Deutschland immigriert sind, einen Migrationshintergrund besitzen, sondern auch Deutsche mit einem oder zwei Elternteilen, die ihrerseits eingewandert sind. Um die Befragung der Patienten kurz und einfach zu halten wurden diese Informationen mit der Frage *„Sind Sie oder ein oder beide Elternteile in einem anderen Land als Deutschland geboren worden?“* erfasst, ohne im Detail auf die Staatsangehörigkeit einzugehen.

Epilepsiesyndrom und Anfälle: Informationen zu Epilepsiesyndrom, Ätiologie und Anfallstypen sowie das Alter bei Erstmanifestation der Epilepsie wurden der Patientenakte entnommen. Die Patienten wurden zusätzlich zu Anfallsfrequenz, Anfallstypen und Anfallsfreiheit sowie zu ihren Vermutungen zu Ursachen und möglichen Triggerfaktoren ihrer Erkrankung befragt.

⁴ Wer in Deutschland geboren wird erhält die deutsche Staatsbürgerschaft nur dann automatisch, wenn mindestens ein Elternteil seit mindestens 8 Jahren in Deutschland lebt.

Antiepileptika: Art und Dosis der aktuellen antiepileptischen Medikation wurden erfragt und mit der Patientenakte abgeglichen. Der Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme wurde notiert. Nebenwirkungen der antiepileptischen Medikation zum Zeitpunkt der Befragung und, falls zutreffend, bei früherer antiepileptischer Medikation wurden ebenso erfragt wie Absetzversuche, Dosisänderungen und Angaben zur Therapietreue.

Defined Daily Dose (DDD): Die WHO definiert die DDD folgendermaßen: *“The DDD is the assumed average maintenance dose per day for a drug used for its main indication in adults”* (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2015). DDDs werden für alle zugelassenen Medikamente von einer Expertengruppe des *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* festgelegt. Sie dienen dazu, die Dosierung von Medikamenten vergleichen zu können, ohne dass dabei z.B. die Darreichungsform oder die Bioverfügbarkeit (die zwischen den Herstellern variieren kann) beachtet werden muss. Tabelle 1 zeigt die DDD für alle antiepileptisch wirksamen Medikamente (mit Ausnahme von Studienmedikamenten), mit denen Patienten der Studienpopulation behandelt wurden.

AED	DDD in mg	AED	DDD in mg
Valproinsäure	1500	Phenobarbital	100
Carbamazepin	1000	Phenytoin	300
Lamotrigin	300	Mesuximid	900
Levetiracetam	1500	Ethosuximid	1250
Topiramat	300	Acetazolamid	750
Lacosamid	300	Pregabalin	300
Primidon	1250	Clobazam	20
Oxcarbazepin	1000	Clonazepam	8
Eslicarbazepin	800	Zonisamid	200
Gabapentin	1800	Brom	keine Angabe

Tab.1: Antiepileptika und DDD nach Definition der WHO. AED=Antiepileptic Drug, DDD=Defined Daily Dose. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2015.

Nach diesen Angaben wurde die DDD für jedes Antiepileptikum eines jeden Studienpatienten berechnet. Die DDDs der einzelnen antiepileptischen AED wurden bei mit Polytherapie behandelten Patienten addiert, um so das Verhältnis der individuellen AED-Gesamtdosis zur WHO-Durchschnittsdosis zwischen den Patienten vergleichen zu können.

Komorbiditäten: Physische oder psychiatrische Komorbiditäten sowie eine psychologische bzw. psychiatrische Behandlung wurden erfragt. Für die Erhebung depressiver Symptome und Angststörungen wurden folgende zwei Screeningfragebögen eingesetzt:

PHQ-D: Der Patients Health Questionnaire - Depression (PHQ-D) ist ein etabliertes Screeninginstrument für Depressionen. Ursprünglich mit 6000 Testpersonen aus der Allgemeinbevölkerung und in gynäkologischen Kliniken validiert (Kroenke et al. 2001), wurde der PHQ-D auch schon erfolgreich für die Detektion von depressiven Symptomen bei Patienten mit Epilepsie eingesetzt (Seminario et al. 2009). Der Fragebogen enthält neun Rubriken, welche die neun DSM-IV-Diagnosekriterien einer Depression erfassen. Das Vorhandensein dieser Symptome in den letzten 2 Wochen wird von den Patienten mit jeweils einer der vier möglichen Antworten von „überhaupt nicht“ bis „beinahe jeden Tag“ zeitlich eingeordnet. Diese Antworten werden mit 0 („überhaupt nicht“) bis 3 („beinahe jeden Tag“) Punkten bewertet, sodass sich Summenscores von 0 bis 27 möglichen Punkten ergeben. Die Interpretation des PHQ-D lässt zwei Hauptergebnisse zu: Das Vorliegen einer Depression nach DSM-IV-Kriterien und der Schweregrad der Depression einschließlich des Vorliegens einer Major Depression. Für die Einschätzung des Schweregrades der Depression lässt sich der Ergebnisscore in folgende Kategorien einteilen: 0-4 Punkte - keine Symptombelastung, 5-9 Punkte - mild; 10-14 Punkte - moderat; 14-20 Punkte - moderat/ schwer und ≥ 20 Punkte - schwer. Für die Diagnose einer Major Depression müssen mindestens fünf Symptome „mehr als die Hälfte der Tage“ vorhanden gewesen sein und niedergeschlagene Stimmung oder Antriebslosigkeit müssen unter den häufig vorhandenen Symptomen sein. Mit dieser Formel besitzt der PHQ-D eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 94% für das Vorliegen einer Major Depression (Kroenke et al. 2001).

HADS-A: Die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) ist ein etablierter Screeningfragebogen für Angststörungen und Depressionen. Er wurde 1983 von Zigmond und Snaith für somatisch kranke Patienten in allgemeinmedizinischen (bzw. nicht-psychiatrischen) Zusammenhängen entwickelt, ist seitdem aber mehrfach erfolgreich für die Detektion von Depressionen und Angststörungen bei Patienten mit Epilepsie eingesetzt worden (Mensah et al. 2007). Die Besonderheit dieses Screeningfragebogens liegt darin, dass er keine körperlichen Symptome, wie z.B. Schwindel, Schwächegefühl oder Schlafstörungen abfragt, die bei psychischer Belastung genauso wie bei körperlichen Erkrankungen auftreten können. Damit eignet sich die HADS besonders gut für den Einsatz bei chronisch kranken Patienten. Eine Übersichtsarbeit identifizierte 747 Artikel, die sich mit der HADS beschäftigt hatten. Diese berichteten übereinstimmend über eine gute Reliabilität und Validität des Fragebogens (Bjelland et al. 2002). In dieser Studie wurde nur die Subskala für Angststörungen verwendet (HADS-A). Die HADS-A besteht aus sieben Fragen mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten, welche die klinischen Hauptsymptome und Diagnosekriterien einer Angststörung abfragen. Sechs der Fragen zielen dabei auf die „psychischen Manifestationen von Angstneurosen“ ab (Herrmann et al. 1995), ein weiteres Item erfasst Panikattacken. Insgesamt ist die HADS-A dafür geeignet, eine generalisierte Angstsymptomatik aufzudecken, situationsgebundene Ängste oder Phobien werden nicht erfasst. Für die Interpretation wird der Summenscore aus allen Items verwendet. Jede der vier möglichen Antworten wird mit 0 bis 3 Punkten bewertet, sodass sich ein möglicher Summenscore von 0 bis 21 Punkten ergibt. Wenn der Cut-off bei ≥ 8 Punkten gesetzt wird, ergibt sich eine Sensitivität für die Diagnose einer Angststörung von 90% und eine Spezifität von 78% (Bjelland et al. 2002). Allerdings stellen die Cut-off-Werte eher „Orientierungsmarken“ (Herrmann et al. 1995), als feste Grenzwerte dar. Cut-off-Werte nach Zigmond und Snaith (auch bei Mensah et al.) sind folgende: < 7 - keine Angststörung, $8-10$ - grenzwertig, > 11 - auffällig (krankheitswertige Angst). Für diese Einteilung liegt die Sensitivität bei 83,8% und die bei Spezifität 61,5% (Herrmann et al. 1995).

Komedikation und alternative Heilmethoden: Die Einnahme von Komedikation (also anderen Medikamenten als den AED) wurde erhoben. Die Patienten wurden zu ihrer Nutzung alternativer Heilverfahren wie Homöopathie o.ä. zur Behandlung der Epilepsie wie auch anderer Erkrankungen befragt.

Sozioökonomische Informationen: Die Patienten gaben Informationen zu Partnerschaft und Kindern, Migrationshintergrund, Bildungsstand, beruflicher Situation, Einkommen und Zufriedenheit mit Einkommen und Beruf an.

Soziale Situation: Es wurden zwei Screeninginstrumente eingesetzt, um die Qualität (ESSI) und Quantität (multidimensionaler Sozialkontaktkreis, MuSK) der sozialen Unterstützung der Patienten zu erheben. Zusätzlich wurden Fragen zu Bezugspersonen, Stigmatisierung durch die Epilepsie und Kontakt zu Selbsthilfegruppen gestellt.

ESSI: Der ESSI (ENRICHD Social Support Instrument) ist ein kurzer Fragebogen zur Evaluation der subjektiv wahrgenommenen und erhaltenen sozialen Unterstützung. Er wurde von der ENRICHD-study-group für den Einsatz bei Patienten mit Myokardinfarkt und koronarer Herzkrankheit entwickelt (Cowan et al. 2008) und gilt mittlerweile als Standardinstrument zur Untersuchung der sozialen Unterstützung bei kardial erkrankten Patienten (Kendel et al. 2011a). Der ESSI wurde in dieser Studie eingesetzt, da kein gleichwertiges Instrument identifiziert werden konnte, das bereits für den Einsatz bei Patienten mit Epilepsie validiert wurde. Der Fragebogen besteht aus sechs Kategorien, in denen Bestandteile sozialer Unterstützung abfragen, welche als Prädiktoren der Prognose bei koronarer Herzerkrankung identifiziert werden konnten. Die Antwortmöglichkeiten werden in Form einer Likert-Skala von „nie“ bis „immer“ angegeben und jeweils mit 1 („nie“) bis 5 („immer“) Punkten bewertet. So ergibt sich ein Summenscore mit einer Spanne von 5-25 Punkten. Erfragt werden die Möglichkeit, Gespräche zu führen, einen guten Rat zu bekommen, Liebe und Zuneigung zu erfahren, Hilfe bei der Alltagsarbeit, emotionale Unterstützung und Kontakt zu einer engen Bezugsperson zu erhalten. Die fünfte Frage, in der es um Unterstützung bei der Alltagsarbeit geht, wird bei der Auswertung des Fragebogens nicht berücksichtigt und gilt somit als Distraktor (Kendel et al. 2011b). Für die Auswertung werden zwei Gruppen gebildet: Niedrigere soziale Unterstützung und höhere soziale Unterstützung. Für die Gruppe der höheren sozialen Unterstützung wird der Grenzwert bei einem Skalenwert von ≥ 18 Punkten gesetzt. Für die niedrigere soziale Unterstützung müssen außerdem mindestens zwei Items mit ≤ 3 Punkten angegeben werden.

Multidimensionaler Sozialkontaktkreis (MuSK): Während der ESSI die Qualität der wahrgenommenen sozialen Unterstützung erfasst, wird in dieser Studie der MuSK

eingesetzt, um die Quantität der sozialen Kontakte, das sogenannte soziale Netz, zu erheben (Linden et al. 2007). Der MuSK stellt eine kreisförmige Grafik dar, die mit Linien in einzelne Bereiche unterteilt ist. Diese Bereiche bilden die wichtigsten Parameter des sozialen Netzes ab: Haushalt, weitere Familie, Arbeit/ Ausbildung, gute Freunde, Freizeit, Nachbarschaft und Andere. Der Patient wird aufgefordert, an die Menschen zu denken, mit denen er in den vergangenen vier Woche in persönlichem Kontakt (persönliches Gespräch, Telefonat oder Brief/ E-Mail) gestanden hatte. Dazu zählten sowohl angenehme als auch unangenehme, belastende Kontakte. Diese Kontaktpersonen werden den einzelnen Kategorien zugeordnet, indem der Patient für jeden Lebensbereich die Anzahl der Kontaktpersonen nennt. Für die Auswertung des MuSK sind folgende Begriffe relevant:

- *Gesamtnetzgröße/ Soziales Netz*: Summe aller Kontakte aus allen Bereichen. Die durchschnittliche Gesamtnetzgröße in der Normalbevölkerung liegt bei 20-25 Personen (Linden et al. 2007).
- *Integrationsindex*: Summe aller Lebensbereiche, in denen der Befragte mindestens eine Kontaktperson angibt. Ausgehend von der Annahme, dass bei einem intakten sozialen Netz möglichst Kontakte in allen sozialen Bereichen vorhanden sein sollten (Theorie der Rollenakkumulation), gelten Befragte mit 6-7 Bereichen als optimal sozial integriert (Linden et al. 2007). Kontakte in 4-5 Lebensbereichen entsprechen einer mittleren sozialen Integration und Kontakte in 3 oder weniger Bereichen weisen auf soziale Isolation hin.
- *Netzspektrum*: Art der Lebensbereiche, in denen es Kontakte bzw. keine Kontakte gibt.
- *Differentielles Netz*: prozentualer Anteil der Kontaktpersonen eines Bereiches an allen Kontaktpersonen in allen Bereichen.

Der MuSK ist grundsätzlich darauf ausgelegt, zusätzlich die Zeitdimension der Kontakte (alltägliche vs. grundsätzliche Bezugspersonen) und die Unterscheidung in emotionale vs. praktische Unterstützung bzw. Belastung abzufragen. Diese Aspekte wurden jedoch im Rahmen dieser Studie nicht erhoben, um den zeitlichen Rahmen der Befragung nicht zusätzlich zu strapazieren. Zudem ist die qualitative Komponente des sozialen Netzes bereits durch den ESSI gut erfasst.

Führerschein und Fahrverbot: Der Fragebogen enthält Fragen zum Besitz eines Führerscheines, zu Fahrverbot aus Patientensicht und Fahren trotz Verbot. Die Fahreignung wurde außerdem von den behandelnden Neurologen evaluiert, um sie mit der Einschätzung des Patienten vergleichen zu können. Die Kriterien für eine Fahreignung bei Epilepsie werden durch das Bundesamt für Straßenwesen in der Begutachtungsleitlinie für Kraftfahrereignung zusammengefasst. Darin heißt es, dass ein Fahrverbot grundsätzlich anzunehmen ist, „[...] solange ein wesentliches Risiko von Anfallsrezidiven besteht“ (Bundesanstalt für Straßenwesen 2014). Bei Patienten mit Epilepsie besteht also grundsätzlich ein Fahrverbot, für das folgenden Ausnahmen gelten:

- Mindestens 1 Jahr Anfallsfreiheit
- Bei Epilepsie mit ausschließlich schlafgebundenen Anfällen nach 3 Jahren Beobachtungszeit
- Bei einfach fokalen Anfällen ohne Bewusstseinsstörung und ohne motorische, sensorische oder kognitive Einschränkung der Fahrtauglichkeit nach 1 Jahr Beobachtungszeit
- Bei Veränderung von Dosis, Substanz oder Präparat der antiepileptischen Medikation, 1-jährige Anfallsfreiheit vorausgesetzt, nach 3 Monaten

Relevante Veränderungen der Lebenssituation: Den Patienten wurde die offene Frage gestellt, ob es in den letzten drei Monaten relevante Veränderungen in ihrer Lebenssituation gegeben habe, wie diese Veränderungen ausgesehen und ob sich diese auf die Anfallssituation ausgewirkt haben. Grund für diese Frage war vor allem, relevante Veränderungen der Lebenssituation als möglichen konfundierenden Faktor der Lebensqualität und der psychischen Situation zu erfassen.

Lebensqualität: Zur Evaluation der Lebensqualität wurde der QOLIE-31-P (Version 2.0, Deutsch) eingesetzt:

QOLIE-31-P: Der Quality Of Life In Epilepsy (QOLIE-31) – Fragebogen, der 1998 von Cramer erstmals entwickelt wurde (die erweiterte Version QOLIE-31-P entstand 2003), ist ein umfangreiches Instrument zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei Patienten mit Epilepsie (Cramer et al. 1998). Eine Übersichtsarbeit von 2005 verglich alle Fragebögen, die für die Erfassung von Lebensqualität bei Epilepsie bisher eingesetzt wurden, und identifizierte 45 verschiedene Instrumente. Zu

den sechs Fragebögen der ersten Wahl gehört der QOLIE-31 (Leone et al. 2005). Der Qolie-31 wurde kulturell angepasst in diverse Sprachen übersetzt, in dieser Studie wurde die validierte deutsche Version verwendet (May et al. 2001). Der QOLIE-31-P ist eine Weiterentwicklung des QOLIE-31, wobei das ‚P‘ für patient-weighted steht und sich auf zusätzliche Items bezieht, welche eine subjektive Einschätzung der Belastung (*distress*) und eine Gewichtung der einzelnen Bereiche durch den Patienten beinhalten. Die Nutzung des QOLIE-31-P in dieser Studie erfolgte mit Erlaubnis der Autorin, Joyce A. Cramer. Der QOLIE-31-P enthält insgesamt 31 Fragen, die in sieben Subskalen zusammengefasst sind. Zudem gibt es zwei allgemeine Skalen zu Lebensqualität und Gesundheitszustand und ein Item, welches die subjektive Gewichtung der einzelnen Bereiche durch den Patienten erfasst. Es werden folgende Bereiche erfragt:

Tab. 2: Subskalen des QOLIE-31-P.

Name der Kategorie	Deutscher Begriff	Inhalt
energy	Energie	Energie, Müdigkeit und Antrieb
mood	Stimmung	Emotionaler Zustand und affektive Probleme
daily activities	Tägliche Aktivitäten	Soziale Kontakte, Aktivitäten des täglichen Lebens
cognitive	Kognitive Probleme	Kognitive Probleme
medication effects	Medikation	Nebenwirkungen der antiepileptischen Medikation
seizure worry	Anfälle	Sorgen und Probleme durch Anfälle
Overall QoL (QoL= Quality of Life)	Lebensqualität insgesamt	Allgemeine Lebensqualität und Gesundheitszustand

In Tabelle 2 sind die in der englischsprachigen Originalversion des QOLIE-31-P verwendeten Begriffe angegeben, da mit diesen Begriffen auch die Syntax zur Berechnung der einzelnen Scores arbeitet. Zur besseren Lesbarkeit werden im Weiteren die angegebenen deutschen Begriffe für die einzelnen Skalen verwendet. Für die Auswertung kann ein Summenscore zwischen 0 und 100 Punkten aus allen beantworteten Fragen gebildet und bewertet werden. Genauso können die Subscores der einzelnen Skalen verglichen werden. Höhere Scores reflektieren eine bessere Lebensqualität.

2.5. Befragung und Datenerfassung

Patienten, die sich im Rahmen eines Routinetermins in der Ambulanz vorstellten, wurden gefragt, ob sie an einer Studie zum Thema ‚Lebensqualität bei Epilepsie‘ teilnehmen wollten. Den Patienten wurde nicht mitgeteilt, dass Geschlechtsunterschiede untersucht werden sollten, um ihr Antwortverhalten nicht zu beeinflussen (vgl. Helgeson 2005). Dieses Vorgehen wurde von der Ethik-Kommission der Charité explizit genehmigt. Die Patienten wurden über die Datenschutzbestimmungen aufgeklärt und bestätigten schriftlich ihre Teilnahme an der Studie. Im Anschluss erfolgte das semi-strukturierte Interview. Die Fragen wurden den Patienten vorgelesen und, wenn nötig, erläutert. Fragebogenbestandteile mit visueller Komponente (z.B. MuSK) wurden den Patienten gezeigt und erklärt. Der Teilfragebogen QOLIE-31-P konnte von Patienten, die intellektuell und physisch dazu in der Lage waren, auch selbstständig und in Abwesenheit der Interviewerin ausgefüllt werden konnte. Während der Befragung befanden sich die Patienten allein mit der Interviewerin in einem Raum, um eine Veränderung des Antwortverhaltens durch anwesende Familienangehörige oder andere Begleitpersonen zu vermeiden. Die Interviews dauerten jeweils ca. 20 bis 45 Minuten. Die Fragebögen wurden mit fortlaufenden Nummern versehen und bei der Eingabe in eine Access-Datenbank anonymisiert. Die Informationen aus den Fragebögen wurden durch Daten aus den Patientenakten ergänzt.

2.6. Bestimmung der Serumkonzentration der Antiepileptika

Im Rahmen ihres Termins in der Ambulanz, an dem auch die Befragung stattfand, wurde allen Patienten routinemäßig Blut abgenommen, um die aktuelle Serumkonzentration der Antiepileptika zu bestimmen. Die Bestimmung erfolgte in der Abteilung Pharmakologie des Zentrallabors am Campus Virchow - Klinikum der Charité. Das Labor wurde nach DIN-EN ISO 15189 zertifiziert.

2.7. Auswertung des Fragebogens

2.7.1. Umgang mit Freitexten

An verschiedenen Stellen wurden im Interview offenen Fragen gestellt, auf welche die Patienten in eigenen Worten antworteten. So ergaben sich Freitexte als Antwort auf folgende Fragen:

- Somatische und psychiatrische Komorbiditäten

- Komedikation
- Nebenwirkungen der Antiepileptika
- Alternative Heilverfahren
- Vorstellung des Patienten zur Ätiologie der Epilepsie und zu Triggerfaktoren der epileptischen Anfälle
- Gründe für eigenständige Dosisänderung der Antiepileptika
- Beruf
- Herkunftsland bei Patienten mit Migrationshintergrund
- Gründe für das Verschweigen der Epilepsie gegenüber bestimmten Kontaktpersonen
- Art der Veränderung der Lebenssituation in den letzten drei 3 Monaten

In diesen Bereichen wurden den Patienten bewusst keine Antwortmöglichkeiten vorgegeben, um wichtige Kategorien nicht zu übersehen. Für die statistische Auswertung mussten die vielen unterschiedlichen Angaben jedoch zu Gruppen zusammengefasst werden. Dazu orientierten wir uns an der Häufigkeit der einzelnen Angaben. Im Bereich der Komorbiditäten wurde z.B. jede Erkrankung als eigene Gruppe gewertet, an der mehr als 10 Patienten litten (z.B. Hypertonie, Hypothyreose, Diabetes mellitus), seltener genannte Erkrankungen wurden in der Kategorie ‚Andere‘ zusammengefasst.

2.7.2. Statistische Auswertung

Die Daten aus den Fragebögen, Informationen aus den Patientenakten und Plasmakonzentrationen der Antiepileptika wurden in einer mit *Microsoft Office Access 2007* erstellten Datenbank zusammengeführt. Dieses Programm ermöglicht das Sortieren, Filtern und Verknüpfen der Daten. Die weitere statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm *IBM SPSS Statistics 20*. Bei kontinuierlichen Daten wurden Mittelwert, Median und Standardabweichung bestimmt. Diese wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Wenn sich eine logarithmische Normalverteilung zeigte, wurde eine Log-Transformation vorgenommen, um die Daten in die Normalverteilung zu überführen. Dieses Verfahren wurde beispielsweise bei den Variablen Alter, Körpergewicht und der Zahl der Kontakte im MuSK durchgeführt. Für den Vergleich von Mittelwerten wurde bei normalverteilten (und log-transformierten) kontinuierlichen Daten der 2-seitige t-Test für unabhängige Variablen verwendet. Die Mittelwerte nicht normalverteilter Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Die Häufigkeiten normalverteilter kategorialer

Variablen wurden mittels Chi²-Test verglichen. Bei nicht normalverteilten quantitativen Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt. Ein signifikantes Ergebnis wurde jeweils bei einem p-Wert <0,05 mit einer 2-seitigen Betrachtung angenommen. Zur multivariaten Analyse wurden Verallgemeinerte Lineare Modelle genutzt, um Zusammenhänge und prädiktive Faktoren zu bestimmen und Unterschiede zwischen den Geschlechtskategorien herauszuarbeiten. Verallgemeinerte Lineare Modelle liefern unabhängige Assoziationsfaktoren der abhängigen Variablen und können damit hinsichtlich systematischer Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen (z.B. Altersunterschied) korrigieren. Außerdem können mit *nested*-Modellen Unterschiede zwischen zwei Gruppen innerhalb verschiedener Kategorien verglichen werden. Wenn beispielsweise Einflussfaktoren auf die Anfallsfreiheit untersucht werden, können alle unabhängigen Variablen des Modells innerhalb der jeweiligen Geschlechtskategorie betrachtet werden, sodass ein unterschiedlich großer Einfluss für das jeweilige Geschlecht berücksichtigt wird. Die Güte des jeweiligen Modells wird mit dem p-Wert des Omnibus-Tests angegeben. Der jeweilige vorhergesagte Wert kann dann mit einem Chi²-Test mit dem tatsächlichen Wert (z.B. Anfallsfreiheit ja/ nein) verglichen werden, um so eine Aussage über die Sensitivität des Modells treffen zu können.

2.7.3 Sonstiges

Zwei im Fragebogen erfasste Themengebiete wurden im Nachhinein als wenig relevant für diese Arbeit erachtet und nicht weiter aufgearbeitet: Der subjektive und mittels einiger ‚Wissensfragen‘ objektivierte Wissensstand der Patienten zum Thema Epilepsie und Fragen zur Versorgungsforschung, die sich auf Latenz der Diagnosestellung und Fachrichtung der diagnostizierenden Ärzte bezogen.

3. ERGEBNISSE

3.1. Demographie

3.1.1. Studienpopulation

Insgesamt wurden 319 Patienten gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen würden. Sechs Patienten lehnten die Teilnahme ab, 313 Patienten wurden initial in die Studie eingeschlossen. Der Datensatz einer Patientin wurde von der Auswertung ausgeschlossen, da sie, wie nachträglich bekannt wurde, gesetzlich betreut war und der Teilnahme an der Studie so nicht rechtswirksam zustimmen konnte. Sechs Patienten wurden ausgeschlossen, weil bei ihnen nach Rücksprache mit den betreuenden Ärzten und Überprüfung der Patientenakten die Diagnose der Epilepsie unsicher war. Drei weitere Fragebögen konnten nicht ausgewertet werden, da die Datensätze nur unvollständig vorlagen. Außerdem wurde ein weiterer Patient ausgeschlossen, dessen Fragebogen unvollständig ausgefüllt war und zu welchem keine schriftliche Einwilligung vorlag. Letztlich gingen die Datensätze von insgesamt 302 Patienten in die Auswertung ein.

Befragt wurden insgesamt 161 Frauen (53,3%) und 141 Männer (46,7%) an den Standorten Campus Charité Mitte (CCM) und Campus Virchow-Klinikum (CVK). Am Campus Mitte wurden geringfügig mehr Patienten eingeschlossen (n=163, 54%) als am Virchow-Klinikum (n=139, 46%). Hinsichtlich der demographischen Daten Geschlecht, Alter, Migrationshintergrund, Versicherungsstatus und BMI (Body Mass Index) zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen der am CCM oder CVK befragten Patienten.

3.1.2. Alter, Körpergröße, Gewicht und Body Mass Index

Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei 44,5 Jahren (zu den folgenden Angaben vgl. Tab.3). Die befragten Frauen waren im Mittel 40,4 (min. 18, max. 83) Jahre alt, die Männer 49,2 (min. 18, max. 86) Jahre, dieser Altersunterschied von 8,8 Jahren war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Körpergewicht und Größe waren bei den untersuchten Frauen im Durchschnitt geringer als bei den Männern ($p < 0,001$). Auch der aus diesen Daten berechnete BMI unterschied sich signifikant zwischen den Geschlechtern ($p < 0,001$): Der mittlere BMI der befragten Frauen lag bei $24,5 \text{ kg/m}^2$, der BMI der Männer hingegen bei $25,7 \text{ kg/m}^2$.

3.1.3. Versicherungsstatus und Migrationshintergrund

Fast alle befragten Patienten (96,3%) waren gesetzlich krankenversichert, lediglich 11 Patienten (3,7%) gehörten einer privaten Krankenversicherung an. Der Anteil der privat bzw. gesetzlich versicherten Patienten unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtern.

Einen Migrationshintergrund wiesen 58 (19,2%) der befragten Patienten auf. Die größte Migrantengruppe (n=24) kam aus Osteuropa (einschließlich Russland und ehemaliges Jugoslawien). Sechzehn Patienten gaben einen türkischen Migrationshintergrund an, acht Patienten kamen aus westeuropäischen Ländern bzw. den USA und weitere acht Patienten kamen aus anderen Ländern. Der Anteil der Männer und Frauen unterschied sich in den verschiedenen Gruppen nicht signifikant.

Tab. 3: Demographische Daten der Studienpopulation

	gesamt	Frauen	Männer	p-Wert (2-seitig)
n	302	161 (53,3%)	141 (46,7%)	-
Alter (Jahre)	44,5 (±16,6)	40,4 ± 14,9	49,2 ± 17,3	<0,001
	Spannweite 18-86			
Körpergröße (cm)	171,4 ± 8,7	166,2 ± 6,7	177,2 ± 6,8	<0,001
Gewicht (kg)	73,7 ± 15,9	67,4 ± 15,3	80,8 ± 13,3	<0,001
BMI (kg/m ²)	25,05 ± 5,01	24,5 ± 5,6	25,7 ± 3,9	<0,001
<u>Campus</u>				
CCM	163 (54%)	85	78	0,729
CVK	139 (46%)	76	63	
<u>Versicherung</u>				
PKV	11 (3,7%)	6	5	1,000
GKV	289 (96,3%)	153	136	
Migrationshintergrund	58 (19,2%)	31 (19,2%)	27 (19,1%)	1,000

BMI= Body Mass Index, CCM= Charité Campus Mitte, CVK= Campus Virchow-Klinikum, PKV= Private Krankenversicherung, GKV= Gesetzliche Krankenversicherung.

3.2. Epilepsie

3.2.1. Alter bei Erstmanifestation und Dauer der Epilepsie

Das Alter der Patienten bei Erstmanifestation der Epilepsie lag bei durchschnittlich 24,2 ±17,9 Jahren (Median 19,0). Frauen waren zu Beginn der Erkrankung im Mittel 20,4

$\pm 14,2$ Jahre alt und somit signifikant jünger als Männer ($28,6 \pm 20,6$, $p < 0,001$). Dieser Unterschied blieb bestehen, wenn nur Patienten mit fokaler Epilepsie berücksichtigt wurden: Die Frauen ($22,8 \pm 16,5$, Median 20 Jahre) waren signifikant früher erkrankt als die Männer ($30,7 \pm 21,2$, Median 27 Jahre, $p = 0,002$). Männer mit IGE ($13,0 \pm 6,6$ Jahre) waren bei Erkrankungsbeginn statistisch gesehen gleich alt wie Frauen ($16,4 \pm 9,3$, $p = 0,179$).

Zum Zeitpunkt der Befragung waren die Studienteilnehmer im Durchschnitt seit $20,2 \pm 16,7$ Jahren (Median 16,0) an einer Epilepsie erkrankt. Bei einigen Patienten lag die Erstmanifestation erst wenige Monate zurück, das Maximum der Erkrankungsdauer lag bei 68 Jahren. Ein signifikanter Geschlechtsunterschied in der Dauer der Epilepsie fand sich nicht.

3.2.2. Klassifikation der Epilepsien

3.2.2.1. Epilepsiesyndrom: generalisiert versus fokal

Bei einem Großteil der befragten Patienten lag eine fokale Epilepsie vor ($n = 214$, 70,9%, vgl. Tab. 4). Eine generalisierte Epilepsie wurde bei 23,5% der Patienten diagnostiziert und bei 17 Patienten (5,6%) blieb das Syndrom unklassifiziert.

Tab. 4: Epilepsiesyndrome

Epilepsiesyndrom	gesamt	%	Frauen	%	Männer	%	p-Wert (2-seitig)
generalisiert	71	23,5	55	34,2	16	11,3	<0,001
fokal	214	70,9	94	58,4	120	85,1	<0,001
unklassifiziert	17	5,6	12	7,5	5	3,5	0,210
Gesamt	302	100	161	100	141	100	-

Generalisierte Epilepsien kamen signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern vor ($p < 0,001$). Während bei mehr als einem Drittel der Frauen (34,2%) eine generalisierte Epilepsie vorlag, war dies nur bei 11,3% der Männer der Fall (Abb.3). Im Gegensatz dazu waren fokale Epilepsien bei Männern deutlich häufiger als bei Frauen ($p < 0,001$). Von den 17 Patienten mit unklassifizierter Epilepsie waren 12 (5,6%) weiblich und 5 (3,5%) männlich, dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,210$).

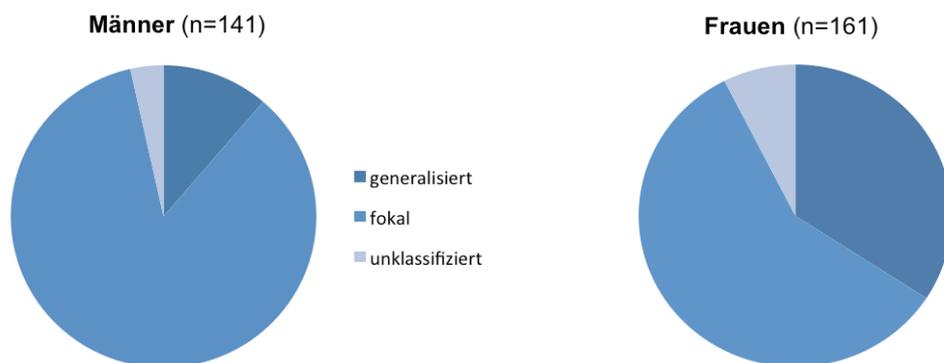


Abb. 3: Verteilung der Epilepsiesyndrome zwischen den Geschlechtern. Zahlenangaben in % innerhalb der Geschlechtskategorie

3.2.2.2. Spezifizierung des Epilepsiesyndroms und der elektroklinischen Syndrome

Bei allen generalisierten Epilepsiesyndromen waren Frauen häufiger betroffen als Männer. In der Gruppe der juvenilen myoklonischen Epilepsie (JME) war der Anteil der Frauen wesentlich höher als der der Männer ($p=0,004$). Nach Stratifizierung der Absencenepilepsien in ihre Subgruppen zeigte sich, dass an juveniler Absencenepilepsie (JAE) signifikant mehr weibliche Patienten erkrankt waren ($p=0,040$), während es diesen Geschlechtsunterschied bei der kindlichen Absencenepilepsie (CAE) nicht gab ($p=1,000$).

Die bei weitem größte Untergruppe der fokalen Epilepsien bildete die Temporallappenepilepsie. Hundertundvier (34,4%) der befragten Patienten waren betroffen, ohne dass es signifikante Geschlechtsunterschiede gab (Abb. 5). Auch die Verteilung von Parietal- und Okzipitallappenepilepsien unterschied sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern. Ein frontaler Fokus zeigte sich bei mehr Männern als Frauen ($p=0,041$). Multifokale Epilepsien lagen in dieser Population ausschließlich bei Frauen vor ($n=5$, $p=0,063$). Siebzehn Patienten (5,6%) ließen sich zum Zeitpunkt der Befragung keinem Syndrom zuordnen, da bei diesen Patienten auch die Einordnung in fokale oder generalisierte Epilepsie nicht möglich gewesen war. Neunundvierzig Patienten (16,2%) konnten zwar als fokal klassifiziert werden, der anatomische Ursprung ihrer Anfälle war jedoch auf der Basis der verfügbaren klinischen Angaben, elektroenzephalographischen und bildgebenden Untersuchungsergebnissen nicht zu eruieren. In dieser Gruppe der ‚lokalisatorisch unklar fokalen‘ Syndrome befanden sich signifikant mehr Männer als Frauen ($p=0,012$).

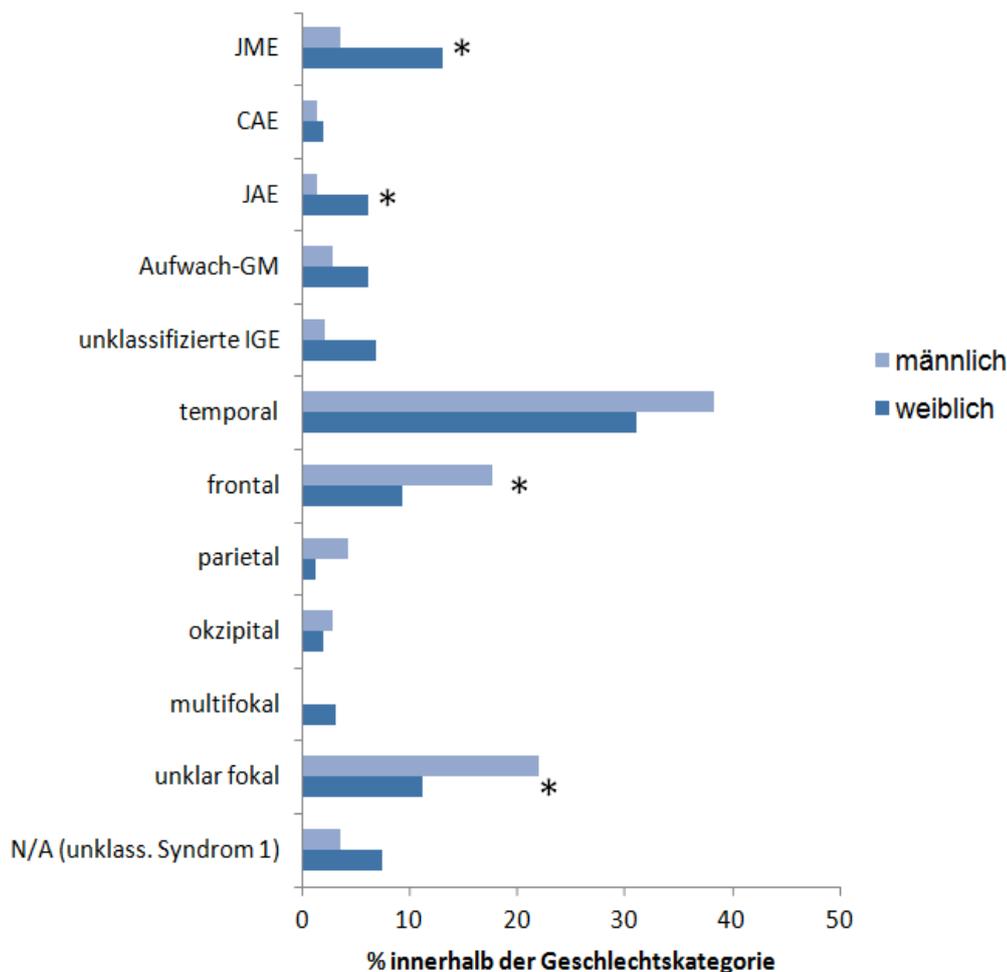


Abb. 4: Regionale/ elektroklinische Syndromzuordnung. JME: Juvenile Myoklonische Epilepsie; CAE: Childhood Absence Epilepsy; JAE: Juvenile Absence Epilepsy; Aufwach-GM: Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal; unklassifizierte IGE: unklassifizierte Idiopathische Generalisierte Epilepsie; N/A: nicht zutreffend bei unklassifiziertem Epilepsiesyndrom 1. Signifikante Ergebnisse ($p < 0,005$) sind mit * gekennzeichnet.

3.2.3. Anfallstypen

Im Folgenden werden zuerst die generalisierten und dann die fokalen Anfallsformen dargestellt (Tab. 5). Primär generalisierte tonisch-klonische Anfälle (pGTKA) ($p < 0,001$), Absencen ($p = 0,014$) und myoklonische Anfälle ($p = 0,006$) kamen häufiger bei Frauen vor. Männer gaben hingegen signifikant häufiger an, unter komplex-fokalen ($p = 0,001$) und sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen (sGTKA, $p = 0,036$) zu leiden.

Tab. 5: Anfallstypen

Anfallstyp	Gesamt	%	Frauen	%	Männer	%	p-Wert (2-seitig)
pGTKA	61	20,2	47	29,2	14	9,9	<0,001
Myoklonische Anfälle	25	8,3	20	12,4	5	3,5	0,006
Absencen	31	10,3	23	14,3	8	5,7	0,014
sGTKA	173	57,3	83	51,6	90	63,8	0,036
KFA	129	42,7	54	33,5	75	53,2	0,001
EFA, Aura	89	29,5	47	29,2	42	29,8	1,000
EFA, motorisch	35	11,6	16	9,9	19	13,5	0,371
EFA, aphasisch	13	4,3	7	4,3	6	4,3	1,000
EFA, alle Typen	126	41,7	65	40,4	61	43,3	0,641
GTKA, unklar	41	13,6	23	14,3	18	12,8	0,739

Häufigkeit aller Anfallstypen im Geschlechtervergleich. pGTKA: primär generalisierter tonisch-klonischer Anfall, KFA: komplex-fokaler Anfall, sGTKA: sekundär generalisierter tonisch-klonischer Anfall, EFA: einfach-fokaler Anfall.

Angesichts der unterschiedlichen Häufigkeit generalisierter und fokaler Epilepsien bei den beiden Geschlechtern erscheint ein Einfluss dieses Geschlechtsunterschieds auf die Verteilung der korrespondierenden Anfallsformen wahrscheinlich. Aus diesem Grund wurde im nächsten Schritt nach Epilepsiesyndrom stratifiziert und zunächst nur Patienten mit fokaler Epilepsie (n=214) berücksichtigt. In dieser Analyse zeigte sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied im Auftreten von komplex-fokalen Anfällen (KFA, p=0,401) und sGTKA (p=0,088) nicht mehr. Allerdings berichteten Frauen mit fokalen Epilepsien signifikant häufiger über einfach-fokale Anfälle (EFA) als Männer (p=0,012), 67,0% der Frauen und 49,2% der Männer mit fokaler Epilepsie waren von diesem Anfallstyp betroffen. Beim Vergleich pGTKA, Absencen und myoklonischer Anfälle bei Männern und Frauen mit generalisierten Epilepsien (unter Ausschluss der fokalen und unklassifizierten Epilepsien) zeigten sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede.

3.2.4. Anfallsfrequenz

Für die Analyse der Anfallsfrequenz wurden drei Kategorien gebildet: Mehrmals bis mindestens einmal im Monat, mehrmals bis mindestens einmal jährlich (aber seltener als monatlich) und seltener als einmal im Jahr. Primär generalisierte tonisch-klonische

Anfälle traten bei über zwei Drittel der Patienten (n=40, 67,8%), bei denen dieser Anfallstyp vorlag, seltener als jährlich auf. Rund ein Drittel (28,8%) der Patienten erlitt mehrmals im Jahr pGTKA und bei zwei Patienten (3,4%) trat dieser Anfallstyp mehrmals im Monat auf. Myoklonische Anfälle kamen bei über der Hälfte (56,5%) der betroffenen Patienten seltener als jährlich vor. Die Frequenz „häufiger“ bzw. „seltener als monatlich“ kam bei den verbleibenden Patienten etwa gleich häufig vor, es gab keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Diese zeigten sich jedoch bei der Frequenz von Absencen ($p=0,014$): Zwölf Frauen (66,7%) und ein Mann (14,3%) hatten mehrfach im Monat Absencen. Bei zwei Männern (und keiner Frau) kam es mehrmals im Jahr (seltener als monatlich) zu Absencen. Sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle traten bei den meisten betroffenen Patienten seltener als jährlich auf (n=99, 62,3%), bei einem kleineren Teil der Patienten (25,2%) lag die Frequenz zwischen monatlich und jährlich und 20 Patienten (12,6%) berichteten häufiger als monatlich über sGTKA. Das gleiche Verteilungsmuster wie bei primär- und sekundär generalisierten Anfällen zeigte sich auch bei unklaren generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Ein signifikanter Geschlechtsunterschied fand sich bei der Frequenz komplex-fokaler Anfälle ($p=0,035$): Mehr Frauen als Männer hatten angegeben, monatlich mehrfach KFA zu erleiden und mehr Männer berichteten, KFA seltener als monatlich zu erleiden. Die Kategorie „seltener als jährlich“ gaben jeweils weniger als ein Drittel der betroffenen Männer und Frauen an. Einfach-fokale Anfälle traten bei den Patienten insgesamt wesentlich häufiger auf als die generalisierten Anfallsformen. Beispielsweise berichteten 44,1% der Patienten (n=30) über Auren, die mit einer Frequenz zwischen täglich und monatlich auftraten. Ein Drittel der Patienten mit Auren erlebte diese häufiger als jährlich oder einmal im Jahr und ein weiteres Drittel (26,5%) hatte seltener als jährlich eine Aura. Die Frequenz einfach-fokal motorischer Anfälle verteilte sich ähnlich. Bei zwei Drittel der Patienten kamen sie häufiger als monatlich vor, neun Patienten (27,3%) erfuhren häufiger als jährlich motorische Anfälle und bei vier Patienten (12,1%) traten diese Anfälle seltener als jährlich auf. Es zeigten sich keine Geschlechtsunterschiede in der Anfallsfrequenz.

3.2.5. Anfallsfreiheit

Mehr als die Hälfte der Patienten (n=166, 54,9%) berichtete von Anfällen in den letzten 3 Monaten. Entsprechend war etwas weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer (45,1%) im letzten Vierteljahr anfallsfrei. Eine anfallsfreie Periode von über einem Jahr

Dauer im Verlauf der Erkrankung hatte ebenfalls ungefähr die Hälfte der Patienten (n=154, 50,9%) erlebt (Tab.6).

Tab. 6: Anfallsfreiheit

	gesamt	%	Frauen	%	Männer	%	p-Wert (2-seitig)
Anfälle letzte 3 Mon (,ja')	166	54,9	90	55,9	76	53,8	0,73
anfallsfrei ≥ 1 Jahr	154	50,9	84	52,2	70	49,5	0,097
Dauer längste anfallsfreie Periode (Monate)	72,5 \pm 71,4		79,7 \pm 82,7 min.12, max.456		63,8 \pm 53,9 min.6, max.240		0,527
Zeit seit letzter anfallsfreier Periode ≥ 1 Jahr (Jahre)	2,9 \pm 7,1		3,5 \pm 8,7 min.0, max.51		2,3 \pm 4,6 min. 0, max.21		0,280

Dargestellt sind das Auftreten von Anfällen in den letzten 3 Monaten vor Befragung, das Vorhandensein von anfallsfreien Perioden ≥ 1 Jahr, sowie Dauer und Zeitpunkt der letzten anfallsfreien Periode ≥ 1 Jahr im Geschlechtervergleich.

Bei keinem der untersuchten Aspekte ergab sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied, auch dann nicht, wenn nur Patienten mit fokalen oder nur Patienten mit generalisierten Epilepsien in der Analyse berücksichtigt wurden. Patienten mit generalisierter Epilepsie waren insgesamt signifikant häufiger über ein Jahr anfallsfrei als Patienten mit fokaler Epilepsie ($p < 0,001$).

3.2.5.1. Einflussfaktoren auf die Anfallsfreiheit

In der univariaten Analyse der Anfallsfreiheit in den letzten 3 Monaten mittels Chi²-Test hatte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern gezeigt. Das Epilepsiesyndrom hingegen war ein entscheidender Faktor für das Auftreten von Anfallsfreiheit. Aber auch innerhalb der Gruppe der generalisierten Epilepsien und der fokalen Epilepsien zeigten sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede (Abb.5). Die Anfallssituation wird jedoch von verschiedenen konfundierenden Faktoren beeinflusst, die in den beiden Geschlechtergruppen unterschiedlich repräsentiert waren. Daher wurde im nächsten Schritt eine multivariate Analyse von unabhängigen Einflussfaktoren durchgeführt, in der die wichtigsten demographischen und klinischen Variablen berücksichtigt wurden, um den tatsächlichen Einfluss des Geschlechts auf die Anfallssituation zu untersuchen (Abb.7, Tab.6). Hier zeigte sich, dass weibliches Geschlecht unabhängig von den anderen Variablen negativ mit Anfallsfreiheit in den letzten 3 Monaten assoziiert war ($\text{Exp}(B)=0,53$, $p=0,030$). Eine generalisierte Epilepsie

(OR=2,5, $p=0,006$) war positiv mit Anfallsfreiheit assoziiert, während die Zahl der Antiepileptika negativ mit dem Anfallsoutcome korrelierte (OR=0,5, $p=0,025$). Der Omnibustest zeigte mit $p<0,001$ eine hohe Modellgüte an. Insgesamt konnte dieses multivariate Modell eine gute Vorhersage für die Anfallsfreiheit in den letzten 3 Monaten treffen, in 71,4% der Fälle wurde eine Anfallsfreiheit korrekt vorhergesagt.

Neben der Anfallssituation in den letzten 3 Monaten vor Befragung wurde das Vorhandensein von anfallsfreien Episoden von mehr als einem Jahr Dauer im Verlauf der Erkrankung erfragt. In ein entsprechendes multivariates Modell konnten die Antiepileptika als Variable nicht eingeschlossen werden, da Informationen über alle AED in jeweiliger Dosis und Kombination, mit denen die Patienten in der Vorgeschichte behandelt wurden, nicht vorlagen. Wenn als mögliche Einflussfaktoren auf die Anfallsfreiheit also nur Geschlecht, Epilepsiesyndrom, Alter und Dauer der Epilepsie eingeschlossen wurden, zeigte sich das generalisierte Epilepsiesyndrom als einzige signifikante unabhängige Variable für das Vorliegen einer anfallsfreien Periode von über einem Jahr (OR=3,74, $p<0,001$). Im Gegensatz zum Modell für die Anfallsfreiheit in den letzten 3 Monaten war hier das Geschlecht kein unabhängiger Faktor ($p=0,316$).

gesamt %	männlich %	weiblich %	p-Wert
45.0	46.1	44.1	0.730

gesamt %	generalisiert %	fokal %	p-Wert
43.9	57.7	39.3	0.009

generalisiert			fokal		
männlich %	weiblich %	p-Wert	männlich %	weiblich %	p-Wert
62.5	56.4	0.777	43.3	34.0	0.204

Abb.5: Anfallsfreiheit in den letzten 3 Monaten stratifiziert nach Geschlecht und Epilepsiesyndrom.

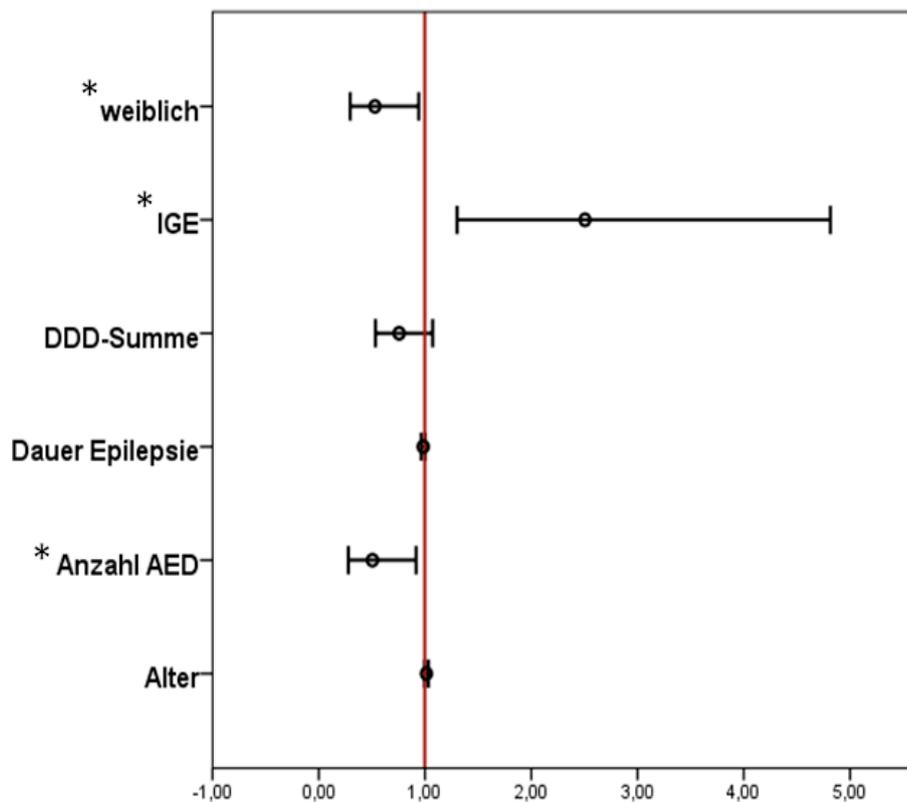


Abb. 6: Einflussfaktoren der Anfallsfreiheit in den letzten 3 Monaten. IGE: Idiopathische generalisierte Epilepsie, DDD: Defined Daily Dose. AED: Antiepileptic Drug. Dargestellt sind $\text{Exp}(B)$, entsprechend der Odds Ratio, und Konfidenzintervalle von $\text{Exp}(B)$. Signifikante Ergebnisse für IGE, weibliches Geschlecht und Anzahl aktueller AED sind mit * gekennzeichnet.

Tab.7: Verallgemeinertes Lineares Modell zur Anfallsfreiheit in den letzten 3 Monaten

Parameter	Regressions- koeffizient B	95% Konfidenzintervall für $\text{Exp}(B)$	p-Wert	$\text{Exp}(B)$
IGE (vs. fokal)	0,918	1,303 4,816	0,006	2,505
weiblich (vs. männlich)	-0,639	0,296 0,940	0,030	0,528
Alter	0,013	0,995 1,032	0,159	1,013
DDD-Summe	-0,279	0,534 1,071	0,116	0,756
Dauer Epilepsie	-0,017	0,965 1,001	0,064	0,983
Anzahl aktuelle AEDs	-0,684	0,278 0,916	0,025	0,505

IGE: Idiopathisch Generalisierte Epilepsie, DDD: Defined Daily Dose. AED: Antiepileptic Drug. Dargestellt sind $\text{Exp}(B)$ und Konfidenzintervalle von $\text{Exp}(B)$. Signifikante Ergebnisse für IGE, weibliches Geschlecht und Anzahl aktuelle AED. $\text{Exp}(B)$ entspricht der OR.

3.2.6. Ätiologie der Epilepsie

Bei den meisten Patienten lag entweder eine kryptogene (35,0%) oder symptomatische (36,0%) Epilepsie vor, und bei 70 Patienten (23,3%) war eine idiopathische Epilepsie diagnostiziert worden. Da bei 17 Patienten zum Zeitpunkt der Befragung das Syndrom nicht zugeordnet werden konnte, blieb hier auch die Ätiologie unklar. Idiopathische Epilepsien kamen signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern vor ($p < 0,001$). Abgesehen von einer Patientin mit symptomatischer generalisierter Epilepsie (progressive Myoklonusepilepsie bei Sialidose Typ I) fielen alle Patienten mit generalisierter Epilepsie auch in die idiopathische Gruppe. Eine symptomatische Epilepsie lag bei insgesamt 109 Patienten (36,0%) vor, dabei war der Anteil der symptomatischen Epilepsien bei den Männern signifikant höher als bei den Frauen ($p < 0,001$). Bei den Patienten mit kryptogenen Epilepsien gab es keinen signifikanten Geschlechterunterschied (51 Frauen, 31,9%, und 53 Männer, 37,9%). Wurden nur Patienten mit fokalem Epilepsiesyndrom berücksichtigt, waren kryptogene bzw. symptomatische Ätiologie zwischen Männern und Frauen jeweils gleich verteilt.

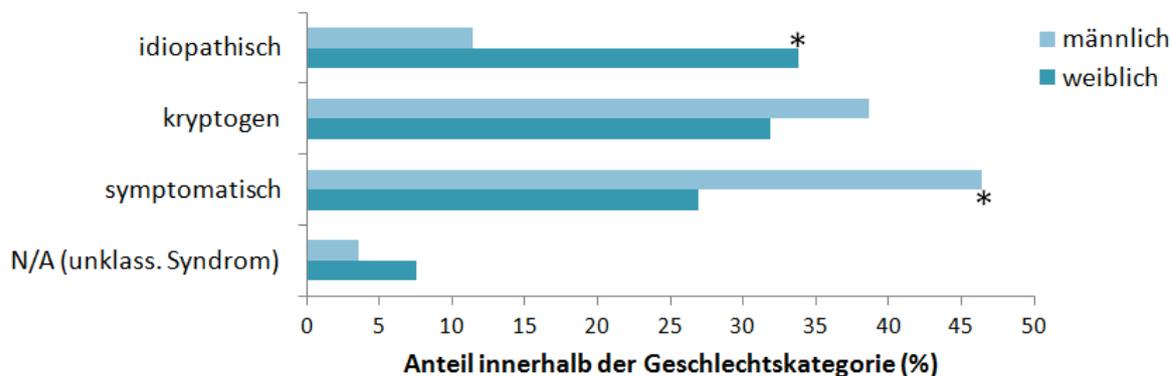


Abb. 7: Ätiologie der Epilepsie nach Geschlecht. Signifikante Ergebnisse mit * gekennzeichnet.

Ätiologische Zuordnung der symptomatischen fokalen Epilepsien

Während idiopathische generalisierte Epilepsien vermutlich genetisch bedingt sind und die Ätiologie der kryptogenen Epilepsien per definitionem nicht bekannt ist, lassen sich die symptomatischen fokalen Epilepsien weiter in ätiologische Gruppen gliedern (Abb. 8). Eine posttraumatische Epilepsie war bei 13 von 66 Männern mit symptomatischer Epilepsie und bei einer Frau (von 43) diagnostiziert worden ($p < 0,001$). Einen tendenziellen Unterschied gab es bei den zerebro-vaskulär bedingten Epilepsien, von denen 13 Männer und 9 Frauen betroffen waren ($p = 0,081$). Bei den übrigen Ursachen symptomatischer Epilepsien - Neoplasie, Hippokampussklerose, kortikale Malformation,

postinfektiöse und posthypoxische Genese (im Sinne z.B. einer perinatalen Asphyxie) - gab es keine signifikanten Unterschiede bei den Anteilen der betroffenen Männer und Frauen.

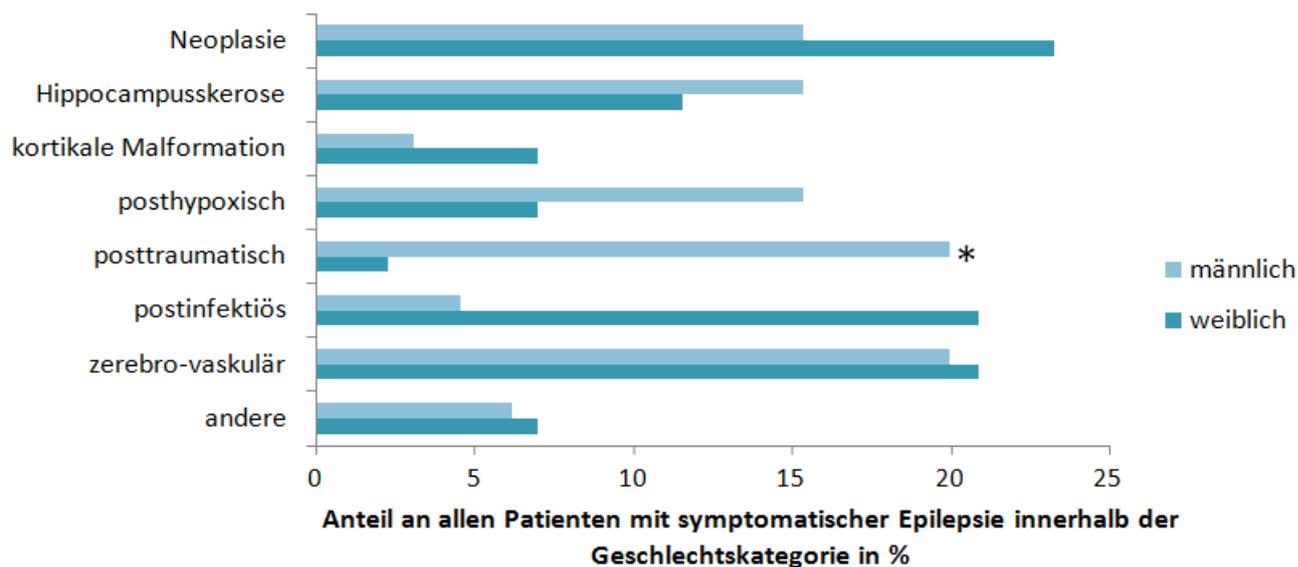


Abb.8: Ätiologie der symptomatischen Epilepsien nach Geschlecht. In der Abbildung sind nur Patienten mit symptomatischer Epilepsie erfasst. Signifikanter Unterschied bei posttraumatischer Ätiologie ($p < 0,001$), mit * markiert.

3.3. Antiepileptische Pharmakotherapie

3.3.1. Anzahl der aktuellen Antiepileptika

Zum Zeitpunkt der Befragung wurden 95% der Teilnehmer medikamentös antiepileptisch behandelt, 15 (5%) Patienten nahmen aktuell kein antiepileptisch wirksames Medikament ein. Im Durchschnitt nahmen die Patienten zum Zeitpunkt der Befragung 1,5 Antiepileptika ein ($\pm 0,9$, Median 1,0). Etwa die Hälfte der Patienten war mit einem Medikament versorgt ($n=164$, 54,3%). Dreiundachtzig Patienten (27,5%) nahmen zwei, 32 (10,6%) nahmen drei AED, sieben Patienten hatten vier AED und ein Patient nahm zum Zeitpunkt der Befragung sechs Antiepileptika ein. Die befragten Frauen nahmen im Durchschnitt signifikant weniger antiepileptische Substanzen ein ($1,4 \pm 0,8$ AED) als die Männer ($1,7 \pm 1,0$), ($p=0,022$). Ungefähr zwei Drittel der befragten Frauen ($n=99$, 61,5%) wurden mit antiepileptischer Monotherapie behandelt, während weniger als die Hälfte der Männer ($n=65$, 46,1%) nur ein AED einnahm ($p=0,008$). Männer wurden dementsprechend signifikant häufiger mit einer Polytherapie behandelt ($p=0,014$).

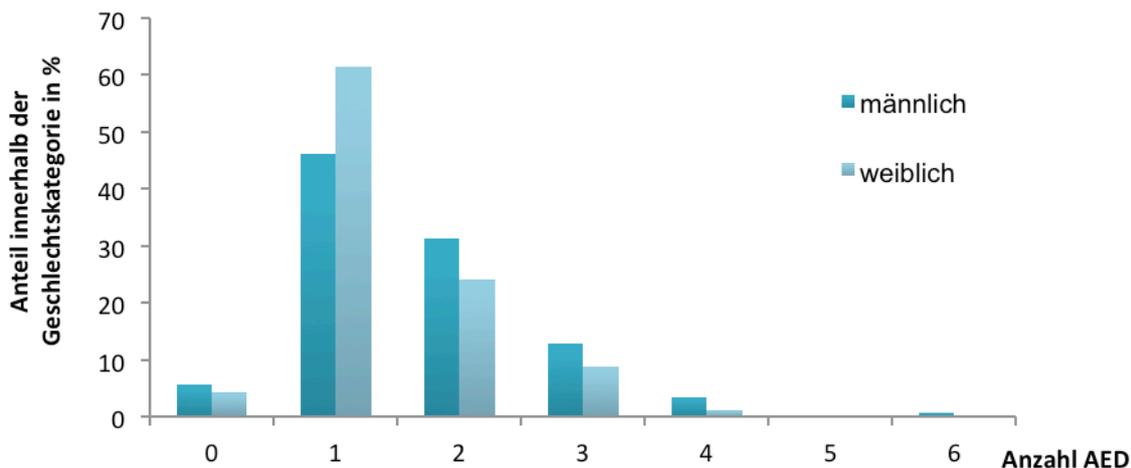


Abb. 9: Anzahl der aktuellen AED nach Geschlecht. AED: Antiepileptic Drug.

Die Anteile der Männer und Frauen, die mit Mono- bzw. Polytherapie behandelt wurden, wurden stratifiziert nach den Epilepsiesyndromen verglichen. Bei den Patienten mit fokalen Epilepsien zeigten sich dabei keine signifikanten Geschlechterunterschiede: Jeweils etwa die Hälfte der Patienten erhielt antiepileptische Monotherapie (55,3% der Frauen und 46,7% der Männer, $p=0,218$). Die andere Hälfte der Patienten wurde entsprechend mit Polytherapie behandelt. Ein deutlich anderes Bild zeigte sich bei den Patienten mit generalisierten Epilepsien. Signifikant mehr Frauen ($n=38$, 69,1% der Frauen mit IGE) als Männer ($n=6$, 37,5%) wurden hier mit Monotherapie behandelt ($p=0,039$). Polytherapie erhielten rund zwei Drittel der Männer mit IGE ($n=10$, 62,5%) und weniger als ein Drittel der betroffenen Frauen ($n=15$, 27,3%), ($p=0,016$). Bei Patienten mit unklassifiziertem Epilepsiesyndrom zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Zahl der Antiepileptika. Der Anteil der Patienten ohne antiepileptische Therapie zum Untersuchungszeitpunkt unterschied sich nicht zwischen den einzelnen Epilepsiesyndromen. Das Verallgemeinerte Lineare Modell bestätigte, dass weibliches Geschlecht bei generalisiertem Epilepsiesyndrom ein signifikanter negativer Prädiktor für Polytherapie war ($p=0,005$, $\text{Exp}(B)$ 0,337). In diesem Modell wurden Geschlecht, Epilepsiesyndrom, Alter und Dauer der Epilepsie (letztere beiden als potentiell konfundierende Faktoren) berücksichtigt. Die Dauer der Epilepsie stellte außerdem einen unabhängigen Prädiktor für Polytherapie dar ($p<0,001$, $\text{Exp}(B)$ 1,031).

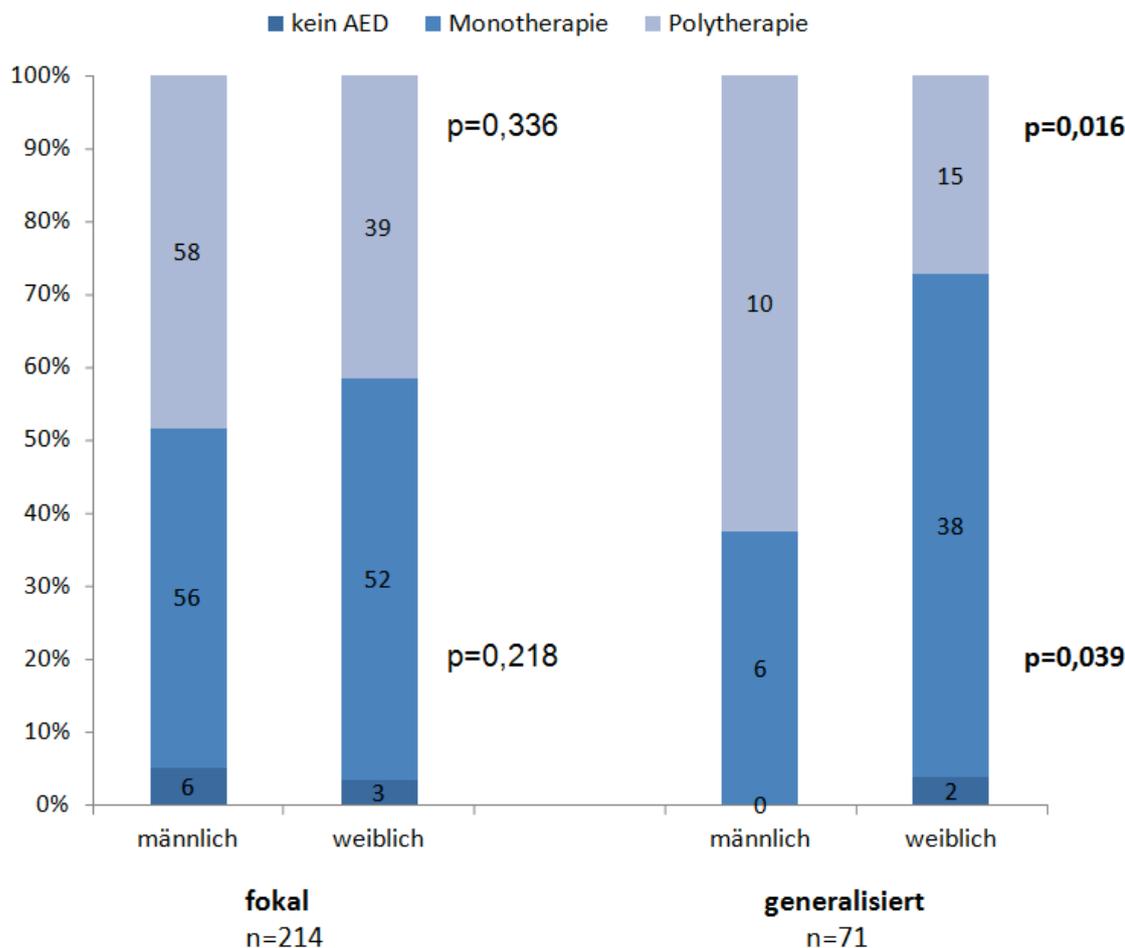


Abb.10: Verteilung von Mono- und Polytherapie nach Epilepsiesyndrom und Geschlecht. AED: Antiepileptic Drug. Signifikante Geschlechtsunterschiede für Mono- und Polytherapie bei generalisiertem Epilepsiesyndrom.

3.3.2. Substanzen

Insgesamt war Levetiracetam das am häufigsten eingesetzte Antiepileptikum (n=113, 37,4%). Darauf folgte Lamotrigin, das von 93 Patienten eingenommen wurde (30,8%). Ebenfalls häufig waren Valproat (64 Patienten, 21,2%) und Carbamazepin (n=46, 15,2%). Lacosamid wurde von 26 Patienten (8,6%) eingenommen. Bei der Verteilung der antiepileptischen Substanzen gab es keine signifikanten Geschlechtsunterschiede, wenn alle Patienten (mit Mono- und Polytherapie) betrachtet wurden. Bei der Analyse der in Monotherapie eingenommenen Substanzen fiel auf, dass signifikant mehr Männer mit Oxcarbazepin (p=0,027) und tendenziell mehr Männer mit Levetiracetam (p=0,098) behandelt wurden. Der Anteil der mit Lamotrigin in Monotherapie behandelten Frauen war tendenziell höher als der Anteil der Männer (p=0,053). Diese Unterschiede nivellierten sich, wenn bei der Analyse das Epilepsiesyndrom berücksichtigt wurde.

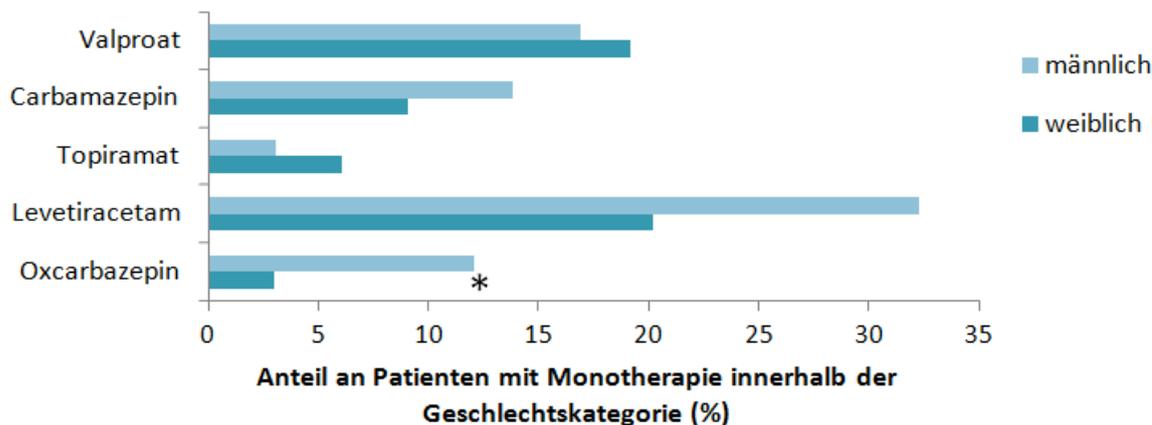


Abb. 10a: Antiepileptische Substanzen in Monotherapie nach Geschlecht. Dargestellt sind jeweils nur AED, die von 5 oder mehr Patienten eingenommen werden. Monotherapie bei n=164 (99 Frauen, 65 Männer). Signifikanter Unterschied bei Oxcarbazepin ($p=0,027$, mit * markiert), Trends bei Lamotrigin ($p=0,053$) und Levetiracetam ($p=0,098$).

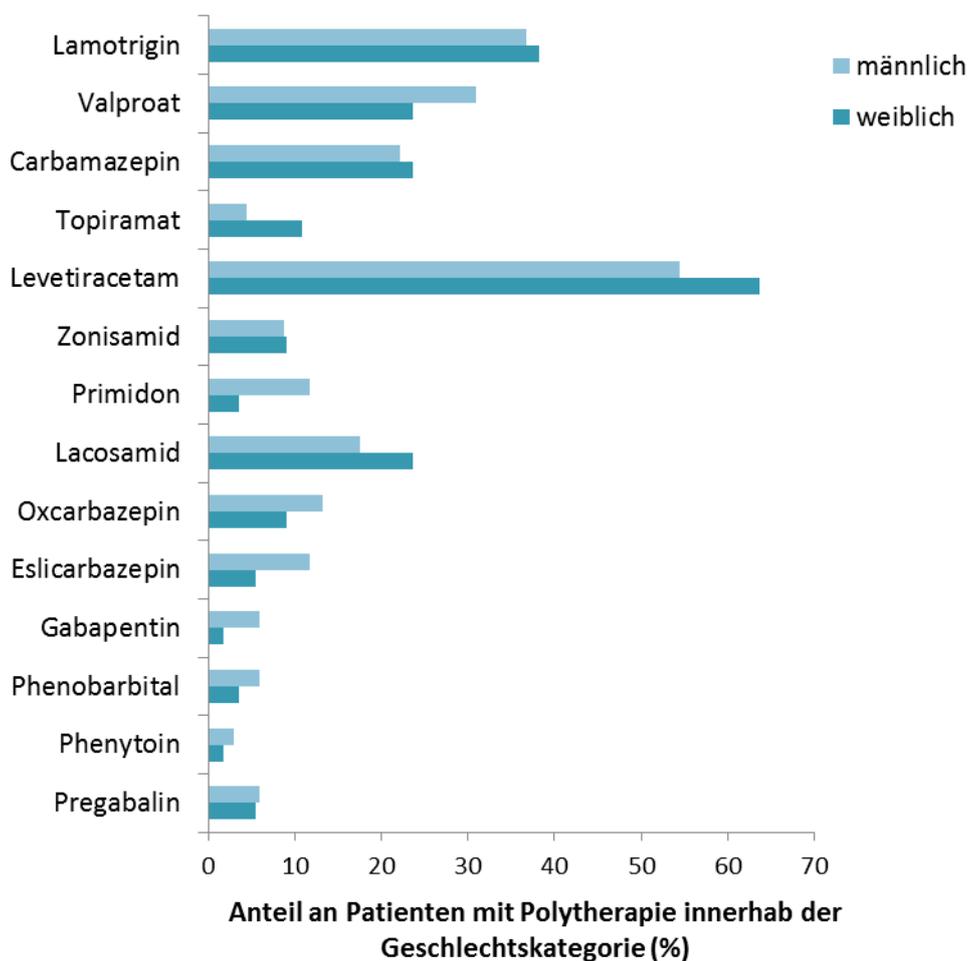


Abb. 10b: Antiepileptische Substanzen in Polytherapie nach Geschlecht. Dargestellt sind jeweils nur AED, die von 5 oder mehr Patienten eingenommen werden. Polytherapie bei insgesamt n=123 (55 Frauen, 68 Männer), keine signifikanten Unterschiede.

Klassische versus neuere Antiepileptika

Unter Ausschluss der Patienten ohne aktuelle antiepileptische Therapie wurde mehr als die Hälfte der Patienten (n=161, 56,1%) ausschließlich mit neueren Antiepileptika behandelt (Tab. 8). Ein kleinerer Teil der Patienten (n= 65, 22,6%) wurde ausschließlich mit klassischen Antiepileptika therapiert und 59 Patienten (20,6%) erhielten eine Kombinationstherapie aus klassischen und neueren Substanzen. Der Anteil der mit Kombinationstherapie aus klassischen und neueren AED versorgten Männer war mit 26,3% signifikant höher als der Anteil der Frauen (15,6%), (p=0,029), allerdings wurden Männer auch insgesamt häufiger mit einer Polytherapie behandelt (s.o.).

Tab. 8: Klassische versus neuere antiepileptische Substanzen

	gesamt	%	Frauen	%	Männer	%	p-Wert
Mono- oder Polytherapie mit ausschließlich klassischen AED	65	22,6	37	24,0	28	21,1	0,574
Mono- oder Polytherapie mit ausschließlich neueren AED	161	56,1	92	59,7	69	51,9	0,191
Polytherapie mit klassischen und neueren AED	59	20,6	24	15,6	35	26,3	0,028

Prozentangaben unter Ausschluss der Patienten die aktuell keine AED einnehmen (n=15). AED= Antiepileptic Drug. **Klassische AED:** Carbamazepin, Clonazepam, Ethosuximid, Primidon, Phenobabital, Phenytoin, Valproat, Acetazolamid. **Neuere AED:** Gabapentin, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lacosamid, Pregabalin, Topiramamat, Zonisamid.

3.3.3. Dosis

3.3.3.1. Defined Daily Dose (DDD)

Für alle antiepileptischen Substanzen wurde das Verhältnis der aktuellen Dosierung zur von der WHO als durchschnittliche Tagesdosis festgelegten Dosis (DDD) berechnet. Wenn sowohl Präparate in Mono- als auch in Polytherapie berücksichtigt wurden, zeigte sich, dass bei etwa der Hälfte der Substanzen, darunter die häufig verabreichten Medikamente Lamotrigin, Valproat, Carbamazepin und Lacosamid, die Tagesdosis der Patienten ungefähr der DDD entsprach (Tab. 9). Bei anderen Substanzen, z.B. Levetiracetam und Oxcarbazepin, lag die Tagesdosis deutlich über der DDD. Andere Antiepileptika wurden den Patienten in geringerer Dosierung verschrieben. So nahmen die mit Topiramamat, Clobazam und Gabapentin behandelten Patienten jeweils nur etwa die Hälfte der jeweiligen DDD ein. Der DDD-Unterschied zwischen den Geschlechtern war bei Valproinsäure als einziger Substanz signifikant (p= 0,009). Die behandelten

Frauen nahmen mit $0,69 \pm 0,45$ DDDs durchschnittlich nur zwei Drittel der definierten Tagesdosis ein, während die Dosierung bei den Männern höher, nämlich bei $1,03 \pm 0,57$, lag.

Beim Geschlechtsvergleich der DDDs in Monotherapie nivellierte sich dieser Unterschied für Valproat ($p=0,185$) und es zeigte sich ein Trend zu höheren Dosis-DDD-Ratios bei Frauen ($p=0,056$, $n=9$).

Tab. 9: Defined Daily Dose (DDD) nach Substanz und Geschlecht

AED	DDD gesamt	DDD Frauen	DDD Männer	p-Wert (2-seitig)
Lamotrigin	$1,16 \pm 0,6$	$1,15 \pm 0,62$	$1,19 \pm 0,82$	0,893
Valproat	$0,87 \pm 0,4$	$0,69 \pm 0,45$	$1,03 \pm 0,57$	0,009
Carbamazepin	$0,94 \pm 0,4$	$0,96 \pm 0,33$	$0,93 \pm 0,54$	0,647
Topiramat	$0,55 \pm 0,2$	$0,63 \pm 0,31$	$0,39 \pm 0,29$	0,101
Levetiracetam	$1,36 \pm 0,7$	$1,44 \pm 0,66$	$1,31 \pm 0,69$	0,259
Zonisamid	$1,63 \pm 0,6$	$2,00 \pm 0,00$	$1,36 \pm 0,84$	0,110
Primidon	$0,33 \pm 0,3$	$0,47 \pm 0,39$	$0,28 \pm 0,21$	0,373
Lacosamid	$0,92 \pm 0,4$	$0,93 \pm 0,43$	$0,91 \pm 0,60$	0,860
Oxcarbazepin	$1,39 \pm 0,7$	$1,35 \pm 0,99$	$1,39 \pm 0,75$	0,628
Eslicarbazepin	$1,35 \pm 0,7$	$1,16 \pm 0,76$	$1,44 \pm 0,85$	0,710

In der Tabelle sind nur AED (sowohl in Mono- als auch Polytherapie) berücksichtigt, die von mehr als 10 Patienten eingenommen werden. AED= Antiepileptic Drug.

Bei Patienten mit einer Kombinationstherapie wurden die DDDs der Einzelpräparate addiert. Wenn alle Therapieformen berücksichtigt wurden nahmen die Patienten im Durchschnitt $1,74 \pm 1,36$ DDDs ein (Median 1,33). Dieser Wert lag für die untersuchten Frauen bei 1,58 und damit signifikant ($p=0,012$) unter dem der Männer von 1,91. Dieser Vergleich wurde für die 164 mit Monotherapie behandelten Patienten wiederholt. Hier zeigte sich ein Trend ($p=0,056$) zu niedrigeren Medikamentendosen der Frauen im Verhältnis zur DDD bei den Männern (Frauen 0,85, Männer 1,01). Ein Vergleich der DDDs im Verhältnis zum Körpergewicht ergab keine signifikanten Geschlechterunterschiede.

3.3.3.2. Absolute Tagesdosis und Tagesdosis relativ zum Körpergewicht

Frauen nahmen im Durchschnitt ca. 500 mg weniger Valproat pro Tag ein als Männer. Insgesamt lag die Durchschnittsdosis der Frauen bei 1.046,9mg/d und die der Männer bei 1.554,7mg/d ($p=0,009$). Der Unterschied bei der Valproinsäure-Dosis war jedoch nicht mehr signifikant, wenn die Dosis auf das Körpergewicht der Patienten bezogen (mg/kgKG) und verglichen wurde ($p=0,265$), da die Frauen im Durchschnitt ein geringeres Körpergewicht aufwiesen als die Männer (Frauen 67,4kg, Männer 80,8kg). Ebenfalls nicht signifikant war der Vergleich der Valproinsäuredosen von Männern und Frauen in Monotherapie ($p=0,177$ für absolute Dosis in mg/d, $p=0,464$ für relative Dosis in mg/kgKG). Beim Vergleich der in Monotherapie eingenommenen Antiepileptika zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied bei der Dosierung von Topiramate. Frauen ($n=7$) nahmen höhere absolute ($p=0,032$) und relative Dosen ($p=0,040$) ein als Männer ($n=2$). Allerdings war die Männergruppe hier so klein, dass sich kaum eine belastbare Aussage treffen lässt.

Tab. 10: Dosis der AED in Abhängigkeit vom Körpergewicht

AED	Dosis in mg/kg KG Frauen	Dosis in mg/kg KG Männer	p-Wert (2-seitig)
Lamotrigin	5,4 ± 2,9	4,48 ± 2,8	0,091
Valproat	14,2 ± 5,3	11,1 ± 5,4	0,265
Carbamazepin	14,2 ± 5,3	11,2 ± 5,5	0,900
Topiramate	3,1 ± 1,5	1,82 ± 1,4	0,120
Levetiracetam	33,9 ± 17,1	24,31 ± 11,9	0,003
Zonisamid	5,7 ± 0,9	3,62 ± 2,3	0,106
Primidon	8,0 ± 7,02	3,99 ± 3,0	0,296
Lacosamid	4,3 ± 2,1	3,00 ± 1,9	0,927
Oxcarbazepin	19,3 ± 11,0	17,23 ± 8,5	0,946
Eslicarbazepin	13,17 ± 9,33	13,71 ± 7,16	0,594

In der Tabelle sind nur AED (in Mono- und Polytherapie) berücksichtigt, die von mehr als 10 Patienten eingenommen werden. AED= Antiepileptic Drug.

Frauen nahmen bezogen auf das Körpergewicht höhere Konzentrationen aller Substanzen (mit Ausnahme von Eslicarbazepinacetat) ein als Männer. Der Dosisunterschied erreichte allerdings bei Levetiracetam als einziger Substanz statistische Signifikanz: Frauen nahmen auf das Körpergewicht bezogen im Durchschnitt 9,7mg/kgKG mehr Levetiracetam ein als Männer ($p=0,003$). Dieser Unterschied zeigte sich nicht, wenn nur Levetiracetam in Monotherapie berücksichtigt wurde ($p=0,406$).

Wenn die Patienten in zwei Altersgruppen - jünger oder gleich 45 Jahre versus älter als 45 Jahre - eingeteilt wurden, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Medikamentendosis zwischen den beiden Altersgruppen. Es zeigten sich auch keine Dosisunterschiede zwischen den beiden Altersgruppen, wenn die Patienten nach Geschlecht getrennt untersucht wurden.

3.3.4. Serumkonzentration

Daten zur Serumkonzentrationen lagen bei 278 Patienten (96,8% von allen Patienten mit aktueller AED-Einnahme) für 18 antiepileptische Substanzen (mit Ausnahme von Brom und Mesuximid, für die keine Spiegel bestimmt wurden) vor. Die Daten zu den einzelnen Antiepileptika sind in den Tabellen 11 und 12 dargestellt. Die durchschnittliche Serumkonzentration der antiepileptischen Substanzen unterschied sich nicht signifikant zwischen Männern und Frauen. Dies war auch unabhängig davon, ob alle Antiepileptika oder nur die in Monotherapie verabreichten Substanzen verglichen wurden. Es wurde auch die Zeit zwischen letzter Medikamenteneinnahme und Blutentnahme erhoben, die sich ebenfalls zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschied. Bei beiden Geschlechtern zeigte sich eine große Varianz der Einnahmelatenzen: Einige Patienten hatten das Antiepileptikum bereits vor 18 bis 19 Stunden zuletzt eingenommen, während die letzte Einnahme in anderen Fällen weniger als 30 Minuten zurück lag.

Beim Vergleich der Serumkonzentrationen zwischen den zwei Altersgruppen (≤ 45 Jahre versus >45 Jahre) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Serumkonzentrationen der antiepileptischen Medikamente, auch nicht bei der getrennten Analyse von Männern und Frauen.

Tab.11: Serumkonzentration in mg/l

AED in mg/l	Gesamt		Frauen		Männer	
	n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD
Lamotrigin	90	6,4 ±3,7	54	6,1 ±3,8	36	6,8 ±3,3
Valproinsäure	61	62,9 ±30,7	31	62,3 ±33,7	30	63,4 ±27,8
Carbamazepin	44	9,3 ±3,7	21	9,9 ±3,1	23	8,3 ±4,5
Topiramat	16	5,6 ±4,0	10	6,2 ±4,5	6	3,1 ±2,2
Levetiracetam	106	23,2 ±15,4	52	25,5 ±16,9	54	20,6 ±13,7
Zonisamid	11	18,6 ±7,7	5	21,1 ±9,4	6	14,2 ±8,3
Primidon	9	8,6 ±4,7	2	10,7 ±6,4	7	7 ±5,2
Lacosamid	21	7,8 ±10,8	11	4,7 ±1,9	10	10,2 ±15,4
Oxcarbazepin	22	21,5 ±7,8	6	19,8 ±7,5	16	21,1 ±9,3
Eslicarbazepin	4	17,5 ±13,2	1	33,8	3	9,2 ±9,8
Gabapentin	2	6,2 ±0,2	0	-	2	6,2 ±0,2
Phenobarbital	6	15,9 ±12,7	2	26,25 ±19,3	4	10,6 ±6,1
Phenytoin	4	9,2 ±4,4	2	7,6 ±7,1	2	7,1 ±6,2
Ethosuximid	2	76 ±0,43	1	75,7	1	38,1
Acetazolamid	2	15 ±21,2	0	-	2	15 ±21,2
Pregabalin	2	3,0 ±3,9	0	-	2	2,0 ±3,9
Clobazam	1	0,09	0	-	1	0,09
Clonazepam	1	43,8	1	43,8	1	0

Serumkonzentrationen der AED in mg/l bei allen Patienten (Mono- und Polytherapie). Brom und Mesuximid sind nicht erfasst, da für diese Substanzen keine Serumkonzentrationen vorlagen. Die Angaben zu n beziehen sich auf die Zahl der vorliegenden Serumkonzentrationen (insg. von 96,8% aller Patienten mit AED-Einnahme). Bei keiner Substanz zeigten sich signifikante Unterschiede. SD= Standardabweichung.

Tab.12: Serumkonzentration in mg/l für Substanzen in Monotherapie

AED in mg/l	Gesamt		Frauen		Männer	
	n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD	n	Mittelwert ± SD
Lamotrigin	47	5,2 ±2,5	34	4,8 ±2,4	13	5,9 ±2,6
Valproinsäure	28	58,3 ±30,6	18	54,9 ±35,0	10	64,7 ±20,8
Carbamazepin	17	8,5 ±2,6	9	8,6 ±3,1	8	8,5 ±1,8
Topiramamat	7	6,5 ±4,9	5	8,1 ±4,9	2	2,5 ±1,5
Levetiracetam	38	17,8 ±15,2	19	17,0 ±16,0	19	18,5 ±14,7
Oxcarbazepin	11	23,8 ±8,3	3	20,0 ±9,2	8	25,3 ±8,2

Serumkonzentrationen der AED in mg/l in Monotherapie. Substanzen, die jeweils nur 1 Patient in Monotherapie einnahm (Lacosamid, Eslicarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Ethosuximid, Clonazepam) wurden in der Tabelle nicht erfasst. Für Brom und Mesuximid lagen keine Serumkonzentrationen vor. Die Angaben zu n beziehen sich auf die Zahl der vorliegenden Serumkonzentration. Bei keiner Substanz zeigten sich signifikante Unterschiede. SD= Standardabweichung.

3.3.5. Clearance

Eine Annäherung an die Clearance wurde für jede antiepileptische Substanz nach der Formel $Clearance (l/d) = Dosis (mg/d) / Serumkonzentration (mg/l)$ berechnet. Wenn alle Substanzen (in Mono- und Polytherapie) berücksichtigt wurden zeigte sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied bei der Clearance von Valproat, diese war bei den untersuchten Frauen signifikant niedriger als bei den Männern ($p=0,023$). Diesen Unterschied gab es nach Ausschluss der Polytherapie nicht (Tab. 13).

Tab. 13: Clearance (l/d) der AED in Monotherapie

Substanz	Clearance (l/d) Frauen	n	Clearance (l/d) Männer	n	p-Wert (2-seitig)
Lamotrigin	67,5 ± 39,6	33	48,5 ± 17,4	13	0,077
Valproat	31,5 ± 45,2	18	21,2 ± 13,8	10	0,661
Carbamazepin	99,4 ± 35,7	9	114,3 ± 25,3	8	0,343
Levetiracetam	258,5 ± 350,5	17	123,7 ± 106,6	19	0,282
Topiramamat	37,2 ± 22,6	6	27,1 ± 8,8	2	0,403
Oxcarbazepin	51,4 ± 15,8	3	64,7 ± 19,6	8	0,304

Es bestand ein linearer Zusammenhang zwischen Clearance und Alter der Patienten. Mit steigendem Alter nahm die Clearance der (in Monotherapie) eingesetzten Substanzen ab. Weil die Männer der Studienpopulation durchschnittlich fast 10 Jahre älter waren als die Frauen, wurde getestet, ob die Clearance der Frauen nach Korrektur für das Alter geringer war als die der Männer. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Geschlechtsunterschied beim Vergleich der Mittelwerte aus der Regressionsanalyse von Alter und Clearance mittels t-Test.

3.3.6. Nebenwirkungen

Die Frage, ob sie jemals Nebenwirkungen der antiepileptischen Medikamente festgestellt hätten, bejahten über zwei Drittel aller befragten Patienten (n=209, 69,2%), davon tendenziell mehr Frauen als Männer (p=0,074). Die mit Abstand häufigste Nebenwirkung, Müdigkeit, nannten 79 Patienten (26,2%). Der Anteil der Patienten mit Müdigkeit als Nebenwirkung war bei den Frauen knapp signifikant größer als bei den Männern (p=0,049). Andere häufig genannte Nebenwirkungen mit jeweils etwa 20 betroffenen Patienten waren Schwindel, Gedächtnisprobleme, Sehstörungen/Doppelbilder, Hautprobleme, Aggressivität/ Reizbarkeit und Gewichtszunahme. Zwölf Männer (8,5%) und eine Frau gaben an, unter Gang-/ Gleichgewichtsstörungen zu leiden (p=0,001). Diese war die einzige spezifische Nebenwirkung, von der signifikant mehr Männer als Frauen betroffen waren, in allen anderen Gruppen mit signifikanten Geschlechtsunterschieden war der Anteil der Frauen höher. Sehstörungen/Doppelbilder (p=0,016), Hautprobleme (p=0,004) und Gewichtszunahme (p=0,025) wurden häufiger von Frauen beschrieben. Ebenfalls signifikant war der Geschlechtsunterschied in der Gruppe „andere“, in der alle Nebenwirkungen zusammengefasst wurden, die jeweils von weniger als fünf Patienten genannt wurden. Darin fanden sich 37 Frauen (23,0%) und 17 Männer (12,1%), p=0,016.

Nebenwirkungen in den letzten 3 Monaten (also unter aktueller antiepileptischer Medikation und Dosierung) gab weniger als die Hälfte (n=121, 40,1%) der Patienten an. Auch von den aktuellen Nebenwirkungen waren mehr Frauen (43,5%, n=70) als Männer (36,2%, n=51) betroffen, ohne dass sich ein signifikanter Unterschied zeigte (p=0,433). Wenngleich die Gruppengröße bei den einzelnen Nebenwirkungen teilweise sehr klein war (min. 5, max. 46), zeigte sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied bei Gang-/ Gleichgewichtsstörungen, von denen ausschließlich Männer betroffen waren (n=5, p=0,021). Wurden nur Patienten in Monotherapie untersucht, so zeigten sich

signifikante Geschlechterunterschiede bei den Nebenwirkungen ‚Konzentrationsschwäche‘, die ausschließlich von Männern genannt wurde (n=4, p=0,023), und bei ‚Gewichtszunahme‘, welche nur von Frauen berichtet wurde (Frauen: n=8, 8,1%; Männer n=0, p=0,022).

Tab. 14: Jemals aufgetretene Nebenwirkungen

Nebenwirkung	gesamt	%	Zahl Frauen	%	Zahl Männer	%	p-Wert (2-seitig)
Müdigkeit	79	26,2	50	31,1	29	20,6	0,049
Schwindel	21	7,0	15	3,3	6	4,3	0,112
Konzentrationsschwäche	21	7,0	12	7,5	9	6,4	0,822
Gedächtnisstörung	20	6,6	10	6,2	10	7,1	0,819
Gang-/ Gleichgewichtsstörung	13	4,3	1	0,6	12	8,5	0,001
Sehstörung	23	7,6	18	11,2	5	3,5	0,016
Hautprobleme	20	6,6	17	10,6	3	2,1	0,004
Depressionen	14	4,6	8	5,0	6	4,3	0,792
Aggressivität	20	6,6	11	6,8	9	6,4	1,000
Haarausfall	13	4,3	9	6,5	4	2,8	0,270
Gewichtszunahme	33	10,9	24	14,9	9	6,4	0,025
Gewichtsabnahme	10	3,3	7	4,3	3	2,1	0,347
Verlangsamung	11	3,6	5	3,1	6	4,3	0,760
Schlafstörung	11	3,6	4	2,5	7	5,0	0,356
Gastrointestinale Beschwerden	17	5,6	8	5,0	9	6,4	0,625
Andere psychische Beschwerden (Psychose, Angst u.a.)	16	5,3	9	5,6	7	5,0	1,000
Zittern der Hände	8	2,6	6	3,7	2	1,2	0,291
Erhöhung der Leberwerte/ Leberinsuffizienz	8	2,6	3	1,9	5	3,5	0,480
Abgeschlagenheit/ Erschöpfung	9	3,0	6	3,7	3	2,1	0,510
andere	58	19,2	37	23,0	17	12,1	0,016

Assoziation der Nebenwirkungen mit AED

Es wurde analysiert, ob spezifische Nebenwirkungen überzufällig häufig in Verbindung mit bestimmten Antiepileptika auftraten. In Kreuztabellen (Chi²-Test) wurden alle Patienten mit einer spezifischen antiepileptischen Substanz (versus alle anderen Patienten ohne dieses AED) und alle Patienten mit einer spezifischen Nebenwirkung (versus alle Patienten ohne diese Nebenwirkung) gegenüber gestellt. Dabei zeigte sich,

dass Patienten, die über eine Gewichtszunahme berichteten, signifikant häufiger mit Valproat als mit anderen AED behandelt wurden ($p=0,004$). Die acht Patienten in Monotherapie, die in den letzten 3 Monaten unter Gewichtszunahme gelitten hatten, waren alle weiblich und sechs dieser acht Frauen wurden aktuell mit Valproat behandelt. Im Verallgemeinerten Linearen Modell zeigte sich, dass Valproateinnahme bei Frauen signifikant mit einer Gewichtszunahme in den letzten 3 Monaten assoziiert war ($p=0,002$) und bei Männern nicht ($p=0,706$). Frauen mit Valproinsäure hatten nach diesem Modell eine etwa 14-fach höhere Wahrscheinlichkeit ($\text{Exp}(B)=13,8$), über Gewichtszunahme zu berichten als Männer mit dem gleichen AED.

Auch bei anderen antiepileptischen Substanzen traten spezifische Nebenwirkungen gehäuft auf, jedoch ohne dass sich dabei deutliche Geschlechterunterschiede zeigten. Müdigkeit ($p=0,031$), Schwindel ($p=0,031$) und Sehstörungen/ Doppelbilder ($p=0,012$) waren signifikant mit der Einnahme von 3 oder mehr Antiepileptika assoziiert.

Andere Prädiktoren für Nebenwirkungen

In der univariaten Analyse (Chi²-Test) zeigten sich ein generalisiertes Epilepsiesyndrom und Polytherapie jeweils signifikant mit dem Auftreten von Nebenwirkungen in den letzten 3 Monaten assoziiert. Um diese Faktoren unabhängig voneinander analysieren zu können, wurde eine multivariate Analyse (Verallgemeinertes Lineares Modell) durchgeführt. Wenn als mögliche Einflussfaktoren Epilepsiesyndrom, Anzahl der Antiepileptika, DDD-Summe, Alter, Gewicht und Geschlecht berücksichtigt wurden, kristallisierte sich die Zahl der AED ($p=0,045$) als einziger signifikanter Prädiktor für das Auftreten von Nebenwirkungen heraus. Demnach stieg die Wahrscheinlichkeit, in den letzten 3 Monaten Nebenwirkungen erlebt zu haben, mit jedem zusätzlichen Antiepileptikum um den Faktor 1,597 (Konfidenzintervall 1,010 - 2,528). Hohe Scores der Depressivitäts- und Angst-Fragebögen, Komedikation, und auch die Anfallssituation in den letzten 3 Monaten (Anfallsfreiheit ja/ nein) zeigten keinen Zusammenhang mit dem Auftreten von Nebenwirkungen in den letzten 3 Monaten, wenn sie in das oben beschriebene multivariate Modell eingefügt wurden.

Wenn Einflussfaktoren auf jemals erlebte Nebenwirkungen untersucht wurden, zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko für IGE-Patienten ($p=0,032$, $\text{OR}=2,334$) und ein Zusammenhang mit dem Alter bei Erkrankungsbeginn. Je niedriger das Erkrankungsalter, desto höher das Risiko für das Berichten von Nebenwirkungen ($p=0,047$, $\text{OR}=0,981$).

3.3.7. Adhärenz

Die Patienten wurden gefragt, wie oft sie in den letzten 3 Monaten ihre antiepileptischen Medikamente nicht eingenommen hatten (dazu zählte z.B. auch, eine Morgen- oder Abenddosis zu auszulassen). Zwei Drittel der Patienten (n=200, 66,7%) gaben an, die Medikamente immer eingenommen zu haben, die Einnahme also ‚nie‘ ausgelassen zu haben. Sechsfünfzig Patienten (18,7%) hatten die Antiepileptika an ‚1-2 Tagen‘ nicht eingenommen und 21 Patienten (7,0%) gaben an, an ‚3-10 Tagen‘ die Medikamente nicht genommen zu haben, bei sechs Patienten (2,0%) waren es ‚10-20 Tage‘, und drei Patienten (1,0%) hatten die antiepileptischen Medikamente an ‚>20 Tagen‘ während der letzten 3 Monate nicht eingenommen. In keiner der Gruppen gab es einen signifikanten Geschlechtsunterschied. Als Grund für die Nichteinnahme der Medikamente nannten 79 Patienten (26,2%) „vergessen“. Dreizehn Patienten (4,3%) hatten „andere Gründe“, die Medikamente nicht einzunehmen. Davon hatten beispielsweise drei Patienten angegeben, Alkohol zu trinken und deswegen keine AED einnehmen zu wollen, ein Patient wollte nicht „von Tabletten abhängig“ sein und zwei Patienten wollten probieren, ob sie auch ohne AED anfallsfrei bleiben würden. In keiner der Gruppen zeigte sich ein signifikanter Geschlechtsunterschied.

Eigenständige Dosisänderungen

Ein Drittel der Patienten (n=87, 29,2%) gab an, bereits ohne Absprache mit dem behandelnden Arzt die Dosis der Antiepileptika verändert zu haben. Die meisten Patienten (n=70, 23,5%) hatten die Dosis reduziert oder die Medikamente ganz abgesetzt, elf Patienten hatten die Dosis der Medikamente eigenständig erhöht. Sechs Patienten hatten die Dosis bereits eigenständig sowohl erhöht als auch erniedrigt. In allen Gruppen (mit Ausnahme der ‚erhöht und erniedrigt‘-Gruppe) war der Anteil der Frauen höher als der der Männer, diese Unterschiede waren jedoch nicht signifikant. Als Gründe für die Veränderung der Medikamentendosis nannten die Patienten vorrangig Nebenwirkungen (n=25, 28,7%) und die individuelle Anfallssituation (n=28, 32,1%; bei Zunahme der Anfallsfrequenz wurde die Dosis erhöht, bei weniger Anfällen erniedrigt). Zehn Patienten gaben an, sie „wollten“ keine bzw. weniger AED einnehmen. Neunundzwanzig Patienten nannten verschiedene „andere Gründe“ für die Dosisänderung. Dazu zählten z.B. drei Patientinnen, die sich Sorgen wegen einer möglichen Teratogenität der Medikamente machten, und vier Patienten, die ausprobieren wollten, ob sie auch ohne Medikamente anfallsfrei bleiben würden.

Tatsächlich berichteten 62 Patienten (77,5%), nach eigenständiger Dosisänderung einen Rezidivanfall erlitten zu haben, bei 18 Patienten (22,5%) war kein erneuter Anfall aufgetreten. Der Rezidivanfall trat bei den befragten Patienten im Durchschnitt 9,6 ($\pm 28,2$) Monate nach der Dosisänderung auf. Bei den befragten Frauen verging im Durchschnitt über ein Jahr bis es zum Rezidivanfall kam (15,2 Monate, $\pm 37,0$), bei den Männern vergingen nur 2,5 Monate ($\pm 4,3$). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

3.3.8. Absetzversuche durch den behandelnden Arzt

Bei insgesamt 34 (11,3%) Patienten war im Laufe der Erkrankung bereits versucht worden, die antiepileptische Medikation komplett abzusetzen, dabei zeigte sich kein Geschlechtsunterschied. In ein multivariates Modell wurden Geschlecht, Epilepsiesyndrom, Anfallsfreiheit von mehr als einem Jahr, Alter sowie Dauer der Epilepsie eingeschlossen. Das Alter war der einzige unabhängige Prädiktor für einen Absetzversuch, je jünger der Patient, desto größer war die Wahrscheinlichkeit für einen Absetzversuch in der Anamnese ($p=0,011$). Außerdem zeigte sich folgender Trend bzgl. der Dauer der Epilepsie; je länger die Erkrankungsdauer, desto wahrscheinlicher hatte es bereits einen Absetzversuch gegeben ($p=0,051$).

3.4. Komorbiditäten und psychosoziale Aspekte

3.4.1. Komorbiditäten

Insgesamt gaben zwei Drittel ($n=201$; 66,6%) aller befragten Patienten an, außer an einer Epilepsie auch an anderen Krankheiten zu leiden.

Tab. 15: Komorbiditäten

Vorliegen von Komorbidität	Frauen n=161	%	Männer n=141	%	p-Wert (2-seitig)
Komorbidität allg. (psych. oder somat.)	98	60,9	103	73,0	0,028
Anzahl Komorbiditäten	1,01 \pm 1,23	-	1,28 \pm 1,34	-	0,054
somatisch	85	52,8	90	63,8	0,062
psychiatrisch	38	23,6	29	20,6	0,580

Univariate Analyse der Komorbiditäten. Signifikante Unterschiede für allgemeine Komorbiditäten (psychiatrisch oder somatisch) und Anzahl der Komorbiditäten.

Der Anteil der Patienten mit Komorbiditäten ($p=0,028$), ebenso wie die Zahl der Komorbiditäten insgesamt und der Anteil der somatischen Komorbiditäten war bei den

Männern höher als bei den Frauen (Tab. 15). Allerdings zeigte sich in der multivariaten Analyse, dass diese Ergebnisse ein Effekt des Alters (jeweils $p < 0,001$ für Alter) und nicht des Geschlechts waren. Bei den psychiatrischen Erkrankungen ergab sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied ($p = 0,580$). Auch das Alter hatte hier keinen Einfluss auf die Verteilung zwischen den Geschlechtern.

Somatische Komorbiditäten

Die Einteilung der Komorbiditäten ergab sich wie oben beschrieben aus der Gruppierung der Antworten auf die offene Frage nach „anderen Erkrankungen als Epilepsie“ zu Einheiten von jeweils mehr als fünf Nennungen. Die am häufigsten genannte komorbide Erkrankung war arterielle Hypertonie ($n = 56$, 18,5%). Auch Schilddrüsenerkrankungen ($n = 27$) und orthopädische Erkrankungen (wie z.B. Bandscheibenvorfall, Osteoporose oder Arthrose) waren häufig ($n = 40$). Bei einigen Erkrankungen zeigten sich signifikante Geschlechtsunterschiede: Wesentlich mehr Männer als Frauen waren an arterieller Hypertonie erkrankt ($p < 0,001$), und unter den 12 Patienten, die einen Schlaganfall erlitten hatten, war nur eine Frau ($p = 0,002$). Der Anteil der von Hypothyreose ($p = 0,026$) und von Migräne ($p = 0,036$) betroffenen Frauen war hingegen signifikant größer als der Anteil der Männer. Wurde zu jeder dieser Erkrankungen ein Verallgemeinertes Lineares Modell mit Alter und Geschlecht als unabhängigen Variablen erstellt, so blieb das Geschlecht bei Hypertonie, Schlaganfall und Hypothyreose unabhängig vom Alter ein signifikanter Einflussfaktor.

Psychiatrische Komorbiditäten

Unter Depressionen litten nach eigener Auskunft 36 (11,9%) der befragten Patienten. Zwanzig (6,6%) Patienten berichteten von Angsterkrankungen. Suchterkrankungen lagen nach eigenen Angaben bei 2,6% der Befragten vor ($n = 8$), darunter sechs Männer (4,3%) und zwei Frauen (1,2%). Sechzehn Patienten gaben an, unter „anderen psychiatrischen Erkrankungen“ zu leiden (darunter fielen z.B. Persönlichkeitsstörungen, Psychosen oder Schizophrenie). In keiner der Gruppen zeigte sich ein signifikanter Geschlechterunterschied. Einen deutlichen Unterschied gab es allerdings bei der Therapie psychiatrischer Erkrankungen: Fast die Hälfte aller befragten Frauen ($n = 72$, 44,7%) und ein Drittel aller Männer ($n = 43$, 30,0%) gab an, sich jemals in psychologischer oder psychiatrischer Behandlung befunden zu haben ($p = 0,009$). Insgesamt hatten 44 Patienten bereits mehrfach Therapien in Anspruch genommen.

Der Anteil dieser Patienten war unter den Frauen (18,6%) ebenfalls signifikant höher als unter den Männern (10,0%), $p=0,022$.

Depressionsscreening mit PHQ-D

Um die Patientenpopulation auf das Vorliegen von depressiven Symptomen und deren Schwere zu untersuchen und so die subjektiven Angaben der Patienten mit einer objektiven Messung zu ergänzen, wurde der Screeningfragebogen PHQ-D (Patient Health Questionnaire Depression) eingesetzt (vgl. Methodik Abschnitt 2.4). Aus den Antworten ließ sich ein Summenscore zwischen 0 und 27 Punkten bilden, wobei eine höhere Punktzahl auf eine stärkere Depressivität hindeutete. Der mittlere Summenscore aller Patienten lag bei $6,7 \pm 5,2$ (Median 6,0, Min. 0, Max. 23). Beim Vergleich der Summenscores zwischen Männern und Frauen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,001$): Der durchschnittliche Score der Frauen lag mit 7,4 Punkten ($\pm 5,0$, Median 6,0) deutlich über dem der Männer ($5,9 \pm 5,2$, Median 4,0), Abb. 11.

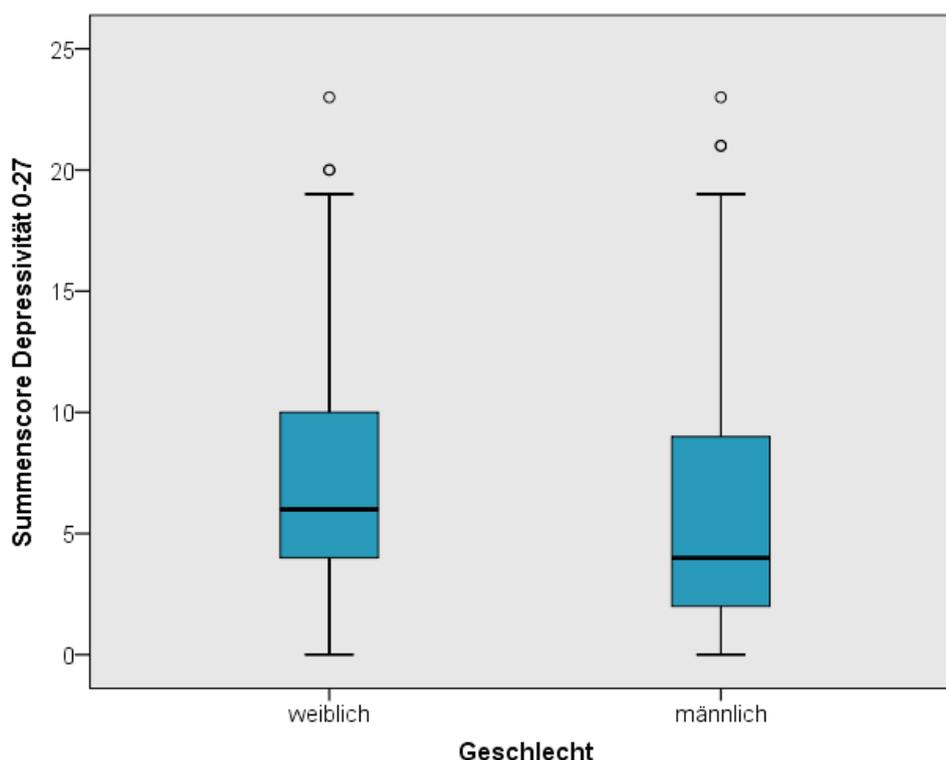


Abb.11: Summenscore PHQ-D im Geschlechtervergleich. Signifikanter Unterschied ($p=0,001$).

In acht der neun Kategorien des Fragebogens lag der mittlere Punktwert der Frauen über dem der Männer. Signifikant war der Geschlechtsunterschied bei sechs der neun Rubriken: Niedergeschlagenheit ($p=0,040$), Schlafstörungen ($p=0,006$), Müdigkeit/

Antriebslosigkeit ($p=0,010$), Appetitlosigkeit ($p=0,002$), vermindertes Selbstwertgefühl ($p=0,003$) und Suizidalität ($p=0,048$). Eine Ausnahme stellte Frage acht (Verlangsamung) dar, bei welcher die befragten Männer höhere Werte angaben. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,407$). Nicht signifikant waren außerdem die Kategorien Interessenlosigkeit ($p=0,257$) und Konzentrationsschwäche ($p=0,839$). Die Werte der Patienten wurden in drei Schweregrade eingeteilt: Keine Depression, andere depressive Symptome (also depressive Symptomatik, die nicht den Kriterien einer Major Depression entspricht) und Major Depression. Der Anteil der Patienten mit Hinweis auf eine Major Depression betrug insgesamt 11,3% ($n=34$). Er lag bei den Frauen bei 11,9% ($n=19$) und betrug 10,7% bei den Männern ($n=15$). Im Gegensatz zu Summenscores und einzelnen Kategorien zeigte sich bei der Häufigkeit einer Major Depression kein signifikanter Geschlechtsunterschied ($p=0,856$). Andere depressive Symptome, also eine mittlere Symptombelastung, lagen bei 26 Patienten (8,6%) vor, dies entsprach 11,8% der Frauen ($n=19$) und 5,0% der Männer ($n=7$), ($p=0,041$). Der Großteil der Patienten (80,1%, $n=241$) gab keine relevante depressive Symptomatik an, hier zeigte sich kein Geschlechtsunterschied ($p=0,111$).

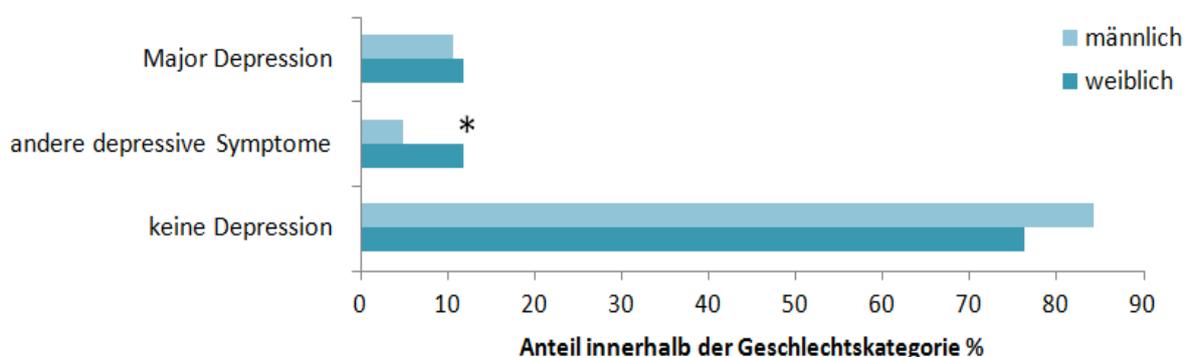


Abb.12: Schweregrad PHQ-D. Signifikanter Unterschied bei „andere depressive Symptomatik“ ($p=0,041$).

Mit einem Cut-off-Wert von ≥ 11 Punkten wurde der Summenscore in die beiden Gruppen ‚keine oder milde Symptombelastung‘ und ‚moderate bis schwere Symptombelastung‘ geteilt. Insgesamt 66 Patienten (21,9%) litten unter moderaten bis schweren depressiven Symptomen. Dies traf auf 24,8% der Frauen und 18,6% der Männer zu. Diese Verteilung unterschied sich nicht signifikant ($p=0,210$) zwischen den Geschlechtern.

Screening auf Angststörungen mit HADS-A

Die Patienten wurden mit dem Screeningfragebogen HADS-A (Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety) auf das Vorliegen und die Schwere von Angstsymptomatik untersucht. Aus den sieben Kategorien konnte ein Summenscore von 0-21 Punkten berechnet werden (Vgl. Methodik Abschnitt 2.4). Eine höhere Punktzahl deutete auf eine höhere Symptombelastung hin. Die Summenwerte lassen sich in drei nach Schweregrad der Symptombelastung gestaffelte Gruppen einteilen: Bei unter 7 Punkten gelten die Werte als unauffällig, 8-10 Punkte deuten auf eine grenzwertige Symptombelastung hin und mehr als 11 Punkte entsprechen einer krankheitswertigen Angstsymptomatik. Der Mittelwert aller Patienten lag bei 9 Punkten ($\pm 2,7$), der Median ebenfalls bei 9. Der minimale Score lag bei 3 Punkten, maximal wurden die Fragebögen mit 18 Punkten bewertet. Die Gesamtpunktzahl der Frauen belief sich im Durchschnitt auf 9,1 ($\pm 2,6$) und die der Männer auf 8,9 ($\pm 2,7$), $p=0,534$.

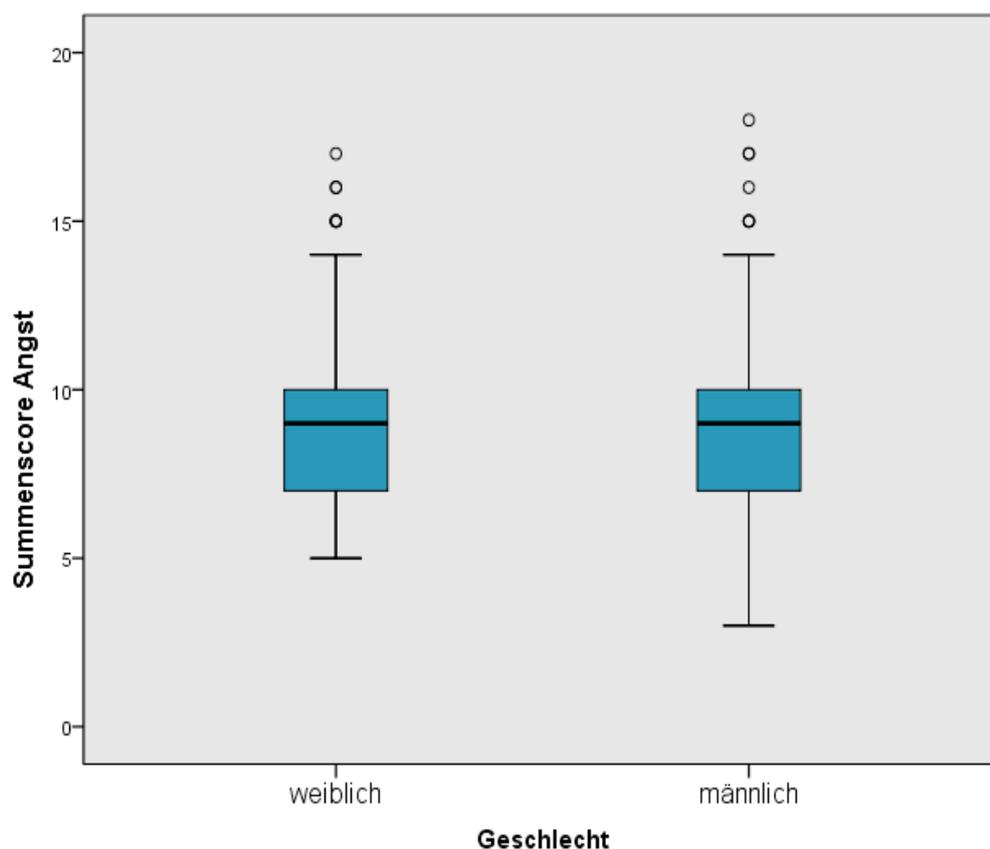


Abb. 13: Summenscore HADS-A im Geschlechtervergleich. Kein signifikanter Unterschied.

Insgesamt sprachen die Werte von 70 Patienten (23,3%) für eine krankheitswertige Angst, die das Vorliegen einer Angststörung wahrscheinlich macht. Unter grenzwertigen

Angstsymptomen litten 123 Patienten (44,0%) und bei etwa mehr als einem Drittel der Patienten (n=98, 32,7%) war das Ergebnis des Screeningfragebogens unauffällig. In keiner der Gruppen gab es signifikante Unterschiede zwischen den Anteilen der betroffenen Männer und Frauen.

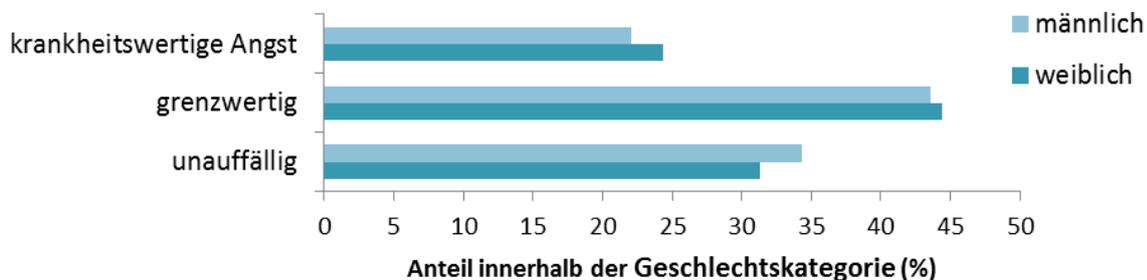


Abb.14: Schweregrad HADS-A. Keine signifikanten Unterschiede.

Wenn mit einem cut-off-Wert von ≥ 11 Punkten zwei Gruppen, ‚high anxiety‘ (krankheitswertige Angst) und ‚keine Angststörung‘, gebildet wurden, bestätigte sich das oben beschriebene Ergebnis. Etwa jeder fünfte Patient (23,3%) zeigte Werte, die auf das Vorliegen einer klinisch bedeutsamen Angststörung hindeuten. Dies war bei Männern und Frauen gleich häufig der Fall ($p=0,683$). Beim Vergleich der Antworten auf die einzelnen Fragen zeichneten sich Unterschiede zwischen den befragten Männern und Frauen ab. Bei Aussage 1 „ich fühle mich angespannt oder überreizt“ hatten mehr Männer die Antwort „meistens“ ausgewählt, während bei der Antwortmöglichkeit „überhaupt nicht“ der Anteil der Frauen größer war ($p=0,003$). Ein signifikanter Unterschied fand sich auch bei der Frage 6 „ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein“. Fünfzehn Frauen (9,3%) und zwei Männer (1,4%) hatten hier „ja, tatsächlich sehr“ geantwortet. Die Antwort „überhaupt nicht“ wurde von der Hälfte der Männer (50,7%) und einem Drittel der Frauen (33,5%) ausgewählt ($p<0,001$).

3.4.3. Komedikation und alternative Heilverfahren

Die befragten Patienten nahmen zusätzlich zu der antiepileptischen Medikation im Durchschnitt $1,2 (\pm 1,8, \text{Median } 1,0)$ andere Medikamente ein. Analog zu der Verteilung der Komorbiditäten zeigte sich auch bei der Medikation ein Trend ($p=0,059$) zu mehr Medikamenten bei den Männern (durchschnittlich $1,5 \pm 1,9$) als bei den Frauen ($0,9 \pm 1,4$), was sich in der multivariaten Analyse jedoch als ein Effekt des Alters darstellte. Es ergaben sich folgende Medikamentengruppen:

- L-Thyroxin
- orale Kontrazeption/ andere Estrogen-/Gestagenpräparate
- Folsäure
- ZNS-wirksame Medikamente (außer AED)
- Antidepressiva/ Antipsychotika
- Analgetika
- Antikoagulanzen
- Kardiovaskuläre Medikamente (z.B. Diuretika, Betablocker, Statine etc.)
- Antidiabetika/ Insulin
- Andere

In den einzelnen Gruppen zeigten sich signifikante Geschlechtsunterschiede bei den Antikoagulanzen ($p=0,001$) und kardiovaskulären Medikamenten ($p<0,001$). Der Anteil der Männer mit dem jeweiligen Medikament war signifikant höher als der der Frauen. Wurde in der multivariaten Analyse das Alter mit berücksichtigt, verlor sich der Einfluss des Geschlechts bei den Antikoagulanzen ($p=0,121$), blieb bei der kardiovaskulären Medikation aber bestehen ($p=0,031$). Antidepressiva bzw. Antipsychotika wurden zum Zeitpunkt der Befragung von 25 Patienten (8,3%) eingenommen, ohne dass sich ein Geschlechtsunterschied zeigte.

Insgesamt berichteten 49 (16,2%) Patienten, alternative Heilverfahren zu nutzen. Nur ein sehr kleiner Teil der Patienten, $n=9$, nutzte alternative Heilmethoden auch zur Behandlung der Epilepsie, 45 Patienten setzten sie ausschließlich gegen andere Erkrankungen ein. Dabei kam bei den meisten Patienten ($n=17$) Homöopathie zur Anwendung. Fünfzehn Patienten nutzten Akupunktur, und 17 weitere Patienten gaben andere Verfahren an (z.B. Akupressur, Naturheilverfahren etc.). Bei keiner der Gruppen zeigten sich signifikante Geschlechterunterschiede.

3.5. Soziale Situation

3.5.1. Familienstand

Der Großteil der befragten Patienten (67,5%) befand sich zum Zeitpunkt der Befragung in einer Partnerschaft, dabei gab es keinen Unterschied zwischen den Männern und Frauen. Mit steigendem Alter erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für eine Partnerschaft. Die längste Beziehung dauerte bei den befragten Patienten im Durchschnitt fast 15 Jahre (179,8 Monate $\pm 176,3$, Median 114,0). Es gab acht Frauen und sechs Männer, die noch nie eine Beziehung geführt hatten. Die längste Beziehung der befragten Männer dauerte durchschnittlich 204,1 Monate ($\pm 197,7$, Median 120,0), die der Frauen war kürzer (158,6 $\pm 152,7$, Median 96,0), ohne dass dieser Unterschied signifikant war.

Nach multivariater Berücksichtigung des Alters zeigte sich weibliches Geschlecht signifikant mit einer längeren maximalen Beziehungsdauer assoziiert ($p=0,032$).

3.5.2. Kinder und Kinderlosigkeit

Knapp die Hälfte aller befragten Patienten ($n=145$, 48%) hatte Kinder, und neun weitere Frauen waren zum Zeitpunkt der Befragung schwanger. Die Zahl der Kinder lag bei durchschnittlich 0,75 (± 1 , Median 0), diese Zahl war bei Männern und Frauen etwa gleich (Frauen 0,75, Männer 0,76). Ungefähr die Hälfte der befragten Patienten hatte keine Kinder. Diese Patienten wurden nach den Gründen ihrer Kinderlosigkeit gefragt: „Spielte die Epilepsie eine Rolle oder gab es andere Gründe?“ ‚Andere Gründe‘ wurden nicht näher spezifiziert. Die Epilepsie war bei 23 (15,5%) der 148 kinderlosen Patienten ein wichtiger Grund für die Kinderlosigkeit, während die übrigen 125 Patienten andere Gründe angaben. Bei keiner der Fragen zeigten sich Geschlechtsunterschiede. Wenn jedoch in der multivariaten Analyse für das Alter korrigiert wurde zeigte sich, dass weibliches Geschlecht signifikant mit Kinderlosigkeit assoziiert war ($p<0,001$).

3.5.3. Bildung und Beruf

Gefragt nach dem höchsten Bildungsabschluss gaben 56,3% der Patienten ($n=170$) eine Ausbildung mit Berufsschulabschluss an. Einen Hochschulabschluss besaßen 26,2% ($n=79$) der Patienten. Es zeigten sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede bei den Bildungsabschlüssen.

Insgesamt war etwa die Hälfte der Patienten (51,6%) zum Zeitpunkt der Befragung berufstätig, d.h. angestellt, selbstständig tätig oder in Ausbildung (Schule, Berufsausbildung, Studium). Arbeitslos waren 12,3% der Studienteilnehmer und 14,6% waren erwerbsunfähig. Die restlichen 21,5% setzten sich aus aktuell nicht berufstätigen Patienten zusammen, welche krankgeschrieben, berentet, Hausfrau/-mann oder in Elternzeit waren. Insgesamt waren signifikant mehr Frauen als Männer aktuell berufstätig ($p<0,001$), was sich in der multivariaten Analyse jedoch als Alterseffekt erwies. Wenn für das Alter korrigiert wurde zeigte sich männliches Geschlecht signifikant mit aktueller Arbeitslosigkeit assoziiert ($p=0,047$). Diesen Effekt gab es bei der Erwerbsunfähigkeit nicht, von der Männer und Frauen auch nach Berücksichtigung des Alters gleich häufig betroffen waren. Die Patienten wurden gebeten, auf einer Likertskala mit vier Antwortmöglichkeiten von „sehr zufrieden“ bis „unzufrieden“ ihre berufliche Zufriedenheit zu bewerten. Etwa die Hälfte der Patienten (46,5%) war mit ihrer beruflichen Situation zufrieden, 15,6% sogar „sehr zufrieden“. „Eher weniger

zufrieden“ zeigten sich 20,6% der Patienten und 17,2% wählten die Antwort „unzufrieden“ aus. Bezüglich dieser Frage gab es keine signifikanten Geschlechtsunterschiede.

3.5.4. Soziale Unterstützung

Qualitative Unterstützung: ESSI

Mit dem ESSI (ENRICHED Social Support Instrument) wurde die subjektiv wahrgenommene soziale Unterstützung der Patienten erhoben (vgl. Methodik Abschnitt 2.4). Die fünf ausgewerteten Fragen ergaben einen Summenscore von 5-25 Punkten. Der mittlere Summenscore aller Patienten lag bei $22,4 \pm 3,4$ Punkten (Median 24,0, Minimum 8, Maximum 25). Der Score der Frauen lag im Durchschnitt bei $22,9 (\pm 2,9)$, Median 24,0 Punkten und damit signifikant ($p=0,039$) über dem der Männer ($21,9 \pm 2,9$, Median 23,0).

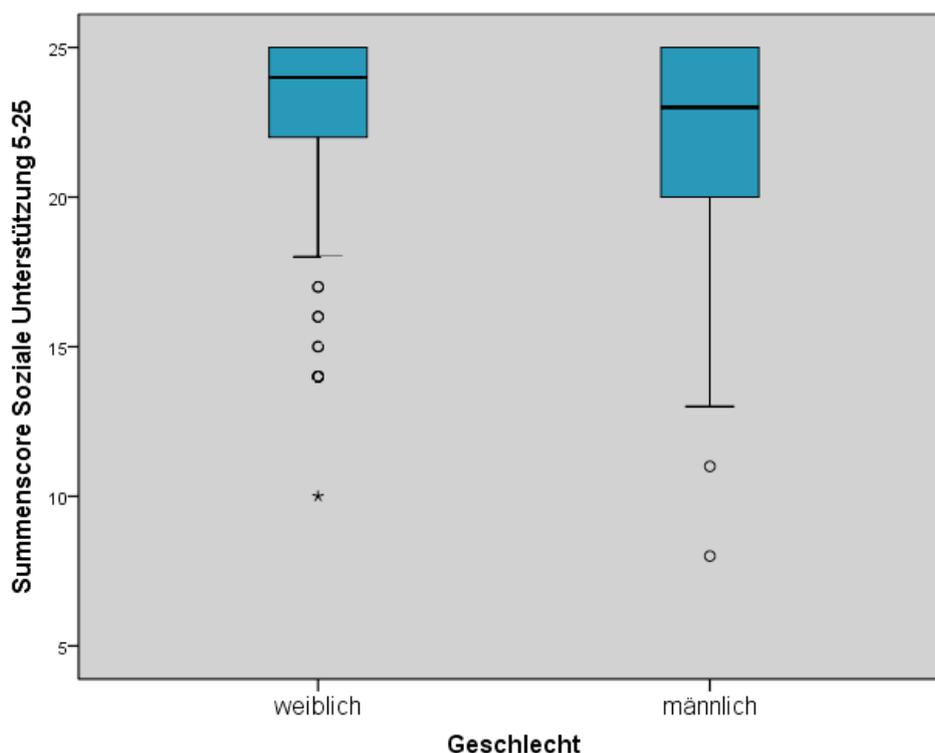


Abb.15: Summenscore ESSI im Geschlechtervergleich. Summenscore der Frauen signifikant höher ($p=0,039$).

Bei der genaueren Untersuchung der Einzelergebnisse fiel auf, dass die Frauen bei allen Fragen höhere Punktzahlen erreichten als die Männer. Signifikante Geschlechtsunterschiede kristallisierten sich bei zwei Fragen heraus: Bei der Frage „Gibt es jemanden, der Ihnen einen guten Rat gibt, wenn Sie ein Problem haben?“ lag

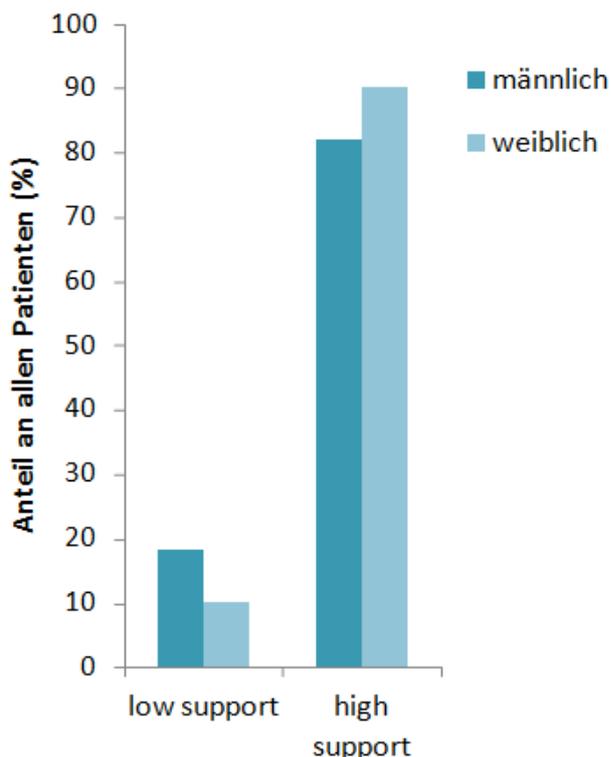


Abb. 16: Hohe versus niedrige soziale Unterstützung im Geschlechtervergleich.
Trend zu höheren Anteilen der „low support“-Gruppe unter den Männern ($p=0,063$).

der Antwortscore der Frauen bei durchschnittlich $4,5 \pm 0,9$ und der Score der Männer bei $4,2 \pm 1,2$ Punkten ($p=0,003$). Die Frage „Gibt es jemanden, der Ihnen Liebe und Zuneigung zeigt?“ beantworteten die Frauen ebenfalls mit höheren Punktzahlen ($4,7 \pm 1,1$) als die Männer ($4,5 \pm 0,8$), $p=0,035$.

Die Patienten wurden nach ihrem Summenscore in zwei Gruppen mit einem cut-off-Wert von ≥ 18 Punkten eingeteilt: Hohe („high support“) versus niedrige („low support“) soziale Unterstützung. Die Mehrheit der Patienten (86,3%) gab an, über hohe soziale Unterstützung („high support“) zu verfügen. Während 90% der Frauen

dieser Gruppe angehörten, lag dieser Wert bei den Männern tendenziell niedriger, bei 82% ($p=0,063$).

Quantitative soziale Unterstützung: MuSK

Der Multidimensionale Sozialkontaktkreis (MuSK) erhebt die Zahl der sozialen Kontakte (soziales Netz) der Patienten in unterschiedlichen Lebensbereichen. Zunächst wurde die sogenannte Gesamtnetzgröße, also die Summe aller Kontakte, untersucht. Im Durchschnitt hatten die Patienten innerhalb des letzten Monats mit 35,8 Personen in Kontakt gestanden (Median 25,0). Die Zahl der Kontakte variierte sehr stark: Es gab zwei Patienten mit nur einer einzigen Kontaktperson, insgesamt hatten 21,9% zu zehn oder weniger Personen Kontakt gehabt. Andererseits gab ein Patient, der sich in zahlreichen Bürgerinitiativen engagierte, 301 Kontaktpersonen an. Ein weiterer Patient bestand darauf, in seiner Freizeit Kontakt zu ca. 500 Menschen zu haben. Allerdings nannten insgesamt nur ca. 5% der Patienten mehr als 100 Kontakte. Beim Geschlechtervergleich der Gesamtnetzgröße fiel auf, dass der Median bei den befragten Männern (22,5) unter dem der Frauen (26,0) lag. Die Mittelwerte verhielten

sich umgekehrt (Frauen 32,2, Männer 39,4), so dass die Ausreißer der sehr hohen Zahlen insbesondere in der Gruppe der Männer lagen. Dieser Unterschied zeigte keine statistische Signifikanz. Der Integrationsindex bezeichnet die Zahl der Bereiche (0-7), in denen die Befragten jeweils mindestens eine Kontaktperson nannten (vgl. Methodik 2.4). Der Mittelwert aller Patienten lag bei 4,3 Kategorien (Median 4,0 \pm 1,2). Ähnlich wie bei der Gesamtnetzgröße war auch der Integrationsindex der Frauen tendenziell höher ($p=0,073$). Die Frauen nannten Kontakte in durchschnittlich 4,4 Kategorien (\pm 1,2, Median 4,0), die Männer in 4,1 Bereichen (\pm 1,3, Median 4,0).

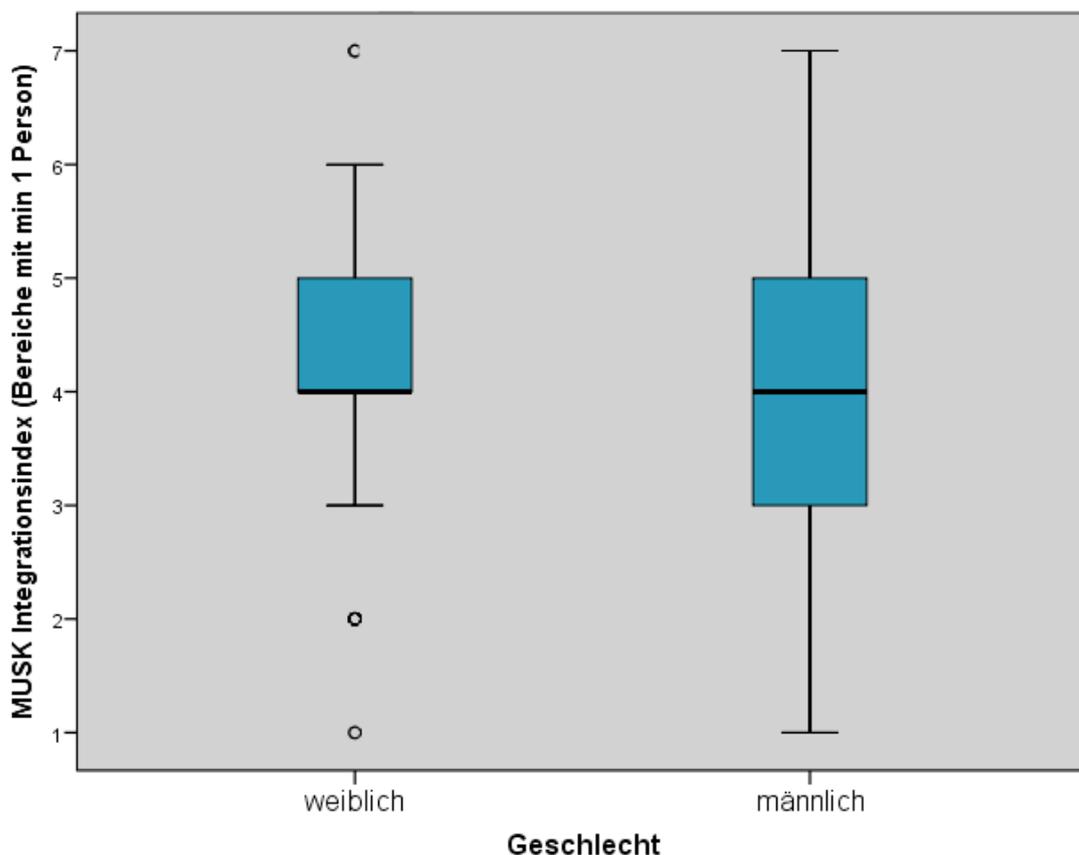


Abb.17: MUSK Integrationsindex. Tendenz zu höherem Integrationsindex der Frauen ($p=0,073$).

3.6. Umgang mit der Erkrankung: Bezugspersonen, Verschweigen der Epilepsie und Fahrverbot

3.6.1 Bezugspersonen

Die Patienten wurden gefragt, wer für sie eine wichtige Bezugsperson sei, wenn es um die Epilepsie betreffende Sorgen und Probleme oder konkreten Hilfsbedarf gehe. Dafür standen feste Kategorien zur Auswahl, Mehrfachnennungen waren möglich (vgl.

Fragebogen im Anhang). Die wichtigsten Bezugspersonen bezüglich der Epilepsie waren für Studienteilnehmer der behandelnde Arzt (n=115, 38,3%) und die Familie (n=104, 34,7%). Für 11,7% der Patienten war es nach eigener Angabe nicht relevant, konkrete Ansprechpartner für ihre Erkrankung zu kennen und 22 Patienten (7,3%) gaben an, keine entsprechende Bezugsperson zu haben (auch wenn dies für sie wichtig sein sollte). Nur 21 Patienten (7,0%) fanden, dass Selbsthilfegruppen oder andere Menschen mit Epilepsie wichtige Kontakte für sie darstellten. Signifikante Geschlechtsunterschiede zeigten sich in zwei Gruppen: 41,6% der befragten Frauen und 26,6% der Männer fanden in Familienmitgliedern wichtige Bezugspersonen, wenn es um ihre Erkrankung ging (p=0,007). Mit ihren ‚guten Freunden‘ sprach ein Drittel der befragten Frauen (30,4%) und nur 17,3% der Männer über die Epilepsie und damit verbundene Probleme (p=0,010). Im Durchschnitt hatten die Patienten Bezugspersonen aus 1,9 ($\pm 1,5$, Median 2,0) Kategorien. Diese Zahl unterschied sich nicht signifikant zwischen den Geschlechtern (p=0,151).

Tab.16: Bezugspersonen

Kategorie	gesamt	%	Frauen	%	Männer	%	p-Wert (2-seitig)
Familie	104	34,7	67	41,6	37	26,6	0,007
Gute Freunde	73	24,3	49	30,4	24	17,3	0,010
Nicht relevant	35	11,7	14	8,7	21	15,1	0,105
Keine Bezugsperson	22	7,3	12	7,5	10	7,2	1,000
Behandelnder Arzt	115	38,3	58	36,0	57	41,0	0,406
Partner /-in	132	44,0	71	44,1	61	43,9	1,000
Selbsthilfe/ andere Personen mit Epilepsie	21	7,0	11	6,8	10	7,2	1,000
Andere	15	5,0	8	5,0	7	5,0	1,000

3.6.2. Verschweigen der Epilepsie

Die Patienten wurden gefragt, ob es Menschen gäbe, denen gegenüber sie die Epilepsie bewusst nicht erwähnen. Diese Frage beantwortete fast die Hälfte aller befragten Patienten (n=142, 47,2%) mit „ja“. Etwa ein Drittel (n=103, 34,2%) der Patienten verschwiegen ihre Erkrankung gegenüber Kollegen und/ oder Vorgesetzten. Neun Prozent hatten ihre Familie nicht über die Epilepsie informiert und 8,3% verschwiegen die Epilepsie ihren guten Freunden. Es gab in keiner der Gruppen

signifikante Geschlechtsunterschiede. Weiter wurden die Patienten nach Gründen für das bewusste Verschweigen ihrer Erkrankung gefragt. Die Antworten auf diese offene Frage wurden retrospektiv zu Kategorien von mehr als 10 Nennungen zusammengefasst (Tab.17).

Tab. 17: Gründe für Verschweigen der Epilepsie

Grund	gesamt	%	Frauen	%	Männer	%	p-Wert (2-seitig)
Angst vor beruflichen Nachteilen/ Jobverlust	42	13,9	28	17,4	14	9,9	0,068
Zu persönlich/ geht Andere nichts an	54	17,9	26	16,1	28	19,9	0,453
Im Alltag irrelevant	18	6,0	11	6,8	7	5,0	0,628
Angst vor Vorurteilen/ Diskriminierung	51	16,9	35	21,7	16	11,3	0,020
Peinlich/ Angst es zu erzählen	12	4,0	7	4,3	5	3,5	0,776
Will nicht anders sein/ als belastbar gelten	15	5,0	7	4,3	8	5,7	0,608
Andere Gründe	25	8,3	17	10,6	8	5,7	0,146

Der am häufigsten genannte Grund für ein Verschweigen der Epilepsie, der von 51 Patienten (16,9%) genannt wurde, war „Angst vor Vorurteilen und Diskriminierung“. Signifikant mehr Frauen als Männer fanden sich in dieser Gruppe ($p=0,020$). Ebenfalls häufig waren die Gründe „zu persönlich/ geht Andere nichts an“ (17,9%) und „Angst vor beruflichen Nachteilen/ Jobverlust“ (13,9%). Hier zeigten sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Nur ein kleiner Teil der Patienten ($n=19$, 6,3%) berichtete, jemals Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe für Epilepsie gehabt zu haben. Diese Zahl war bei Männern und Frauen gleich gering ($p=0,639$).

3.6.3. Führerschein und Fahreignung

Etwa zwei Drittel der befragten Patienten ($n=194$; 64,5%) waren im Besitz eines Führerscheins, dies traf auf 71,4% der Männer und 58,4% der Frauen zu ($p=0,022$). Von den Patienten mit Führerschein nahm die Hälfte (51,0%) an, zum Befragungszeitpunkt eine Fahreignung zu besitzen. Nach ärztlichem Ermessen (aktuelle Beförderungsrichtlinien, vgl. Methodik 2.4.) durften jedoch nur 37,6% der Patienten mit Führerschein ($n=73$) ein Fahrzeug führen. Das bedeutet, dass 13,4% der befragten Patienten im Besitz eines Führerscheins entgegen ärztlicher Einschätzung

der Meinung waren, ein Fahrzeug führen zu dürfen. Diesbezüglich gab es keinen signifikanten Geschlechtsunterschied ($p=0,185$). Etwas mehr als ein Drittel (33,7%) der Studienteilnehmer war nach eigenen Angaben bereits mindestens einmal wissentlich ohne Fahreignung gefahren, auch hier zeigte sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied.

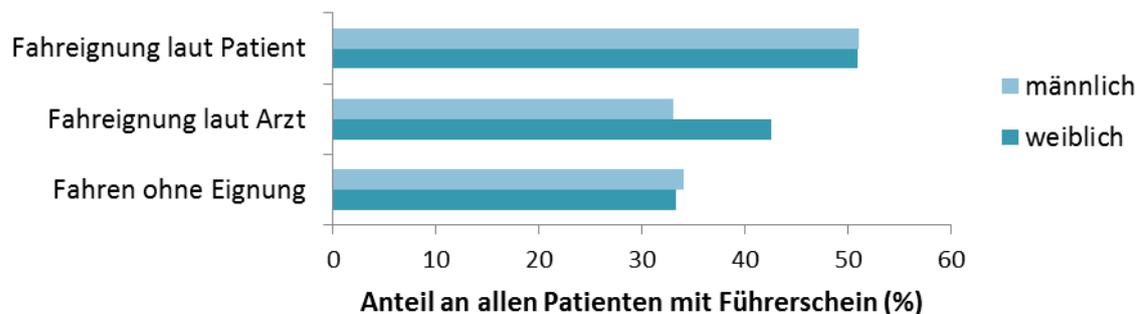


Abb.18: Fahreignung und Fahrverhalten der Patienten mit Führerschein (n=194). Keine signifikanten Geschlechterunterschiede.

In der multivariaten Analyse waren weder Geschlecht noch Epilepsiesyndrom Prädiktoren für das Fahren ohne offizielle Fahreignung, allerdings schien das Alter eine Rolle zu spielen: Je jünger die Patienten zum Zeitpunkt der Befragung waren, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, bereits ohne Eignung gefahren zu sein. Außerdem stieg die Wahrscheinlichkeit für das Fahren ohne Eignung mit der Dauer der Epilepsie an.

3.7. Ätiologie der Epilepsie und Anfallstrigger nach Meinung der Patienten

3.7.1. Ätiologie nach Meinung der Patienten

Die Patienten wurden gefragt, was ihrer Meinung nach die Ursache für ihre Epilepsie sei, Mehrfachnennungen waren dabei zulässig. Die Antworten wurden, wie im Abschnitt 2.7.1 (Methodik) beschrieben, zu Gruppen zusammengefasst, welche Antworten enthielten, die von jeweils mehr als fünf Patienten genannt wurden (Tab.16). Die größten Gruppen bildeten dabei „weiß ich nicht“, „akute Hirnläsion“ und „andere“. Im Geschlechtsvergleich der ätiologischen Gruppen zeigten sich folgende signifikante Unterschiede: Mehr Frauen als Männer gaben an, nicht zu wissen, was die Ursache ihrer Erkrankung sei ($p=0,014$) und signifikant mehr Männer als Frauen vermuteten eine akute Hirnläsion (beispielsweise Hirnblutung, Schädel-Hirn-Trauma, ZNS-Infektion) als Ursache ihrer Epilepsie.

Tab. 18: Ätiologie der Epilepsie laut Patienten

Ätiologie	Gesamt (%)	Frauen (%)	Männer (%)	p-Wert (2-seitig)
n	302	161	141	-
Weiß ich nicht	99 (32,9)	63 (39,1)	36 (25,5)	0,014
vererbt	29 (9,6)	19 (11,8)	10 (7,1)	0,177
Prä-/ perinatal	19 (6,3)	8 (4,9)	11 (7,8)	0,349
Okkulte/ langsam entwickelte Hirnläsion	25 (8,3)	14 (8,6)	11 (7,8)	0,836
Akute Hirnläsion	56 (18,5)	20 (12,4)	36 (25,5)	0,005
Psychisches Trauma	9 (3,0)	4 (2,4)	5 (3,5)	0,738
Stress	29 (9,6)	15 (9,3)	14 (9,9)	1,000
Andere	40 (13,3)	24 (14,9)	16 (11,3)	0,398

Tatsächlich zeigte sich nur bei posttraumatisch entstandenen Epilepsien eine signifikante Männerwendigkeit, die übrigen Ursachen der symptomatischen Epilepsien waren zwischen den Geschlechtern nicht signifikant unterschiedlich verteilt (vgl. 3.2.6.).

3.7.2. Anfallstrigger nach Meinung der Patienten

Die Patienten wurden gebeten, Auslöser für ihre epileptischen Anfälle zu benennen. Die Ergebnisse wurden zu Gruppen zusammengefasst, die von jeweils mehr als fünf Patienten genannt wurden. Aus den Antworten der Patienten wurden folgende Gruppen gebildet:

- Weiß ich nicht
- Kein Trigger
- Stress
- Schlafmangel
- Entspannung
- Menstruation
- Alkoholkonsum
- Licht/ Bildschirm
- Gefühle (Ärger, Wut, Angst, Freude)
- Unregelmäßige Einnahme der Antiepileptika
- Körperliche Anstrengung
- Gerüche/ Lebensmittel
- Schreck/ Stolpern/ laute Geräusche
- Andere

Die mit Abstand größte Gruppe bildete „Stress“. Hundertelf Patienten (36,7%) berichteten, dass Stress bei ihnen Anfälle auslöse, dabei gab es keinen Unterschied zwischen den befragten Männern und Frauen. Achtzig (26,4%) Patienten gaben an, nicht zu wissen, was bei ihnen Anfälle auslöse. Der Anteil dieser Patienten war bei den Männern signifikant höher als bei den Frauen ($p=0,003$). Schlafmangel wurde von 46 Frauen (28%) und 21 Männern (14,9%) als Trigger der epileptischen Anfälle angegeben ($p=0,005$). Wenn jedoch generalisierte oder fokale Epilepsien separat

betrachtet wurden, war dieser Geschlechtsunterschied nicht mehr signifikant. Sieben Frauen (4,3%) berichteten, dass ihre Anfälle durch die Menstruation ausgelöst würden. Einige Patienten (n=7) gaben an, dass bei Ihnen Anfälle vor allem in Momenten der Entspannung aufträten. Weitere Trigger waren nach Aussage der Patienten Alkoholkonsum (n=20, 6,6%), starke Gefühle wie Wut, Angst, Trauer oder Freude (n=21, 6,9%), unregelmäßige Einnahme der antiepileptischen Medikation (n=11) und Licht (z.B. von Bildschirmen), sowie andere Faktoren (n=32).

3.8. Veränderungen der Lebenssituation („life events“)

Es wurde gefragt, ob sich die Lebenssituation der Patienten innerhalb der letzten 3 Monate grundlegend verändert habe und welchen Einfluss diese Veränderungen möglicherweise auf die Anfallssituation hatten. Insgesamt 126 Patienten (41,6%) bejahten die Frage nach Veränderungen ihrer Lebenssituation, ohne signifikanten Geschlechtsunterschied. Siebenundzwanzig Patienten (9,5%, 21,3% von allen, die eine Veränderung angegeben hatten) berichteten über eine Veränderung der Anfallsfrequenz. Unter mehr Anfällen litten nach eigenen Angaben 17 Patienten, über weniger Anfälle durch die veränderte Lebenssituation berichteten neun Patienten. Dabei gab es keine signifikanten Geschlechtsunterschiede. Aus den Antworten auf die Frage nach der Art der Veränderung wurden folgende Kategorien gebildet:

- Partnerschaft/ Beziehung
- Schwangerschaft/ Elternschaft
- Tod, Verlust oder Erkrankung Angehöriger
- Umzug
- Gesundheitliche Veränderung
- Berufliche Veränderung
- Andere

Die am häufigsten genannte Kategorie (n=42, 14,0%) war „berufliche Veränderung“. Ebenfalls häufig genannt wurden Veränderungen in Partnerschaft und Beziehung (n=27, 9,0%). Die einzige Antwortkategorie, in der sich signifikante Geschlechtsunterschiede zeigten, war „Schwangerschaft/ Elternschaft“, diese war von 11 Frauen und zwei Männern angegeben worden (p=0,024). Wenn die Art des Einflusses auf die Anfälle in Zusammenhang mit den einzelnen Veränderungskategorien untersucht wurde, zeigte sich, dass ein Umzug signifikant mit einer Zunahme der Anfallsfrequenz verbunden (p=0,039) war. Fünfzehn Patienten

waren umgezogen, davon berichteten sieben über einen Einfluss auf ihre Anfälle und in allen Fällen wurde eine Anfallszunahme beobachtet.

3.9. Lebensqualität bei Epilepsie: QOLIE-31-P

Zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität der befragten Patienten wurde der QOLIE-31-P-Fragebogen eingesetzt (vgl. Methodik Abschnitt 2.4). Die maximale Punktzahl für jede Subskala und auch für den Gesamtscore betrug 100 Punkte, dabei wurde eine höhere Punktzahl mit besserer Lebensqualität gleichgesetzt.

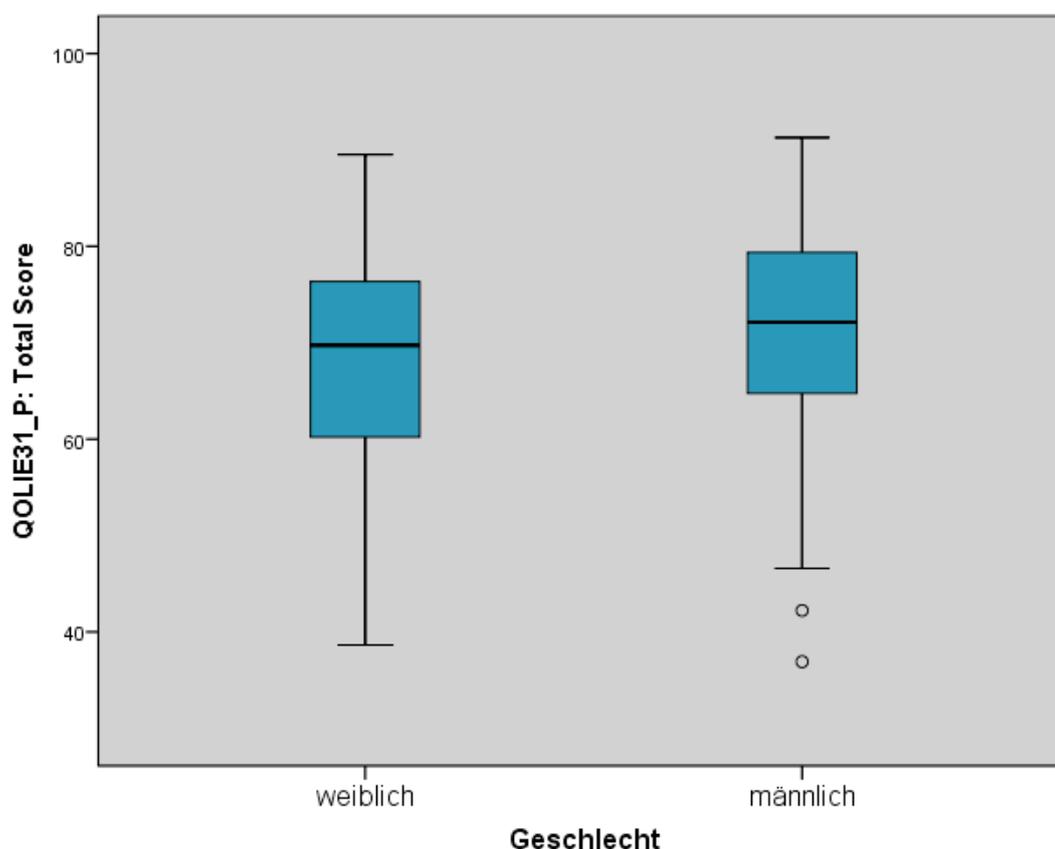


Abb. 19: QOLIE-31-P-Gesamtscore. Signifikant geringere Punktzahl bei den Frauen ($p=0,008$).

Der durchschnittliche Gesamtscore aller Patienten betrug 69,2 Punkte (Median 70,9, Standardabweichung $\pm 11,2$). Die minimale Punktzahl lag bei 36,9 Punkten, die maximale bei 91,3. Insgesamt zeigten die befragten Frauen signifikant geringere Punktzahlen, d.h. eine schlechtere Lebensqualität, als die Männer ($p=0,008$): Während der durchschnittliche Score bei den Frauen 67,6 ($\pm 11,2$) betrug, lag er bei den Männern um vier Punkte höher, bei 71,0 ($\pm 11,1$), Abb. 19.

Eine Übersicht über die Verteilung der Werte in den einzelnen Subskalen vermittelt Tabelle 19.

Tab. 19: QOLIE-31-P-Subscores.

Subskala Mittelwert/ SD	gesamt	Frauen	Männer	p-Wert (2-seitig)
Energie	39,8 ± 25,8	34,8 ± 24,4	45,8 ± 26,1	0,001
Stimmung	49,9 ± 30,6	44,9 ± 29,5	56,2 ± 30,6	0,001
Tägliche Aktivitäten	65,0 ± 30,6	63,4 ± 30,1	67,4 ± 30,4	0,101
Kognitive Probleme	53,7 ± 30,7	53,1 ± 31,4	54,9 ± 30,2	0,622
Medikation	62,6 ± 25,5	60,6 ± 26,4	65,2 ± 24,2	0,084
Anfälle	40,4 ± 29,2	36,7 ± 23,9	45,0 ± 25,1	0,003
Lebensqualität insgesamt	55,2 ± 29,2	52,8 ± 29,6	58,6 ± 28,2	0,126
Gesamtscore	69,2 ± 11,2	67,6 ± 11,2	71,0 ± 11,1	0,008

Signifikante Geschlechtsunterschiede für Energie, Stimmung, Anfällen und Gesamtscore. SD= Standardabweichung.

In der ‚Energie‘-Skala erreichte nur die Hälfte der Patienten Werte über 40 Punkten. Das 75. Perzentil lag bei 60 Punkten, sodass die Patienten insgesamt in diesem Bereich eine eher hohe Belastung angaben. In der Subskala ‚Stimmung‘, in welcher die Belastung durch Niedergeschlagenheit, Angst oder Nervosität erhoben wurde, gab etwa die Hälfte der Befragten einen mittleren Punktwert an (Median 48), und das 75. Perzentil lag bei 80 Punkten. So gab es bei einem Viertel der Patienten eine sehr hohe und bei ebenso vielen Patienten eine eher niedrige Belastung. Bei den ‚täglichen Aktivitäten‘ zeigte sich die Mehrzahl der Patienten wenig eingeschränkt, die Hälfte der Patienten erreichte mehr als 80 Punkte (Median 84), und das 75. Perzentil lag bei 92 Punkten. Relativ gleichmäßig war die Verteilung der Punkte auf der ‚kognitive Probleme‘-Skala. Der Median lag hier bei 57,1, sodass jeweils etwa die Hälfte der Patienten stärker bzw. weniger stark durch kognitive Probleme belastet war. Bei den Effekten der antiepileptischen Medikation gab der Großteil der Patienten eher hohe Werte an – die Hälfte der Patienten erreichte mehr als 73,3 von 100 Punkten. In Bezug auf Sorgen und Probleme, die mit den epileptischen Anfällen einhergingen zeigte sich die Mehrzahl der Patienten eher stärker belastet, zwei Drittel der Patienten hatten

weniger als 64 Punkte angegeben. Bei der subjektiven Einschätzung der ‚Lebensqualität insgesamt‘ zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung, ein Viertel der Befragten gab weniger als 27,5 Punkte an, der Median lag bei 60 Punkten und das 75. Perzentil bei 80 Punkten. In allen QOLIE-Subskalen gaben die Frauen niedrigere Werte an als die Männer. Signifikant war dieser Unterschied bei den Skalen ‚Energie‘ ($p=0,001$), ‚Stimmung‘ ($p=0,001$) und ‚Anfälle‘ ($p=0,003$).

3.9.1. Einflussfaktoren auf die Lebensqualität

Unabhängige Prädiktoren des QOLIE-Scores wurden mit Verallgemeinerten Linearen Modellen untersucht (Tab.20).

Tab. 20: Verallgemeinertes lineares Modell für QOLIE-31-Gesamtscore

Unabhängige Variable	p-Wert	Konfidenzintervall	Exp(B)	Regressionskoeffizient B
weiblich (vs. männlich)	0,036	0,010 – 0,852	0,093	-2,380
IGE (vs. fokale Epilepsien)	0,008	2,515 – 399,264	31,68	3,456
Nebenwirkungen letzte 3 Mon (vs. keine NW)	0,146	0,023 – 1,752	0,200	-1,608
Anfälle letzte 3 Mon (vs. keine Anfälle)	0,012	0,006 - 0,524	0,054	-2,910
Alter	0,458	0,916 – 1,041	0,137	-0,024
Anzahl aktuelle AED	0,033	0,022 – 0,853	0,051	-1,984
DDD Summe	0,626	0,435 – 3,967	1,314	0,273
PHQ-D Summenscore	<0,001	0,167 – 0,275	0,214	-1,541
HADS-A Summenscore	<0,001	0,220 - 0,549	0,347	-1,057
ESSI Summe	0,025	1,048 – 2,017	1,454	1,454

Signifikante Ergebnisse für Geschlecht, Epilepsiesyndrom, Anzahl AED, Anfälle, PHQ-D, HADS-A und ESSI. Exp(B) entspricht etwa der OR, Regressionskoeffizient B zeigt die Richtung des Zusammenhangs an. Insgesamt hohe Modellgüte (Omnibustest $p<0,001$).

Aufgrund der Gruppengrößen ließ sich die Stärke der einzelnen Effekte nicht gut abschätzen, was sich zum Teil in Form sehr großer Konfidenzintervalle bei dennoch

signifikanten p-Werten verdeutlichte. Es zeigte sich, dass hohe Werte in den Screeningfragebögen PHQ-D und HADS-A (d.h. hohe Belastung durch depressive Symptome und Angst) negativ mit dem QOLIE-Score korrelierten. Patienten mit hoher depressiver Symptombelastung gaben demnach eine schlechtere Lebensqualität an – unabhängig von epilepsiebezogenen Faktoren wie Anfallsfreiheit, AED-Nebenwirkungen oder Epilepsiesyndrom. Gleiches galt für eine hohe Symptombelastung im Bereich der Angststörungen. Eine hohe subjektiv wahrgenommene soziale Unterstützung (ESSI) war im Gegensatz dazu mit einer höheren Lebensqualität assoziiert. Weibliches Geschlecht zeigte einen negativen Zusammenhang mit dem QOLIE-31-Summenscore. Patienten mit IGE hatten unabhängig von anderen Faktoren im Vergleich zu Patienten mit fokalen Epilepsien mit höherer Wahrscheinlichkeit eine bessere Lebensqualität. Ein weiterer signifikanter Faktor war die Zahl der aktuellen AED – je mehr Antiepileptika eingenommen wurden, desto schlechter wurde die Lebensqualität bewertet (unabhängig von aktuellen Nebenwirkungen und fehlender Anfallsfreiheit). Nicht signifikant war hingegen die Dosierung der eingenommenen Antiepileptika (DDD-Summe). Patienten mit Anfällen in den letzten 3 Monaten hatten unabhängig von anderen Faktoren eine schlechtere Lebensqualität.

4. DISKUSSION

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

1. Epilepsiesyndrome, Ätiologie und Anfälle

In der untersuchten Population lagen idiopathische generalisierte Epilepsiesyndrome signifikant häufiger bei Frauen vor (34,2%), während 85,1% der Männer von fokalen Epilepsien betroffen waren. Entsprechend waren symptomatische Epilepsien bei Männern signifikant häufiger als bei Frauen. Bei kryptogener Ätiologie zeigte sich kein Geschlechtsunterschied.

Die Verteilung der Anfallstypen zwischen den Geschlechtern entsprach der der Epilepsiesyndrome. Bei Patienten mit fokaler Epilepsie berichteten signifikant mehr Frauen über EFA, während sich KFA und sGTKA nicht zwischen den Geschlechtern unterschieden.

Patienten mit IGE waren signifikant häufiger über ein Jahr anfallsfrei als Patienten mit fokaler Epilepsie. Anfallsfreiheit in den letzten 3 Monaten war negativ mit den unabhängigen Prädiktoren ‚weibliches Geschlecht‘ und ‚Zahl der AED‘ assoziiert.

2. Antiepileptische Pharmakotherapie

Männer wurden insgesamt signifikant häufiger mit einer Polytherapie behandelt (48,2% der Männer, 34,2% der Frauen). Nach Epilepsiesyndrom getrennt war dieser Unterschied bei Patienten mit IGE signifikant, während sich bei Patienten mit fokaler Epilepsie kein Geschlechtsunterschied in den Anteilen von Patienten mit Mono- und Polytherapie zeigte. Männer nahmen durchschnittlich eine höhere Zahl an AED ein als Frauen (Männer 1.7 ± 1.0 , Frauen 1.4 ± 0.8).

Wurden alle Therapieformen berücksichtigt, zeigten sich keine Geschlechtsunterschiede in der Wahl der antiepileptischen Substanzen. Die in Monotherapie auffallenden Unterschiede (signifikant mehr Oxcarbazepin und ein Trend zu häufigerem Einsatz von Levetiracetam bei Männern und von Lamotrigin bei Frauen) nivellierten sich, wenn das Epilepsiesyndrom berücksichtigt wurde.

Die auf das Körpergewicht bezogene Dosierung der AED (mg/kg/d) in Monotherapie unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtern, obgleich die untersuchten Frauen ein geringeres Körpergewicht hatten als die Männer. Die Dosierung im Verhältnis zur DDD lag bei den Frauen in Polytherapie signifikant und in Monotherapie tendenziell unter der der Männer. Es konnten keine Geschlechtsunterschiede in der

Serumkonzentration der einzelnen Substanzen nachgewiesen werden, jedoch war die Spannbreite der Einnahmelatenz zum Zeitpunkt der Bestimmung erheblich (0-18 Stunden). Die näherungsweise berechnete Clearance unterschied sich ebenfalls nicht. Rund zwei Drittel (69,2%) der Patienten hatten jemals und 40,1% hatten in den letzten 3 Monaten Nebenwirkungen bemerkt. Frauen berichteten signifikant häufiger über Müdigkeit, Sehstörungen, Hautprobleme und Gewichtszunahme, während Gang- und Gleichgewichtsstörungen signifikant häufiger von Männern genannt wurden. Insgesamt waren Polytherapie und lange Erkrankungsdauer die wichtigsten Prädiktoren für Nebenwirkungen.

3. Psychosoziale Aspekte

Im Depressionsscreening PHQ-D erreichten die Frauen signifikant höhere Summenscores als die Männer, dies spricht für höhere Depressivität. Hinweise auf das Vorliegen einer Major Depression erbrachte der PHQ-D bei 11,3% der Patienten, hiervon waren Männer und Frauen gleich häufig betroffen. Zum Screening auf das Vorliegen einer Angststörung wurde die HADS-A eingesetzt. Die Werte von 23,3% (n=70) der Patienten entsprachen einer krankheitswertigen Angstsymptomatik, unter grenzwertiger Angst litten 44% der Patienten. Nur ein Drittel (32,7%) der Patienten zeigte ein unauffälliges Ergebnis. Interessanterweise gab es, im Gegensatz zur Normalbevölkerung, in keiner der Gruppen signifikante Geschlechtsunterschiede.

Die subjektiv wahrgenommene soziale Unterstützung (ESSI) war bei den Männern signifikant niedriger als bei den Frauen, insgesamt konnten jedoch 86,3% der Patienten der ‚high support‘-Gruppe zugeordnet werden. Quantitativ unterschied sich die soziale Unterstützung nicht signifikant zwischen den Geschlechtern (MuSK).

Im Durchschnitt hatten die Patienten 0,75 Kinder. Rund die Hälfte der befragten Patienten (49%) war kinderlos. 15,5% (n=23) dieser Patienten nannten die Epilepsie als wichtigen Grund für ihre Kinderlosigkeit.

Mehr Männer als Frauen besaßen einen Führerschein. Über ein Drittel (35,4%) aller Patienten mit Führerschein gab an, bereits ohne Fahreignung gefahren zu sein. Dabei zeigte sich kein Geschlechtsunterschied.

Die krankheitsbezogene Lebensqualität (QOLIE-31-P) war bei den befragten Frauen signifikant geringer als bei den Männern. Die Geschlechter unterschieden sich auch hinsichtlich der Einflussfaktoren auf den QOLIE-31-P-Score.

4.2.1. Epilepsiesyndrome, Ätiologie, Anfallstypen und Anfallsfreiheit

4.2.1.1. Epilepsiesyndrom

Insgesamt lag bei 23,3% der untersuchten Patienten ein idiopathisches generalisiertes Epilepsiesyndrom vor. In bisherigen Studien wird die Prävalenz der IGE mit 15-20% angegeben (Jallon und Latour 2005). 53,3% der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten waren weiblich, zudem waren die Frauen durchschnittlich 8,7 Jahre jünger als die Männer ($p < 0,001$), dies könnte die im Vergleich etwas höhere Zahl von IGEs erklären. In der untersuchten Kohorte lag bei 34,2% der Frauen und bei 11,3% der Männer eine IGE vor ($p < 0,001$). Unter anderem kamen populationsbasierte Studien aus Dänemark (Christensen et al. 2005) und Irland (Mullins et al. 2007) zu äquivalenten Ergebnissen. Über die Ursachen dieser auffälligen Verteilung ist bisher wenig bekannt. Einige Autoren hypothetisieren, dass weibliche Geschlechtshormone die Prädominanz der IGE bei Frauen bedingen (McHugh und Delanty 2008; Christensen et al. 2005). So ist der prokonvulsive Effekt von Östrogen, welcher über eine verminderte GABA-vermittelte neuronale Inhibition erfolgt, gut belegt (Morrell 2004; Schröder und Wenzel 2008). Progesteron, dessen Metabolite als Agonisten am GABA-A-Rezeptorenkomplex wirken, besitzt hingegen antikonvulsive Effekte (ebd.). Allerdings scheinen sich hormonelle Schwankungen bei verschiedenen Epilepsiesyndromen unterschiedlich auszuwirken. Während beispielsweise die Erstmanifestation einer JME in den meisten Fällen mit der Pubertät zusammen fällt (Janz und Christian 1957; Senf et al. 2013), wird bei pädiatrischen Epilepsiesyndromen wie CAE und Rolando-Epilepsie in diesem Zeitraum oft eine Remission beobachtet (Morrell 2004). Vermutlich spielt neben neurobiologischen Phänomenen die genetische Determinierung eine wichtige Rolle. Bei fokalen Epilepsien scheint es widersprüchliche Effekte hormoneller Veränderungen zu geben (ebd.). Andere Autoren vermuten, dass anatomische und physiologische Geschlechtsunterschiede in der Architektur neuronaler Netzwerke die epidemiologische Verteilung der Epilepsiesyndrome erklären könnten (Savic 2014).

In der hier untersuchten Population ließ sich der höhere Anteil der Frauen bei den IGEs in allen Subsyndromen, d.h. JME, CAE, JAE und Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal, wiederfinden. Statistische Signifikanz erreichte dieser Unterschied jedoch nur bei der juvenilen Absencenepilepsie ($p = 0,040$) und juvenilen myoklonischen Epilepsie ($p = 0,004$). Die Frauenwendigkeit der JME, der häufigsten IGE, ist durch Studien gut belegt (Camfield et al. 2013; Waaler et al. 2000). Mehrere Arbeiten bestätigten den

höheren Anteil weiblicher Patienten auch bei CAE (Trinka et al. 2004; Jallon und Latour 2005) und anderen IGEs (Mullins et al. 2007; Christensen et al. 2005), auch wenn die kleine Gruppengröße bei selteneren Syndromen wie Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal häufig keine statistisch belastbaren Aussagen ermöglicht.

IGEs weisen hinsichtlich des Manifestationsalters, der Medikation und Prognose einige Unterschiede gegenüber den fokalen Epilepsiesyndromen auf, welche als konfundierende Faktoren für andere Aspekte dieser Untersuchung relevant sind. So manifestieren sich IGEs bei einem Großteil der Patienten in einem jüngeren Lebensalter als fokale Epilepsien. Dieser Umstand erklärt auch das insgesamt jüngere Alter der Frauen in dieser Kohorte bei Erstmanifestation der Epilepsie. Dass auch Frauen mit fokalem Epilepsiesyndrom signifikant früher erkrankten als Männer (Frauen 22,8 Jahre, Männer 30,7, $p=0,002$), erklärt sich vermutlich über die höhere Prävalenz zerebrovaskulär bedingter symptomatischer Epilepsien bei Männern, welche sich eher in höheren Lebensalter manifestieren.

Da Frauen häufiger von IGEs betroffen sind als Männer, waren statistische Adjustierungen für Alter und Epilepsiesyndrom bei den meisten Auswertungen notwendig. In der Regel sprechen Patienten mit IGE besser auf eine antiepileptische Pharmakotherapie an (Cockerell et al. 1997) und werden deshalb tendenziell häufiger in Monotherapie behandelt. Die eingesetzten Substanzen unterscheiden sich zudem je nach Epilepsiesyndrom (Marson et al. 2007a; Marson et al. 2007b).

Fokale Epilepsien lagen bei den hier untersuchten Männern signifikant häufiger vor als bei den Frauen (85,1% der Männer vs. 58,4% der Frauen; $p<0,001$). Diese Beobachtung wird von diversen Studien bestätigt und meist dadurch erklärt, dass bei Männern ZNS-Läsionen durch einen riskanteren Lebensstil wahrscheinlicher sind (McHugh und Delanty 2008). Savic vermutet alternativ dazu, dass es bei Männern im Falle einer Hirnläsionen leichter zur Epileptogenese kommen könnte als bei Frauen (Savic 2014). Eine symptomatische Ätiologie lag insgesamt bei 47,1% der Männer und 26,9% der Frauen vor ($p<0,001$). Bei den übrigen Ursachen fokaler Epilepsien fanden sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede, was möglicherweise auch durch die relativ kleinen Gruppengrößen bedingt ist. Dennoch sind auch die fehlenden Unterschiede in der Verteilung der Ätiologien interessant, weil das Erkrankungsalter der Frauen mit symptomatischer Epilepsie ($23,5 \pm 17,3$) im Durchschnitt rund 10 Jahre unter dem der Männer ($33,7 \pm 19,5$) lag ($p=0,006$). Eine aktuelle Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass die existierende Literatur durch methodische Schwächen und

mangelnde Quantität kaum geeignet sei, um tatsächliche Geschlechtseffekte auf die Ursachen symptomatischer Epilepsien aufzudecken (Perucca et al. 2014). So korrigierte kaum eine der betrachteten Studien für epidemiologische Unterschiede in Inzidenz oder Risikofaktoren der analysierten Krankheitsbilder, zudem waren die Patientenkollektive häufig zu klein und zu heterogen für statistisch belastbare Aussagen. Bezüglich kryptogener Epilepsien werden jedoch drei populationsbasierte pädiatrische Studien zitiert, die übereinstimmend jeden Einfluss des Geschlechts verneinen (Perucca et al. 2014). Auch in der vorliegenden Gruppe erwachsener Patienten zeigte sich bei den kryptogenen Epilepsien kein Geschlechtsunterschied (31,9% der Frauen und 37,9% der Männer, $p=0,331$).

Fokale Epilepsien lassen sich nach der betroffenen Hirnregion einteilen. Das häufigste Epilepsiesyndrom ist hierbei die Temporallappenepilepsie (Téllez-Zenteno und Hernández-Ronquillo 2012). In der vorliegenden Population war rund ein Drittel (34,4%) der Patienten von einer TLE betroffen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Anteilen der betroffenen Männer und Frauen, ebenso wenig bei parietalem oder okzipitalem Fokus. Eine Frontallappenepilepsie lag häufiger bei Männern als Frauen vor ($p=0,041$) und multiple Foki fanden sich ausschließlich bei Frauen ($n=5$). Das gleiche Geschlechterverhältnis, mit signifikanten Unterschieden für frontale und multifokale symptomatische Epilepsien, fand sich in der dänischen Kohorte von Christensen et al. (2005). Darüber hinaus konnten kaum Studien zur Geschlechterverteilung der fokalen Epilepsien identifiziert werden. Bezüglich der (mesialen) Temporallappenepilepsie scheint die Hippocampusklerose als deren häufiges histologisches Korrelat bei Männern und Frauen gleich häufig aufzutreten (Briellmann et al. 1999; Perucca et al. 2014).

4.2.1.2. Anfallstypen

Literatur zum Geschlechterverhältnis der einzelnen Anfallstypen bei Patienten mit fokalen Epilepsien ist ausgesprochen rar, jedoch existieren einige Untersuchungen zur Inzidenz des Status epilepticus, welche übereinstimmend von mehr betroffenen Männern berichten (Hesdorffer et al. 1998; Knake et al. 2001). Die Autoren führen den Geschlechterunterschied auf den höheren Anteil symptomatischer Ätiologien bei Männern zurück. Hesdorffer spekuliert, dass eine – vermutlich hormonell bedingt – höhere Anfallsschwelle bei Frauen für die höhere Inzidenz des Status epilepticus bei Männern verantwortlich sei. Er führt eine experimentelle Tierstudie an, welche eine

niedrigere Anzahl und kürzere Dauer von medikamentös induzierten Anfällen im Hippocampus von weiblichen im Vergleich zu männlichen Ratten konstatierte (Standley et al. 1995). Status epileptici wurden in dieser Untersuchung nicht erfasst.

Alle hier erfassten Anfallstypen, die bei generalisierten Epilepsien auftreten (Absencen, myoklonische Anfälle, pGTKA), lagen bei Frauen signifikant häufiger vor als bei Männern. Entsprechend traten komplex-fokale und sekundär generalisierte tonisch-klonische Anfälle, denen eine fokale Epilepsie zugrunde liegt, häufiger bei Männern auf. Dies lässt sich auf die oben beschriebene Verteilung der Epilepsiesyndrome zurückführen. Es folgte daher eine nach Epilepsiesyndrom stratifizierte Analyse: Bei pGTKA zeigte sich kein Geschlechterunterschied. Absencen und myoklonische Anfälle wurden nicht auf ihre Geschlechterverteilung untersucht, da diese Anfallsformen zu den Diagnosekriterien des jeweiligen Epilepsiesyndroms gehören (z.B. Absencen bei Absencenepilepsien). Wenn nur Patienten mit fokaler Epilepsie betrachtet wurden, zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei komplex-fokalen und sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Interessanterweise gaben 67,0% der Frauen und 49,2% der Männer mit fokaler Epilepsie an, unter einfach-fokalen Anfällen zu leiden ($p=0,012$). Eine Studie von Janszky et. al., in welcher Aufzeichnungen von Skalp-EEG und Videomonitoring bei 153 prächirurgischen Patienten mit mesialer TLE untersucht wurden, kam zu einem vergleichbaren Ergebnis: Isolierte Auren traten bei Frauen mit einer Odds Ratio von 2,1 signifikant häufiger auf als bei Männern (Janszky et al. 2004). In der beschriebenen Studie wurden zudem sGTKA signifikant häufiger bei Männern aufgezeichnet (OR für Frauen 0,44). Janszky nimmt an, dass sich die Muster der Anfallsausbreitung zwischen den Geschlechtern unterscheiden und so zu den beschriebenen Unterschieden führen. So fand sich bei den Frauen seiner Kohorte 8,8-fach häufiger ein zur Seite der Hippocampussklerose lateralisiertes Anfallsmuster. Eine von ihm angeführte PET-Studie (Savic und Engel 1998) hatte unterschiedliche Verteilungen von Hypometabolismus bei männlichen und weiblichen TLE-Patienten gefunden – dies spielt möglicherweise eine Rolle in der unterschiedlichen Anfallspropagation. Bei den TLE-Patienten unserer Kohorte ($n=104$) traten EFA ebenfalls signifikant häufiger bei Frauen auf ($p=0,042$). Es ließ sich kein Unterschied bei den sGKTA feststellen, von diesen berichteten 82% der Frauen und 81,5% der Männer mit TLE.

4.2.1.3. Anfallsfreiheit

In den letzten 3 Monaten vor Befragung waren 45,2% der Patienten anfallsfrei (44,1% der Frauen und 46,1% der Männer). Seit Erstdiagnose der Epilepsie hatte die Hälfte (50,9%) eine anfallsfreie Periode von mindestens einem Jahr Dauer erlebt. Epidemiologische Studien gehen davon aus, dass etwa 70% der Patienten mit Epilepsie dauerhaft anfallsfrei werden (Cockerell et al. 1997; Geerts et al. 2010; Kwan und Sander 2004). Demzufolge waren die hier befragten Patienten eher schwer betroffen. Wie erwartet (Semah et al. 1998) waren Patienten mit generalisierter Epilepsie signifikant häufiger über ein Jahr und auch in den letzten 3 Monaten anfallsfrei als Patienten mit fokaler Epilepsie. In der univariaten Analyse zeigten sich keine Geschlechterunterschiede bzgl. der Anfallsfreiheit, auch dann nicht, wenn nach Epilepsiesyndromen stratifiziert wurde. In einem multivariaten Modell wurden neben Geschlecht und Epilepsiesyndrom auch Alter, AED (Anzahl und DDD) und Dauer der Epilepsie berücksichtigt, da sich diese Faktoren zwischen den Geschlechtern signifikant unterschieden. In diesem Modell war weibliches Geschlecht negativ mit Anfallsfreiheit in den letzten 3 Monaten assoziiert ($p=0,030$, $OR=0,528$). Es konnten kaum Studien gefunden werden, welche Geschlechterunterschiede bei der Anfallsfreiheit analysieren. Auch eine aktuelle Übersichtsarbeit stellte fest, dass kaum Daten über den Einfluss des Geschlechts auf den klinischen Verlauf der Epilepsie existieren (Perucca et al. 2014). Einige Arbeiten stratifizierten ihre Daten nach Geschlecht, sodass kein Geschlechtervergleich ablesbar war (z.B. Cockerell et al. 1997) oder gingen überhaupt nicht auf die Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer ein (Übersicht bei Kwan und Sander 2004). Die wenigen Studien zur Prognose, in denen der mögliche Einfluss des Geschlechts überhaupt berücksichtigt wurde, stammen hauptsächlich aus dem pädiatrischen Bereich und sind deshalb angesichts der unterschiedlichen Ätiologie der Epilepsien im Kindes- und Erwachsenenalter nur bedingt mit der vorliegenden Kohorte vergleichbar. Eine prospektive Studie an Kindern mit neu diagnostizierter Epilepsie beschrieb weibliches Geschlecht als unabhängigen negativen Prädiktor für Anfallsfreiheit nach 5 Jahren Follow-up (Arts 2004). Leider wurde dieses interessante Ergebnis von den Autoren nicht diskutiert, und in der Folgestudie nach 15 Jahren Follow-up lässt sich keine Analyse von Geschlechterunterschieden finden (Geerts et al. 2010). In einer populationsbasierten Studie an Kindern mit kryptogener Epilepsie hatte das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das Anfallsoutcome (Wirrell et al. 2011). Hingegen zeigte eine weitere pädiatrische Studie zur Prognose von Epilepsien

mit Beginn in der Adoleszenz weibliches Geschlecht als unabhängigen Risikofaktor für fehlende Anfallsfreiheit, ohne dass diese Ergebnis von den Autoren diskutiert wird (Simard-Tremblay und Shevell 2009). In einer Post-hoc-Analyse der bekannten SANAD-Studie (SANAD = standard and new antiepileptic drugs) war weibliches Geschlecht mit Therapieversagen assoziiert, dies wurde auf Nebenwirkungen der AED zurück geführt wurde (Bonnett et al. 2012). Mögliche mit AED assoziierte Erklärungsansätze für die schlechtere Anfallsprognose der Frauen werden im Folgenden erörtert. Es bleibt anzumerken, dass weitere Forschung zu diesem klinisch höchst relevanten Thema dringend notwendig ist.

4.2.2. Antiepileptische Pharmakotherapie

4.2.2.1. Mono- und Polytherapie

In der vorliegenden Studie erhielten die Männer signifikant mehr antiepileptische Substanzen und wurden häufiger mit Polytherapie behandelt als die Frauen. Es zeigte sich, dass dieser Unterschied neben dem Geschlecht auch mit dem Epilepsiesyndrom zusammenhing. Von den Patienten mit IGE wurden 69,1% der Frauen und nur 37,5% der Männer mit antiepileptischer Monotherapie behandelt, während bei Patienten mit fokaler Epilepsie jeweils etwa die Hälfte der Männer und der Frauen eine Mono- bzw. Polytherapie erhielt. Eine Vermutung ist, dass Frauen insgesamt vorzugsweise mit einer Monotherapie behandelt wurden, um das Risiko einer teratogenen Wirkung möglichst gering zu halten. Diese Überlegung spielt bei Patientinnen im gebärfähigen Alter eine Rolle und Patienten mit IGE waren insgesamt signifikant jünger als jene mit fokalem oder unklassifiziertem Epilepsiesyndrom ($p=0,002$). Allerdings zeigte die multivariate Analyse, dass das Alter keinen Einfluss auf den Einsatz der Mono- oder Polytherapie hatte. Insgesamt gilt die Prognose bei IGE als gut und Patienten, die im Erwachsenenalter noch in einer epileptologischen Spezialambulanz betreut werden, zählen deswegen vermutlich ohnehin zu den schwerer betroffenen. Frauen werden möglicherweise, auch wenn sie anfallsfrei sind, weiter in einer Spezialambulanz behandelt, um die antikonvulsive Therapie im Falle einer Schwangerschaft zu optimieren. Allerdings unterschieden sich die Anteile der anfallsfreien Männer und Frauen innerhalb der Epilepsiesyndrome nicht signifikant, sodass diese Überlegung hiermit nicht belegt werden kann.

4.2.2.2. Substanzen

Die meisten AED weisen potenzielle teratogene Effekte auf, diese sind jedoch bei einigen Substanzen wahrscheinlicher als bei anderen. So wird die kindliche Fehlbildungsrate unter maternaler Valproattherapie als 2-3-fach höher beschrieben als nach Exposition mit Lamotrigin oder Carbamazepin (Tomson und Battino 2012). Unter anderem aus diesem Grund hatten wir angenommen, dass sich die Wahl der AEDs zwischen den Geschlechtern unterscheiden könnte. Die hier am häufigsten eingesetzten Antiepileptika waren Levetiracetam, Lamotrigin, Valproat und Carbamazepin, vergleichbar mit populationsbasierten Studien aus dem schwedischen Patientenregister (Mattsson et al. 2010) und einer norwegischen Datenbank für AED-Verschreibungen (Johannessen Landmark et al. 2011). Eine aktuelle deutsche Studie, der Daten einer verbreiteten Praxisdokumentationssoftware zugrunde liegen, verzeichnete ebenfalls die genannten vier AED als die am häufigsten verschriebenen Substanzen (Hamer und Kostev 2014). Auch die weiteren Ergebnisse dieser Studien weisen in dieselbe Richtung: Bei Johannessen Landmark et al. fanden sich signifikant häufiger Lamotrigin, Gabapentin und Topiramaten bei Patientinnen und signifikant mehr Verschreibungen von Oxcarbazepin, Valproat, Carbamazepin, und Phenytoin bei den Männern. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Hamer und Kostev; Carbamazepin, Oxcarbazepin und Valproinsäure fanden sich häufiger bei männlichen Patienten. Mattsson et al. berichten ebenso wie Hamer und Kostev, dass Frauen signifikant häufiger mit Lamotrigin behandelt wurden. Alle Autoren vermuten, dass die gute Verträglichkeit in der Schwangerschaft der Grund für die überdurchschnittlich häufige Behandlung von Frauen mit Lamotrigin sei. Bei den Patienten unserer Stichprobe zeigte sich in Monotherapie ebenfalls ein Trend zu häufigerem Einsatz von Lamotrigin bei Frauen und Levetiracetam bei Männern, sowie signifikant häufigerer Anwendung von Oxcarbazepin bei Männern. Allerdings unterscheidet sich das selektierte Patientengut einer Hochschulambulanz von den populationsbasierten Daten der schwedischen und norwegischen Studie und den Daten der deutschen Studie, die in neurologischen und hausärztlichen Praxen erhoben wurden. Die zitierten Studien hatten zudem weder nach Epilepsiesyndrom noch nach Mono- oder Polytherapie unterschieden. Die in der vorliegenden Population gefundenen Unterschiede nivellierten sich, wenn nach Epilepsiesyndrom stratifiziert wurde, sodass von *confounding-by-indication* gesprochen werden kann. Je nach Epilepsiesyndrom unterscheiden sich die eingesetzten antiepileptischen Substanzen (vgl. Einleitung Abschnitt 1.2.3.). Die Epilepsiesyndrome

sind wiederum zwischen Männern und Frauen unterschiedlich verteilt. Wenn alle pharmakologischen Therapieformen berücksichtigt wurden, zeigten sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in der Verteilung der Substanzen.

4.2.2.3. Dosis, Serumkonzentration und Clearance

Körpergröße und –gewicht der untersuchten Frauen waren signifikant geringer als die Messdaten der Männer. Eine Hypothese war daher, dass Frauen unter Berücksichtigung ihres Gewichts mit geringeren absoluten AED-Dosen behandelt würden. Wenn alle AED (in Mono- und Polytherapie) berücksichtigt wurden, zeigte sich tatsächlich ein signifikanter Dosisunterschied für Valproat. Frauen nahmen durchschnittlich ca. 500 mg/Tag weniger ein als Männer ($p=0,009$). In Monotherapie gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied in den Valproatdosierungen. Das gleiche negative Ergebnis zeigte sich für die Valproatdosis in Relation zur DDD, der von der WHO definierten Standarddosis. Wenn die Tagesdosis auf das Körpergewicht der Patienten bezogen wurde (mg/kgKG), nahmen die Frauen höhere Dosen aller untersuchten AED ein als die Männer (mit Ausnahme von Eslicarbazepinacetat), statistische Signifikanz erreichten diese Unterschiede allerdings nur bei Levetiracetam ($p=0,003$). Auch hier nivellierte sich der Unterschied, wenn nur Patienten in Monotherapie berücksichtigt wurden. Insgesamt konnten also kaum relevante Unterschiede in der AED-Dosierung nachgewiesen werden. Der Vergleich der Dosierungen mit der DDD ergab, dass die befragten Patienten in den meisten Fällen mit Standarddosierungen behandelt wurden. Dieser Aspekt ist z.B. für die Interpretation von Nebenwirkungen und Serumkonzentrationen relevant.

Die Konzentration einer Substanz im Körper ist abhängig von Verteilungsvolumen und Clearance (Anderson 2008). Die hier untersuchten Männer und Frauen unterschieden sich signifikant in ihrer Körpermasse (BMI $p<0,001$). Zudem ist bekannt, dass die renale und hepatische Clearance bei Frauen aller Altersgruppen geringer ist als bei Männern (Schwartz 2007; Anderson 2008). Da die Patienten zudem ähnliche AED-Dosen einnahmen, ließ sich vermuten, dass die Serumkonzentrationen der Frauen höher sein müssten. Entgegen dieser Hypothese fanden sich keine signifikanten Geschlechterunterschiede in den Serumkonzentrationen der antiepileptischen Medikamente. Beim Geschlechtervergleich der AED-Clearance zeigte sich eine signifikant niedrigere Valproat-Clearance bei den Frauen ($p=0,023$). Dieses Ergebnis passt zu der oben formulierten Hypothese, bestätigte sich aber nicht, wenn nur

Patienten mit einer Valproat-Monotherapie untersucht wurden. Aus den Ergebnissen der Clearancevergleiche in Monotherapie ließ sich insgesamt kein klarer Trend ablesen. Vermutlich lassen sich die heterogenen Ergebnisse der Serumkonzentrationen und der Clearance hauptsächlich durch die große Spannweite der Einnahmelatenzen erklären; Beispielsweise lag die letzte Einnahme von Lamotrigin bei den Patienten minimal 30 Minuten und maximal 16 Stunden zurück. Die Blutentnahmen erfolgten als Routineuntersuchung im Rahmen des Ambulanzbesuchs und waren nicht auf die Analyse im Rahmen dieser Studie hin geplant. Für einen aussagekräftigen Vergleich der Serumkonzentrationen müsste jedoch eine wesentlich geringere Einnahmelatenz gewährleistet sein. Dazu kommt, dass 40,7% der Patienten mit antiepileptischer Polytherapie behandelt wurden und die Hälfte (50,7%) zusätzlich andere Medikamente einnahm. Die Fülle der dadurch möglichen Medikamenteninteraktionen erschwert eine aussagekräftige Analyse von AED-Serumkonzentrationen und Clearance zusätzlich. Eine weitere Schwierigkeit sind mögliche Schwankungen des Serumspiegels durch wechselnde Interaktionen mit unterschiedlichen Sexualhormonkonzentrationen in Abhängigkeit von Menstruationszyklus oder Lebensphase (Klimakterium) der betroffenen Frauen (Perucca et al. 2014), welche hier nicht berücksichtigt werden konnten. Die Zahl der Patienten, die mit einem bestimmten Antiepileptikum in Monotherapie behandelt wurde, war teilweise sehr klein (z.B. sieben Frauen und zwei Männer mit Topiramate-Monotherapie), was die statistische Power zusätzlich reduzierte. Nichtsdestotrotz sind die hier untersuchten Hypothesen sehr plausibel und durch wissenschaftliche Untersuchungen gut belegt (vgl. Einleitung 1.4.3.). Die hier durchgeführte Analyse entsprach bei allen methodischen Limitationen der klinischen Realität (im Gegensatz zu Zulassungsstudien, in denen festgelegte Dosierungen in Monotherapie verabreicht werden müssen). Daten zu Geschlechtsunterschieden in der antiepileptischen Pharmakotherapie liegen bisher kaum vor, sodass eine gut geplante systematische Analyse dieser Sachverhalte durchgeführt werden sollte.

4.2.2.4. Nebenwirkungen und Therapieadhärenz

Rund zwei Drittel (69,2%) der Patienten hatten jemals und 40,1% hatten in den letzten 3 Monaten Nebenwirkungen der AED bemerkt. Diese Zahlen sind vergleichbar mit anderen Studien. So wurden bei 50% der Teilnehmer der SANAD-Studie für fokale Epilepsien Nebenwirkungen beobachtet (Marson et al. 2007a), im IGE-Arm der SANAD-Studie berichteten 36% (Valproat) bis 45% (Topiramate) der Patienten über

unerwünschte Medikamentenwirkungen (Marson et al. 2007b). Es bleibt anzumerken, dass in den SANAD-Studien alle Patienten mit einer Monotherapie behandelt wurden, während in dieser Population 40,7% eine antiepileptische Polytherapie erhielten. In einer multizentrischen Studie mit Epilepsiepatienten aus 15 europäischen Ländern berichteten nur 12% nicht über AED-Nebenwirkungen (Baker et al. 1997), allerdings wurden diese Studienteilnehmer zum Teil aus Selbsthilfegruppen rekrutiert und waren daher tendenziell schwerer von ihrer Epilepsie betroffen und der eigenen Erkrankung gegenüber wahrscheinlich besonders aufgeschlossen und aufmerksam. Zahlreiche Studien kommen zu dem Ergebnis, dass Frauen nicht nur häufiger von Nebenwirkungen berichten als Männer, sondern auch häufiger wegen unerwünschter Medikamentenwirkungen hospitalisiert werden (Tran et al. 1998; van Der Hooff et al. 2006; Martin et al. 1998; Rademaker 2001). Auch für AED-Studien konnte dies gezeigt werden (Perucca et al. 2011). In einer post-hoc-Analyse der SANAD-Studie für fokale Epilepsie korrelierte weibliches Geschlecht signifikant mit früherem Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen, dies illustriert die klinische Relevanz dieser Geschlechtsunterschiede (Bonnett et al. 2012). Die Ursachen dieses Befundes können vielfältig sein (vgl. Einleitung 1.4.3). Auch in der hier untersuchten Population war der Anteil der Frauen, die über Nebenwirkungen berichteten, größer als der Anteil der Männer, ohne dass dieser Unterschied jedoch signifikant war. Dies galt sowohl für Nebenwirkungen in den letzten 3 Monaten als auch für jemals im Krankheitsverlauf aufgetretene. Es ist anzunehmen, dass sich die Männer und Frauen dieser Population in einigen für das Auftreten von Nebenwirkungen relevanten Aspekten mehr glichen als dies in der Gesamtbevölkerung der Fall ist. So wird als Hauptgrund für das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen bei Frauen die häufig höhere Medikamentendosis im Verhältnis zum Körpergewicht genannt (Anderson 2008; Martin et al. 1998). Dies war hier (mit den oben beschriebenen Ausnahmen) nicht der Fall. In der Gesamtbevölkerung nehmen Frauen mehr Medikamente ein als Männer (Thürmann 2008). Bei den hier untersuchten Patienten war im Hinblick auf die antiepileptische Medikation das Gegenteil der Fall. Männer erhielten mehr AED als Frauen. Bei der Verteilung der Komedikation jedoch zeigte sich kein Geschlechtsunterschied, obwohl signifikant mehr Männer von Komorbiditäten betroffen waren (ein Effekt des höheren Alters). Die Hauptursache der bei Frauen vermehrt auftretenden unerwünschten Medikamentenwirkungen ist vermutlich die geringere renale und hepatische Clearance (Anderson 2008). Dieser Unterschied lässt sich auch unabhängig von Alter und

Körpermasse nachweisen, wird jedoch durch höheres Lebensalter und geringeres Gewicht noch verstärkt (Schwartz 2007), zwei Aspekte, die Frauen aus demographischer Sicht auszeichnen. In unserer Kohorte lag der BMI der Frauen zwar unter dem der Männer, sie waren jedoch auch signifikant jünger – möglicherweise tragen diese Aspekte zu der erschwerten Vergleichbarkeit der Serumkonzentrationen bei.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen unterschied sich hier also insgesamt nicht zwischen den Geschlechtern. Beim Vergleich der spezifischen Nebenwirkungen mit der Literatur soll zunächst angemerkt werden, dass den Patienten der vorliegenden Studie die Frage nach der Art der Nebenwirkungen offen gestellt wurde, aus den Antworten wurden Gruppen gebildet (vgl. Methodik 2.4). Carreño et al. zeigten, dass Patienten spontan weniger und andere Nebenwirkungen nennen als bei spezifischen Nebenwirkungsfragebögen (Carreño et al. 2008). Dies war jedoch eine der Fragen, die wir untersuchen wollten. Werden von Frauen und Männern unterschiedliche Nebenwirkungen berichtet? Tatsächlich wurden Müdigkeit, Sehstörungen, Hautprobleme und Gewichtszunahme signifikant häufiger von Frauen beklagt, während Gang- und Gleichgewichtsstörungen vermehrt von den Männern genannt wurden. Müdigkeit war die insgesamt häufigste Nebenwirkung (31,1% der Frauen und 20,6% der Männer). Ebenfalls häufig (jeweils ca. 7%) waren Schwindel, Konzentrationsstörungen und Gedächtnisstörungen. Insgesamt waren die den AED zugeschriebenen Nebenwirkungen sehr plausibel und in ihrer Häufigkeit mit anderen Studien vergleichbar (Andrew et al. 2012; Carreño et al. 2008). Daten zur Geschlechterverteilung sind jedoch ausgesprochen rar, mit Ausnahme von Hauterscheinungen und Gewichtszunahme, für die eine Frauenwendigkeit beschrieben wurde. Dass Hauterscheinungen von Frauen häufiger berichtet werden als von Männern lässt sich in der Literatur sowohl für Medikamente im Allgemeinen (Tran et al. 1998; Anderson 2008), als auch spezifisch für AED wiederfinden. So konstatierten Alvestad et al. Hauterscheinungen bei 19% der Frauen und 8% der Männer ihrer mit Lamotrigin, Carbamazepin oder Phenytoin behandelten Population (Alvestad et al. 2007). Wong et al. berechneten für Frauen eine 2,6-fach höhere Wahrscheinlichkeit für Hautreaktionen unter Lamotrigintherapie (Wong et al. 1999). Diesen AED ist eine aromatische Ringstruktur gemeinsam, welche möglicherweise eine Immunreaktion provoziert (Greenwood et al. 2000). So werden Hautreaktionen nach Medikamentenexposition als immunmodulierte idiosynkratische Prozesse interpretiert

(Alvestad et al. 2007; Anderson 2008). Immunreaktionen unterscheiden sich zwischen den Geschlechtern, Grund dafür ist vermutlich der Einfluss der Steroidhormone auf Aktivität und Ausprägung des Immunsystems (Grossman 1985).

Eine Gewichtszunahme wurde von 14,9% der Frauen und 6,4% der Männer angegeben ($p=0,025$). Zudem zeigte sich, dass Gewichtszunahme ausschließlich bei Frauen signifikant mit der Einnahme von Valproat assoziiert war. El-Khatib et al. untersuchten 106 Patienten mit einer VPA-Monotherapie. Nach 6 Monaten hatten die Frauen im Durchschnitt 5 kg an Gewicht zugenommen, signifikant mehr als die Männer ($p<0,001$). Zudem zeigten sie höhere Leptinspiegel, Verschiebungen im Cholesterinstoffwechsel und eine relevante psychosoziale Belastung. In dieser Studie wurden insbesondere *carbohydrate craving* und eine mögliche Leptinresistenz für die vermehrte Gewichtszunahme verantwortlich gemacht (El-Khatib et al. 2007). Letztlich sind die komplexen zerebralen Mechanismen, die zur Gewichtszunahme führen, nicht vollständig aufgeklärt, wenn es auch zunehmende Evidenz für Geschlechtsunterschiede gibt (Greenwood 2000).

Sehstörungen/ Doppelbilder sind typische Nebenwirkungen bei Polytherapie oder hohen (toxischen) AED-Dosen (Roff Hilton et al. 2004). Auch in unserer Kohorte waren sie signifikant mit der Einnahme von drei oder mehr AED assoziiert. Obwohl Frauen signifikant seltener mit einer Polytherapie behandelt wurden, klagten sie häufiger als Männer über Sehstörungen. Die Limitationen der hier durchgeführten Serumspiegelbestimmungen wurden bereits diskutiert, so ist es möglich, dass diese bei den Frauen tatsächlich höher waren als bei den Männern. Soldin und Mattison hypothetisieren zudem, dass Frauen auch bei gleicher Konzentration mehr Nebenwirkungen erfahren könnten, da sich Zahl und Bindungsverhalten vieler Rezeptoren unterscheiden (Soldin und Mattison 2009). Dem entgegen steht das Ergebnis, dass Gang- und Gleichgewichtsstörungen, die ebenfalls häufig bei hohen AED-Dosen und in Polytherapie beobachtet werden, fast ausschließlich bei Männern vorkamen. Leider wurde in der einzigen identifizierten Studie, welche Gangstörungen unter AED-Therapie untersuchte, kein Geschlechtsvergleich beschrieben (Petty et al. 2010). Auch dort waren Patienten mit Polytherapie schwerer betroffen als jene mit Monotherapie. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich Männer und Frauen in spezifischen Nebenwirkungen ihrer antiepileptischen Therapie unterscheiden. Für einige dieser Beobachtungen gibt es bereits Evidenz in der Literatur, andere wurden

bisher noch nicht beschrieben und sollten insbesondere im Hinblick auf die zugrundeliegenden Ursachen weiter erforscht werden.

Unerwünschte Medikamentenwirkungen spielen eine große Rolle in der Therapieadhärenz der Patienten. So wurden Nebenwirkungen von einem Drittel jener Patienten als Grund angegeben, die ohne Absprache mit dem behandelnden Arzt die Medikamentendosis reduziert hatten. Die Patienten wurden gefragt, ob und wie häufig sie in den letzten Monaten die AED-Einnahme ausgelassen hatten. Da sich in der Literatur Nebenwirkungen zwischen den Geschlechtern unterscheiden, wären auch Unterschiede in der Adhärenz plausibel. So fanden Faught et al. eine schlechtere Therapieadhärenz der Frauen ihrer Kohorte, mögliche Gründe wie Nebenwirkungen wurden jedoch nicht erhoben (Faught et al. 2008). Bei den hier untersuchten Patienten zeigten sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in der Adhärenz.

Es lässt sich nicht ausschließen, dass sich das Verhalten gegenüber dem behandelnden Arzt zwischen den Geschlechtern unterscheidet, oder dass Patienten eher Nebenwirkungen wahrnehmen und berichten, die sie persönlich beeinträchtigen – und sich diese zwischen Männern und Frauen unterscheiden. Beispiele für letztere Vermutung wären Hauterscheinungen und Gewichtszunahme bei Frauen, allerdings lässt sich dieser Argumentationsansatz mit objektiven Messdaten (wie bei El-Khatib et al. 2007) entkräften. Perucca et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie keine Unterschiede in den Nebenwirkungsscores von behandelten und (zunächst) unbehandelten Patienten mit Epilepsie. Prädiktoren für höhere Scores waren, unabhängig von der AED-Einnahme, Depressionen und weibliches Geschlecht (Perucca et al. 2011). Dies zeigt deutlich, dass neben dem Geschlecht als unabhängiger Variable auch psychosoziale Faktoren maßgeblich an der Wahrnehmung von Nebenwirkungen beteiligt sind.

4.2.3 Psychologische und soziale Geschlechtsunterschiede

4.2.3.1. Depressivität

Aus der Literatur ist bekannt, dass Depressionen bei Patienten mit Epilepsie häufiger auftreten als in der Allgemeinbevölkerung, es werden Prävalenzen von 17 bis 55% berichtet (Tellez-Zenteno et al. 2007; Mendez et al. 1986). Die große Spanne dieser Angaben ist vor allem in der Heterogenität der untersuchten Patientengruppen begründet, so scheinen insbesondere Patienten mit therapierefraktären Anfällen schwerer von Depressionen betroffen zu sein (Jacoby et al. 1996; Dias et al. 2010).

Eine aktuelle Metaanalyse errechnete aus den gepoolten Daten von über einer Million Patienten mit Epilepsie eine Prävalenz von 23,1% und ORs von 2,7-3,1 verglichen mit der Normalbevölkerung (Fiest et al. 2012). In der vorliegend untersuchten Population lag eine moderate bis schwere Symptombelastung bei 21,9% der Patienten vor. Ein für Major Depression suggestiver Score zeigte sich bei 11,3%. Der durchschnittliche Summenscore der hier untersuchten Frauen lag signifikant über dem der Männer ($p < 0,001$), bei der Major Depression zeigte sich hingegen kein Geschlechtsunterschied. Während in der Normalbevölkerung Frauen signifikant häufiger von Depressionen betroffen sind (Busch et al. 2013), kommen die wenigen Studien, die Ergebnisse zu diesem Thema bei Epilepsie veröffentlicht haben, zu widersprüchlichen Ergebnissen. Einige Arbeiten berichten von einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis (Seminario et al. 2009; Gopinath et al. 2011; Mensah et al. 2006), andere fanden, wie in der Allgemeinbevölkerung, mehr betroffene Frauen (Tellez-Zenteno et al. 2007; Zis et al. 2014). Jede dieser Studien nutzte andere Instrumente um Depressivität zu erheben und auch die Schwere der Epilepsie war heterogen, sodass sich die Ergebnisse kaum vergleichen lassen. Zis et al., die für Frauen eine OR von 19,7 für Depressionen berechneten, führen noch ein weiteres mögliches Bias an. Männer neigten weniger als Frauen dazu, bei Gesundheitsproblemen einen Arzt aufzusuchen (Galdas et al. 2005, zitiert nach Zis et al. 2014). Dies könne in gesteigertem Maße auf depressive Patienten zutreffen, denen möglicherweise der Antrieb fehlte, ihren Termin in der Epilepsieambulanz wahrzunehmen. Savic führt eine andere Hypothese an: Frauen wiesen zwar eine „baseline vulnerability“ für Depressionen auf, könnten jedoch durch infolge der Anfallsaktivität erhöhte Noradrenalin- und Serotoninspiegel in Kombination mit Sexualhormonen geschützt sein (Savic 2014). Interessanterweise wird selbst die Beobachtung, dass Frauen generell häufiger an Depressionen erkranken als Männer, zunehmend infrage gestellt. Winter führt an, dass Depressionen bei Männern häufig atypisch verlaufen (sich z.B. vermehrt durch Aggressivität und Suchtverhalten manifestieren) und daher nicht als solche erkannt würden (Winter 2012). Bei Patienten mit Epilepsie können depressive Symptome vor, nach oder unabhängig von Anfällen, als ictale Phänomene (EFA des limbischen Systems) oder auch als alternative Depression nach erfolgreicher Anfallskontrolle auftreten und atypische Symptome sind ebenfalls häufig (Kanner 2003). Man könnte also hypothetisieren, dass depressive Symptome sich bei Männern und Frauen mit Epilepsie mehr gleichen als in der Normalbevölkerung – oder, dass die häufig atypischen Beschwerdebilder durch die

bestehenden Diagnosemittel unzureichend erfasst werden. Dazu kommt, dass einige Symptome einer Depression, wie Müdigkeit, Schlafstörungen und Konzentrationsschwäche, auch zu den häufigen Nebenwirkungen der antiepileptischen Medikation zählen und daher von den behandelnden Ärzten oft nicht als pathologisch erkannt werden.

Von den 34 Patienten mit Hinweisen auf eine Major Depression gaben nur 8 an, aktuell mit Psychopharmaka behandelt zu werden. Hinter diesem Ergebnis könnte auch die Kontroverse um eine möglich prokonvulsive Wirkung von Antidepressiva stehen. Studien zeigen jedoch, dass insbesondere eine Therapie mit SSRI bei Patienten mit Epilepsie nicht zu mehr Anfällen führt (teilweise zeigten sich sogar antikonvulsive Effekte, Henning und Nakken 2010). Zudem wurden 11 dieser Patienten aktuell mit potenziell negativ psychotropen AED (wie Levetiracetam, Primidon, Topiramat oder Phenobarbital) therapiert. Gilliam et al. befragten eine repräsentative Gruppe von 67 US-amerikanischen Neurologen, ob sie ihre ambulanten Patienten mit Epilepsie routinemäßig auf das Vorliegen von Depressionen untersuchten. Der Großteil (79%) der befragten Neurologen gab an, dies nicht zu tun (Gilliam et al. 2004). Es ist wahrscheinlich, dass eine Befragung deutscher Neurologen ähnliche Zahlen ergeben würde. Dies verdeutlicht, dass Ärzte deutlich sensibler für die Problematik der Depressivität bei Epilepsie sein sollten, auch vor dem Hintergrund, dass Suizid eine der häufigsten Todesursachen bei Menschen mit Epilepsie darstellt (Rafnsson et al. 2001; Forsgren et al. 2005).

4.2.3.2. Angststörungen

Angststörungen sind bei Patienten mit Epilepsie vermutlich ebenso häufig wie Depressionen. Die Literatur zu diesem Thema ist limitiert, je nach untersuchter Population und Messinstrument reichen die Prävalenzen von 12,4% bei anfallsfreien Patienten (Mensah et al. 2007) bis zu 50% bei schwer betroffenen Patienten (Beyenburg et al. 2005). Die Odds Ratio im Vergleich zu Menschen ohne Epilepsie beträgt etwa 2,5 (Munger Clary et al. 2014). Es wird vermutet, dass neben neurobiologischen Faktoren und der Unvorhersehbarkeit der Anfälle psychosoziale Probleme wie eingeschränkte Sozialkontakte, geringes Selbstwertgefühl und gesellschaftliche Ausgrenzung zu der hohen Prävalenz der Angststörungen beitragen (McCagh et al. 2009). Von den hier untersuchten Patienten zeigten rund zwei Drittel auffällige Werte im Screeningfragebogen HADS-A. Dabei sprachen die Werte von

23,3% der Patienten (n=70) für eine krankheitswertige Angstsymptomatik, unter grenzwertiger Angst litten 44% der Patienten. Interessanterweise gab es, anders als in der Normalbevölkerung, in keiner der Gruppen signifikante Geschlechterunterschiede. Zu diesem Ergebnis kam auch eine indische Studie, welche ebenfalls die HADS-A verwendete (Gopinath et al. 2011). Bei Mensah et al. hingegen stellte weibliches Geschlecht einen unabhängigen Risikofaktor für höhere HADS-A-Scores dar (Mensah et al. 2007). Hier waren allerdings Patienten aus Hausarztpraxen rekrutiert worden, welche hinsichtlich ihrer demographischen und epilepsiespezifischen Charakteristika wahrscheinlich eher der Normalbevölkerung ähneln. Es ist auch möglich, dass die Prävalenz von Angststörungen bei Männern in der Normalbevölkerung unterschätzt wird, unter anderem, da Männer mit den Symptomen einer Angststörung seltener medizinische Hilfe anfordern (Winter 2012). Ebenfalls ist, analog zu Depressionen (s.o.), eine unzureichende Abstimmung der Diagnoseinstrumente auf Angststörungen bei Epilepsiepatienten möglich. Die HADS-A wurde allgemein für chronisch kranke Patienten entwickelt, vielleicht werden damit atypische Angstsymptome (vgl. Beyenburg et al. 2005) – und mögliche geschlechtsspezifisch unterschiedliche Manifestationen der Angststörung – nicht ausreichend erfasst.

4.2.3.3. Psychotherapie

23,3% der Patienten gaben an, sich bereits einmal oder mehrmals in psychologischer, psychotherapeutischer oder psychiatrischer Behandlung befunden zu haben. Dieser Anteil lag bei den Frauen bei 44,7% und damit signifikant über dem der Männer (Männer 30,0%, $p=0,009$). In der deutschen Bevölkerung liegt laut dem Gleichstellungsreport der Bundesregierung ein ähnliches Geschlechterverhältnis vor (21% der Frauen, 10% der Männer, Cornelissen et al. 2005). Es wird eine Studie der Deutschen Angestellten-Krankenkasse zitiert, nach der viele Männer eine derartige Behandlung als stigmatisierend empfänden (zitiert nach Cornelissen et al. 2005).

Wie in der vorliegenden Kohorte gezeigt wurde, unterscheidet sich die Prävalenz von Angsterkrankungen und Major Depression bei Patienten mit Epilepsie wahrscheinlich nicht zwischen den Geschlechtern. Insbesondere bei männlichen Patienten sollten die behandelnden Ärzte daher aktiv nach derartigen Beschwerden fragen und Therapiemöglichkeiten anbieten.

4.2.3.4. Lebenssituation und soziale Unterstützung

Im Durchschnitt hatten die befragten Patienten 0,75 Kinder, rund die Hälfte (49%) war kinderlos. 15,5% (n=23) dieser Patienten nannten die Epilepsie als wichtigen Grund für ihre Kinderlosigkeit. Die durchschnittliche Geburtenziffer liegt in Deutschland bei 1,34 Kindern pro Frau (Cornelissen et al. 2005) und damit fast doppelt so hoch wie bei den hier befragten Patienten. Nach Korrektur für das Alter zeigte sich in der multivariaten Analyse weibliches Geschlecht signifikant mit Kinderlosigkeit assoziiert. Einige Studien gehen von einer um bis zu einem Drittel reduzierten Fertilitätsrate von Patienten mit Epilepsie gegenüber der Normalbevölkerung aus (Morrell 2004). Dazu führen neben sozialen Problemen (McCagh et al. 2009) u.a. Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse durch epileptische Aktivität und reduzierte Sexualhormonspiegel durch CYP-P450-induzierende AED (Artama et al. 2004). Bei Frauen mit Epilepsie führt möglicherweise auch die Sorge vor Teratogenität der AED zur Entscheidung gegen eine Schwangerschaft. Bei den von uns befragten Patienten zeigten sich keine Geschlechtsunterschiede bei Partnerschaft und Familienstand.

Die Arbeitslosenquote von 12,3% unter den befragten Patienten entspricht in etwa den Zahlen der Berliner Gesamtbevölkerung (11,1% Juli 2014, Bundesagentur für Arbeit 2014) und auch die höhere Arbeitslosigkeit der Männer gilt als bekanntes Phänomen (Cornelissen et al. 2005). Allerdings erreichten die Studienteilnehmer deutlich höhere Bildungsabschlüsse als die deutsche Gesamtbevölkerung (Statistisches Bundesamt 2015). Einen Hochschulabschluss besaßen 26,2% vs. 12,9% der Bevölkerung, nur 6 Patienten hatten keinen Schulabschluss. Wird dieser Aspekt berücksichtigt, ist die ‚normal hohe‘ Arbeitslosigkeit doch überraschend. Über ein Drittel (37,8%) der Patienten zeigte sich „eher weniger zufrieden“ oder „unzufrieden“ mit ihrer beruflichen Situation, ohne dass es dabei Geschlechterunterschiede gab. Populationsbasierte Studien zeigten mehrfach, dass Patienten mit Epilepsie insgesamt eher niedrige Bildungsabschlüsse und niedrige berufliche Qualifikationen erreichen (Sillanpää et al. 1998; McCagh et al. 2009). Verglichen mit diesen Daten scheinen die Patienten der hier untersuchten Kohorte eher untypisch. Diese Unterschiede lassen sich durch eine gewisses Selektionsbias gegenüber populationsbasierten Studien erklären, da in unsere Studie Patienten mit gesetzlicher Betreuung, Sprachbarriere oder schwerer kognitiver Behinderung nicht eingeschlossen wurden.

Die soziale Unterstützung hat einen großen Einfluss auf die allgemeine Lebenszufriedenheit sowie psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen und

Angststörungen (Gandy et al. 2012) und beeinflusst sogar nachweislich die Mortalität (House et al. 1982; Brähler und Strauß 2012). In der Literatur herrscht Einigkeit in der Feststellung, dass die soziale Integration von Patienten mit Epilepsie deutlich schlechter ist als die der Normalbevölkerung (McCagh et al. 2009; Elliott et al. 2011; Lu und Elliott 2012), dabei besteht eine Abhängigkeit vom Schweregrad der Epilepsie (Shackleton et al. 2003; Sillanpää et al. 1998; Baker et al. 1997). Die Ursachen dafür sind vielfältig: Vermutlich entsteht bei vielen Menschen mit Epilepsie ein Teufelskreis aus Angst vor Anfällen in der Öffentlichkeit und Verletzungen durch die Anfälle, welche durch die kulturübergreifend bestehende Stigmatisierung und das häufig niedrige Selbstwertgefühl der Betroffenen verstärkt wird. Es resultiert ein sozialer Rückzug, welcher die Möglichkeiten sozialer Kontakte, die durch schlechte Ausbildung und Arbeitslosigkeit ohnehin oft begrenzt sind, weiter reduziert. Diese sozialen Probleme sind Risikofaktoren für Angsterkrankungen und Depressionen, welche wiederum die soziale Situation weiter verschlechtern (McCagh et al. 2009). Einige Autoren vermuten zusätzlich, dass neurobiologische Umstände wie kortikale neuronale Rarefizierung einen negativen Effekt auf das soziale Funktionieren haben (Hermann und Jacoby 2009). Keine der identifizierten Studien zur sozialen Situation von Patienten mit Epilepsie lieferte Daten zu Geschlechterunterschieden. Bei den in dieser Studie untersuchten Patienten konnte in 86,3% der Fälle eine hohe qualitative soziale Unterstützung („high support“) angenommen werden. Es zeigte sich, dass die subjektiv wahrgenommene soziale Unterstützung (ESSI) bei den Männern signifikant niedriger war als bei den Frauen. Quantitativ unterschied sich die soziale Unterstützung nicht signifikant zwischen den Geschlechtern (MuSK). Speziell im Bereich der sozialen Unterstützung könnten Geschlechterunterschiede relevant sein, da eine niedrige soziale Integration insbesondere für Männer ein hohes Mortalitätsrisiko darstellt. So zeigten House et al. in einer prospektiven Studie zum Zusammenhang zwischen dem sozialen Netzwerk und der Mortalität, dass niedrige soziale Integration bei Männern ein stärkeres unabhängiges Mortalitätsrisiko darstellte als bei den Frauen (OR für Männer 2,0-3,0, Frauen 1,5-2, House et al. 1982).

Etwa die Hälfte der Studienpopulation (47,2%) gab an, ihre Erkrankung gegenüber bestimmten Menschen bewusst verschwiegen zu haben. Dies kann als Hinweis auf gefühlte Stigmatisierung interpretiert werden und passt zu den Ergebnissen einer Studie aus 15 europäischen Ländern, in der sich 51% der Teilnehmer aufgrund ihrer Epilepsie stigmatisiert fühlten (Baker et al. 1997). Als Grund für das Verschweigen ihrer

Erkrankung gaben 16,9% der Patienten die „Angst vor Diskriminierung/ Vorurteilen“ an, darunter signifikant mehr Frauen als Männer. 13,9% der Patienten berichteten, die Epilepsie aus „Angst vor beruflichen Nachteilen/ Jobverlust“ zu verschweigen.

In Hinblick auf den Umgang mit der Epilepsie ist es interessant, die Laienätiologie zu betrachten. Als solche werden subjektive Krankheitstheorien bezeichnet, mithilfe derer sich die Betroffenen ihre Erkrankung erklären, um damit das Gefühl einer gewissen Kontrolle zu gewinnen und sie so zu verarbeiten (Burkert 2012). Die meisten Patienten hatten aus medizinischer Sicht realistische Vorstellungen über die Ätiologie ihrer Epilepsie und gaben z.B. Hirnläsionen oder perinatale Schädigungen an. 9,6% der Patienten vermuteten „Stress“ und 3% ein „psychisches Trauma“ (durch Kriegserlebnisse oder sexuellen Missbrauch) als Ursache der Erkrankung. Stress wurde auch von über einem Drittel (36,7%) der Patienten als Auslöser ihrer Anfälle benannt.

Der Besitz eines Führerscheins und die offizielle Fahreignung sind für viele Patienten wichtige Aspekte, die im Alltag sehr relevant sein und die sich auf ihre Lebensqualität auswirken können. Vereinfacht gesagt, ist eine Anfallsfreiheit von mindestens 12 Monaten Voraussetzung für die Fahrerlaubnis (vgl. Methodik 2.4.). Etwa ein Drittel (33,7%) der hier befragten Patienten gab an, bereits ohne offizielle Fahreignung Auto gefahren zu sein, dabei zeigte sich kein Geschlechtsunterschied. Eine aktuelle US-amerikanische Untersuchung berichtete von 14,8% ‚illegaler‘ Fahrer, von denen 71,4% Frauen waren (Tatum et al. 2012). Die Autoren erklären den deutlich höheren Anteil der Frauen damit, dass diese typischerweise für Tätigkeiten wie Einkauf und „*home management*“ verantwortlich und dafür in den USA auf ein Auto angewiesen seien. Tatum et al. berichten außerdem, dass die Angst vor dem Entzug der offiziellen Fahreignung für viele Patienten ein Grund sei, Anfälle gegenüber dem behandelnden Arzt zu verschweigen. Auch bei der Aufklärung über dieses Thema besteht Verbesserungsbedarf. 51% der durch uns befragten Patienten nahmen an, aktuell ein Fahrzeug führen zu dürfen, dies traf aber nach ärztlicher Meinung nur auf 37,5% zu. Es ist also möglich, dass die Zahl der ‚illegal‘ fahrenden Patienten tatsächlich noch höher liegt.

4.2.3.5. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das psychologische Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird zunehmend zum Zielkriterium medizinischen Handelns, da es die subjektive Bewertung

der Erkrankung und ihrer Auswirkungen durch die Patienten in den Fokus stellt (Herschbach 2012). Melikyan et al. untersuchten Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bei russischen Patienten mit Epilepsie und verglichen die Ergebnisse mit Daten aus den USA, Spanien, Ungarn, Frankreich, Griechenland und Tschechien (Melikyan et al. 2012). Da die zitierten Studien nur den QOLIE-31 (ohne das subjektiv gewichtende ‚P‘-Element) erhoben, kann auch nur dieser Teil des Fragebogens mit unseren Daten verglichen werden. Es zeigte sich, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität der hier untersuchten Patienten insgesamt und in den meisten Teilaspekten höher war als bei den Vergleichsstudien (mit Ausnahme Griechenlands). Der mittlere Score der hiesigen Patienten lag bei $67,2 \pm 14,0$, während in den anderen Ländern 48,7 bis 68,5 Punkte erreicht wurden. Auch in einer anderen multizentrischen europäischen Studie zeigten deutsche Patienten eine vergleichsweise hohe Lebensqualität (Buck et al. 1999). In der Validierungsstudie der deutschen QOLIE-31-Version staffelten May et al. die Ergebnisse nach der Anfallsfrequenz ihrer Population. Dabei zeigte sich, dass der Gesamtscore umso höher ausfiel, je geringer die Anfallsfrequenz war (May et al. 2001). So gaben Patienten mit täglichen Anfällen einen Score von 43 an, während anfallsfreie Patienten im Durchschnitt 68 Punkte erreichten. Verglichen mit diesen Daten schnitten die von uns befragten Patienten gut ab (durchschnittlicher Gesamtscore 67,2), obwohl nur 45,1% von ihnen in den letzten 3 Monaten anfallsfrei waren. Auch wenn die einzelnen Komponenten der Lebensqualität (QOLIE-31-Subscores) vom Patienten gewichtet wurden (‚P‘-Item), bleibt der Gesamtscore mit 69,2 Punkten (und somit die Lebensqualität) höher als in den europäischen Vergleichsstudien und der Population von May et al.

Ein interessantes Ergebnis der vorliegenden Studie ist die signifikant schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität der Frauen verglichen mit den Männern. Diese zeigte sich im Gesamtscore ($p=0,008$), sowie in den Subskalen ‚Energie‘ ($p=0,001$), ‚Stimmung‘ ($p=0,001$) und ‚Anfälle‘ ($p=0,003$). Einige vergleichbare Studien fanden ebenfalls eine schlechtere Lebensqualität der befragten Frauen (Buck et al. 1999; Yue et al. 2011). Auch in der Normalbevölkerung bewerten Frauen ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgängig schlechter als Männer, wie sich beispielsweise der aktuellen Normstichprobe des Robert-Koch-Instituts entnehmen lässt (Ellert und Kurth 2013). Für diese Erhebung wurde der SF-36 verwendet, welcher in Form des QOLIE-31 für Epilepsiepatienten weiterentwickelt wurde, sodass die Daten durchaus vergleichbar sind. Die Lebensqualität hängt von vielen Einflussfaktoren ab,

darunter z.B. Gesundheitszustand, Berufstätigkeit, soziale Unterstützung und psychiatrische Komorbiditäten. Bei Patienten mit Epilepsie spielen zudem Anfallsfrequenz und AED eine wichtige Rolle (Birbeck et al. 2002; Baker et al. 1997). Es wurde bereits aufgezeigt, dass sich die Verteilung einiger dieser Parameter zwischen den Geschlechtern unterscheidet, möglicherweise lässt sich so auch der Unterschied in der Lebensqualität erklären. Dass weibliches Geschlecht signifikant mit schlechterer Lebensqualität assoziiert war, bestätigte sich auch in der multivariaten Analyse. Depressivität und Angststörungen waren ebenso wie Anfälle in den letzten drei Monaten und höhere Anzahl an AED negative Prädiktoren der Lebensqualität, während eine hohe subjektive soziale Unterstützung mit einem höheren QOLIE-31-P-Score assoziiert war.

4.2.4. Limitationen und Stärken dieser Arbeit

Bei der Interpretation und kritischen Bewertung von Forschungsergebnissen müssen die jeweiligen Limitationen des Studiendesigns, der Durchführung und Auswertung beachtet werden. Diese werden im Folgenden diskutiert.

Die Daten der vorliegenden Untersuchung wurden als monozentrische Querschnittsanalyse an den Epilepsieambulanzen der Charité erhoben. Die Teilnehmer dieser Studie waren eher schwer von Epilepsie betroffen (54,9% waren in den 3 Monaten vor der Befragung nicht anfallsfrei), wie es an einer Hochschulambulanz erwartbar ist, da Patienten mit gut behandelbaren Epilepsien zum großen Teil von niedergelassenen Ärzten betreut werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind daher nicht ohne Weiteres generalisierbar. Die Aussagen, die für dieses selektierte Patientengut getroffen werden können, sind auf der anderen Seite vermutlich sehr reliabel, da angenommen werden kann, dass die Patienten der Hochschulambulanz epileptologisch gut charakterisiert sind und mit fundierten Therapiekonzepten behandelt werden. Um diesen Selektionsbias zu vermeiden, könnten zukünftig populationsbasierte Studien zu Geschlechtsunterschieden bei Epilepsie durchgeführt werden.

Einige Daten, wie die Anfallsfrequenz im letzten Jahr oder die Lebensqualität der letzten 4 Wochen, wurden retrospektiv erhoben. Dabei sind Erinnerungsverzerrungen (*recall bias*) möglich, die mit prospektiven Studien vermieden würden. In einer prospektiven Studie mit mehreren Befragungsterminen wäre jedoch der sogenannte Hawthorne-Effekt, also eine Verhaltensänderung von Studienteilnehmern, die sich unter Beobachtung wissen, verstärkt vorhanden. Die Tatsache, dass das Geschlecht in

ärztlichen Gesprächssituationen eine wichtige Rolle spielt, ist inzwischen ebenfalls gut dokumentiert (Winter 2012). Dies betrifft sowohl das Geschlecht des Arztes, als auch das des Patienten, so beeinflusst das „*geschlechtsspezifische Verhalten*“ (ebd.) des Arztes wiederum das Verhalten des Patienten. In der vorliegenden Studie wurden alle Teilnehmer von derselben Person, einer Frau, befragt. Die Untersuchungsbedingungen waren also für alle Patienten gleich. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass sich das Antwortverhalten der Studienteilnehmer bei Befragung durch einen Mann anders dargestellt hätte. Dazu merkte Helgeson an: “[...] *participants may behave in ways that fit their gender role, especially if they realize the purpose of the experiment*” (Helgeson 2005). Um diesen Effekt möglichst gering zu halten wurde den Teilnehmern vorab bei der Aufklärung erklärt, es handle sich um eine Studie zur ‚Lebensqualität bei Epilepsie‘, der Fokus auf Geschlechtsunterschiede wurde nicht erwähnt.

Ein Nachteil der beschriebenen Studienplanung bezieht sich auf die Bestimmung der AED-Serumkonzentrationen, dieser Aspekt wurde bereits ausführlich diskutiert (vgl. Abschnitt 4.2.2.3.). Die vorhandene Literatur zu den hier untersuchten Themen ist sehr limitiert. In vielen Fällen mussten Informationen aus Studien zusammengetragen werden, deren Hauptziel eigentlich nicht der Geschlechtervergleich war, weshalb Methodik und statistische Power häufig nur unzureichend geeignet waren, um tatsächlich Fragen zu Geschlechterunterschieden zu beantworten. So war es in vielen Bereichen nur begrenzt möglich, die Ergebnisse dieser Untersuchung einzuordnen und zu vergleichen.

Zu den Stärken der vorliegenden Studie zählt die mit 302 Teilnehmern große Zahl der analysierten Datensätze mit einer repräsentativen Verteilung der Epilepsiesyndrome. Dennoch waren die Untergruppen der einzelnen Syndrome oder AED teilweise sehr klein, wenn sie nach Geschlecht aufgeteilt und verglichen wurden, was die Aussagekraft dieser Ergebnisse einschränkt. Eine weitere Stärke ist die Vollständigkeit des Datensatzes. Da die Angaben der Patienten mit den Ambulanzakten abgeglichen und mit den behandelnden Ärzten diskutiert wurden, gibt es keine fehlenden Angaben zu Epilepsiesyndrom, Medikation, Anfallssituation etc. Da die Patienten die Fragebögen nicht selbst, sondern gemeinsam mit der Untersucherin ausfüllten, konnte auch hier auf Vollständigkeit der Angaben geachtet werden. Beachtlich ist in diesem Zusammenhang auch, dass Daten zur Serumkonzentration bei 96,8% der Studienteilnehmer mit aktueller AED-Einnahme vorlagen. In den Epilepsieambulanzen der Campi CCM und

CVK wurden zum Zeitpunkt der Befragung etwa 1.200 Patienten betreut, sodass nach unserer Einschätzung die 313 eingeschlossenen Patienten nach Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien einen Großteil der verfügbaren Population abdecken.

Wie bereits beschrieben, ist die verfügbare Literatur zu Geschlechtsunterschieden bei Patienten mit Epilepsie aktuell sehr limitiert. Daher zählt es zu den Stärken dieser Arbeit, einen umfassenden Überblick über relevante Bereiche zu geben und die existierende Literatur kritisch zu beleuchten. Es wurde keine post-hoc-Anpassung der Hypothesen vorgenommen, sondern von vornherein geplant, in einem explorativen Ansatz einen Überblick über ein Thema zu erarbeiten, in dem es bislang vielfach an belastbaren Daten mangelt. Durch die Vielfalt der berücksichtigten Einflussfaktoren wurde in dieser Arbeit der besonderen Komplexität biologischer und soziokultureller Aspekte Rechnung getragen.

4.2.5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die statistische Analyse von Geschlechtsunterschieden bei Patienten mit Epilepsie gestaltete sich sehr komplex, da viele demographische und epilepsiespezifische Variablen durch die unterschiedliche Verteilung der Epilepsiesyndrome zwischen den Geschlechtern bedingt werden. Wie hier gezeigt wurde, kommen IGEs bei Frauen häufiger vor, während Männer vermehrt an fokalen Epilepsien erkranken. IGEs manifestieren sich global gesehen in jüngerem Lebensalter, lassen sich mit AEDs meist gut behandeln, und die Betroffenen sind mit höherer Wahrscheinlichkeit dauerhaft anfallsfrei als Patienten mit fokalen Epilepsien. Diese Unterschiede zeitigen Auswirkungen auf alle Lebensbereiche, von den Medikamentennebenwirkungen bis hin zu sozialen und beruflichen Beziehungen. Dennoch lassen sich nicht alle Befunde durch die unterschiedliche Verteilung der Epilepsiesyndrome erklären. Das überraschende und klinisch sehr relevante Ergebnis, dass weibliches Geschlecht unabhängig vom Epilepsiesyndrom negativ mit Anfallsfreiheit assoziiert war, ließ sich kaum in die bestehende Literatur einordnen. Bisher standen Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit Epilepsie nicht im Fokus einer breit angelegten klinischen Studie, die nicht ausschließlich psychosoziale Aspekte, sondern auch antiepileptische Pharmakotherapie und Anfallsfreiheit adressierte. Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen einer Querschnittsstudie einen Überblick über die Rolle des Geschlechts bei Epilepsie zu schaffen. So können die Ergebnisse dieser Arbeit auch als Anregung für weitere Forschung begriffen werden. Auffällig war z.B., wie heterogen die Datenlage zur

Verteilung von Depressionen und Angststörungen zwischen den Geschlechtern ist. Obwohl die klinische Manifestation dieser Störungen bei Patienten mit Epilepsie bekanntermaßen oft atypisch ist und sie gar als anfallsassoziierte Phänomene auftreten können, gibt es bislang keine epilepsiespezifischen Screeninginstrumente für Angst und Depressionen. Die Entwicklung solcher Diagnosemittel wäre ein wichtiger Schritt zum Verständnis dieser Erkrankungen, der auch deren Behandlung erleichtern könnte.

Es werden außerdem Bereiche aufgezeigt, in denen vielfach reproduzierte Probleme bei Patienten mit Epilepsie existieren (z.B. Angststörungen, Depressionen, geschlechtsspezifische Nebenwirkungen), die aber dennoch im klinischen Alltag bisher kaum berücksichtigt werden. Nach Durchführung dieser Untersuchung wurden ein international etablierter Nebenwirkungsfragebogen (Liverpool Adverse Event Profile) und regelmäßige Fragen nach psychischer Belastung in die Routinebetreuung der Patienten an den Epilepsieambulanzen der Charité integriert, dies kann bereits als Resultat und Erfolg dieser Arbeit gewertet werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Angesichts wachsender Evidenz zu Geschlechtsunterschieden bei den unterschiedlichsten Krankheitsbildern und gravierenden Forschungslücken bei Epilepsien, war das Ziel der vorliegenden Arbeit, in einem explorativen Ansatz einen Überblick über Geschlechtsunterschiede bei Patienten mit Epilepsien zu erarbeiten. Dazu wurden 313 Patienten der Epilepsieambulanzen der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Rahmen einer Querschnittsstudie in einem ausführlichen semistrukturierten Interview befragt. Gleichzeitig erfolgte eine Bestimmung der Serumkonzentration der antiepileptischen Medikamente. Insgesamt konnten die Datensätze von 302 Patienten ausgewertet werden.

Es bestätigte sich, dass an idiopathischen generalisierten Epilepsiesyndromen und den entsprechenden Anfallstypen signifikant mehr Frauen als Männer litten, während sich fokale Epilepsien häufiger bei Männern fanden. Hier fiel auf, dass mehr Frauen als Männer von einfach-fokalen Anfällen betroffen waren. Die Anfallsfreiheit hing, wie erwartet, vom Epilepsiesyndrom ab, wobei IGE-Patienten häufiger anfallsfrei waren. Interessanterweise zeigte sich jedoch zusätzlich, dass weibliches Geschlecht einen unabhängigen negativen Prädiktor für Anfallsfreiheit darstellte. Dieses klinisch sehr relevante Ergebnis sollte dringend gezielt weiter untersucht werden.

Die Männer dieser Population wurden häufiger mit einer Polytherapie und insgesamt mit mehr antiepileptischen Substanzen behandelt als die Frauen. Dieser Unterschied war insbesondere bei IGE-Patienten signifikant. Möglicherweise ist die potentielle Teratogenität, welche durch eine Polytherapie noch verstärkt wird, ein Erklärungsansatz für dieses Ergebnis. Wenn das Epilepsiesyndrom berücksichtigt wurde, gab es keine Geschlechtsunterschiede in der Wahl der antiepileptischen Substanzen. Eine Hypothese war, dass Frauen aufgrund ihrer geringeren Körpermasse und renalen Clearance höhere Serumspiegel aufweisen würden. Obwohl sich die Dosierungen der AED insgesamt nicht unterschieden, bestätigte sich die Hypothese der höheren AED-Konzentrationen bei den Frauen nicht. Hierfür sind möglicherweise methodische Probleme verantwortlich. Insgesamt waren Nebenwirkungen bei Frauen nicht signifikant häufiger als bei Männern, es zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede bei spezifischen Nebenwirkungen. So berichteten Frauen signifikant häufiger über Müdigkeit, Sehstörungen, Hautprobleme und Gewichtszunahme, während Gang- und

Gleichgewichtsstörungen häufiger von Männern genannt wurden. Die Frauenwendigkeit von Hautproblemen und Gewichtszunahme unter AED wurde bereits beschrieben, für die übrigen geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Nebenwirkungen fehlen außerhalb dieser Studie bislang Belege.

Wie aus der Literatur bekannt ist, waren die Raten der Patienten mit für Depressionen bzw. Angststörungen suggestiven Testergebnissen hoch. Hinweise auf eine Major Depression und krankheitswertige Angstsymptomatik fanden sich gleich häufig bei Männern und Frauen. Da die Studienlage zu diesen Ergebnissen sehr heterogen ist und sich die Symptomatik psychischer Erkrankungen bei Patienten mit Epilepsie oft atypisch präsentiert, sollte über die Entwicklung epilepsiespezifischer Screeningtests nachgedacht werden. Die subjektive soziale Unterstützung der Männer war niedriger als die der Frauen, und die berufliche Situation der Patienten konnte verglichen mit der Berliner Bevölkerung als gut gelten. Es fiel auf, dass die Studienteilnehmer nur halb so viele Kinder hatten wie die Durchschnittsbevölkerung, weibliches Geschlecht war hier signifikant mit Kinderlosigkeit assoziiert. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Frauen war signifikant schlechter als die der Männer, wie es auch in der Normalbevölkerung der Fall ist. Geschlechtsspezifische Prädiktoren der Lebensqualität sollten zukünftig untersucht werden. Insgesamt zeigten sich in vielen Bereichen relevante Unterschiede zwischen Männern und Frauen mit Epilepsie, die in der Praxis berücksichtigt werden sollten. Die weitere Erforschung der hier beschriebenen Phänomene ist zur weiteren Einordnung und Erklärung notwendig.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Alvestad S, Lydersen S, Brodtkorb E. Rash from antiepileptic drugs: influence by gender, age, and learning disability. *Epilepsia* 2007;48(7):1360–5.
2. Anderson GD. Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol*;2008;83:1–10.
3. Andrew T, Milinis K, Baker G, Wieshmann U. Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. *Seizure* 2012;21:610–3.
4. Artama M, Isojärvi JIT, Raitanen J, Auvinen A. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Am J Epidemiol* 2004;159(11):1057–63.
5. Arts WFM, Brouwer OF, Peters BC, Stroink H, Peeters EAJ, Schmitz PIM, van Donselaar CA, Geerts AT. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004;127(8):1774–84.
6. Baker GA, Jacoby A, Chadwick DW. The associations of psychopathology in epilepsy: a community study. *Epilepsy Res* 1996;25(1):29–39.
7. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997;38(3):353–62.
8. Beery AK, Zucker I. Sex bias in neuroscience and biomedical research. *Neurosci Biobehav Rev* 2011;35(3):565–72.
9. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy—a review. *Epilepsia* 2007;48(9):42–5.
10. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, Elger CE, Reuber M. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005;7(2):161–71.
11. Birbeck GL, Hays RD, Cui X, Vickrey BG. Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy. *Epilepsia* 2002;43(5):535–8.
12. Birbeck GL. Epilepsy care in developing countries: part I of II. *Epilepsy Curr* 2010;10(4):75–9.
13. Birbeck GL. Epilepsy care in developing countries: part II of II. *Epilepsy Curr* 2010;10(5):105–10.
14. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52(2):69–77.
15. Black J. Female genital mutilation: a contemporary issue, and a Victorian obsession. *J R Soc Med* 1997;90(7):402–5.

16. Bonnett L, Tudor Smith C, Smith D, Williamson P, Chadwick D, Marson AG. Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal epilepsy: post-hoc, subgroup analyses of data from the SANAD trial. *Lancet Neurol* 2012;11(4):331–40.
17. Brähler E, Strauß B, eds. *Enzyklopädie der Psychologie - Grundlagen der medizinischen Psychologie*. 1st ed. Göttingen, Germany: Hogrefe; 2012.
18. Briellmann RS, Jackson GD, Mitchell LA, Fitt GJ, Kim SE, Berkovic SF. Occurrence of hippocampal sclerosis: is one hemisphere or gender more vulnerable? *Epilepsia* 1999;40(12):1816–20.
19. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Ley H, Steen N. Cross-cultural differences in health-related quality of life of people with epilepsy: findings from a European study. *Qual Life Res* 1999;8(8):675–85.
20. Bundesagentur für Arbeit, Statistik, 2014. (Accessed August 13th 2014 at https://statistik.arbeitsagentur.de/Navigation/Statistik/Statistik-nach-Regionen/Politische-Gebietsstruktur/Berlin/Berlin-Nav.html?year_month=201407).
21. Bundesanstalt für Straßenwesen. *Begutachtungsleitlinien zur Krafftfahreignung. Mensch und Sicherheit Heft M 115*. Bremen, Germany: Fachverlag NW in der Carl Schünemann Verlag GmbH, 2014:45-9.
22. Burkert S, Knoll N, Daig I. Laienätiologie, subjektive Krankheits- und Gesundheitstheorien. In: Brähler E, Strauß B, eds. *Grundlagen der Medizinischen Psychologie*. 1st ed. Göttingen, Germany: Hogrefe, 2012:377-400.
23. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013;56(5-6):733–9.
24. 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 to 1985. *Epilepsia* 1996;37(1):19–23.
25. Camfield CS, Striano P, Camfield PR. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;28:S15–S17.
26. Carod-Artal FJ, Vázquez-Cabrera CB. An anthropological study about epilepsy in native tribes from central and south America. *Epilepsia* 2007;48(5):886–93.
27. Carreño M, Gil-Nagel A, Sánchez JC, Elices E, Serratosa JM, Salas-Puig J, Villanueva V, Porcel J. Strategies to detect adverse effects of antiepileptic drugs in clinical practice. *Epilepsy Behav* 2008;13(1):178–83.
28. Christensen J, Juel Kjeldsen M, Andersen H, Laue Friis M, Sidenius P. Gender differences in Epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(6):956–60.

29. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997;38(1):31–46.
30. Cornelissen W. Kommentierter Datenreport zur Gleichstellung von Frauen und Männern in der Bundesrepublik Deutschland. Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend, 2005. (Accessed July 4, 2014, at http://www.genderkompetenz.info/eng/w/files/gkompzpdf/gender_datenreport_2005.pdf)
31. Cowan MJ, Freedland KE, Burg MM, Saab PG, Youngblood ME, Cornell CE, Powell LH, Czajkowski SM. Predictors of treatment response for depression and inadequate social support – the ENRICHD randomized clinical trial. *Psychother Psychosom* 2008;77(1):27–37.
32. Cramer JA., Perrine K, Devinsky O, Bryant-Comstock L, Meador K, Herman B. Development and cross-cultural translations of a 31-item Quality of Life in Epilepsy Inventory. *Epilepsia* 1998;39(1):81–8.
33. Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(5):515–21.
34. Dias R, Bateman LM, Farias ST, Li CS, Lin TC, Jorgensen J, Seyal M. Depression in epilepsy is associated with lack of seizure control. *Epilepsy Behav* 2010;19(3):445–7.
35. Elger CE. Leitlinie erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Diener HC, Weimar C, Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, eds. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 5th ed. Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag; 2012:1-41.
36. El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, Trinkka E, Unterberger I, Bauer G, Luef GJ. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. *Seizure* 2007;16(3):226–32.
37. Ellert U, Kurth BM. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsbl* 2013;56(5-6):643–9.
38. Elliott JO, Charyton C, Sprangers P, Lu B, Moore JL. The impact of marriage and social support on persons with active epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;20(3):533–8.
39. Ettinger AB, Kanner AM. Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment. 2nd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:XIII.
40. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guerin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM study. *Neurology* 2008;71(20):1572–8.

41. Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, Bulloch AGM, Jette N. Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;80(6):590–9.
42. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470–2.
43. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander J, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia* 2005;46(s11):18–27.
44. Franconi F, Sanna M, Straface E, Chessa R, Rosano G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: the role of sex and gender. In: Oertelt-Prigione S, Regitz-Zagrosek V, eds. *Sex and Gender Aspects in Clinical Medicine*. 1 st ed. London, England: Springer; 2012:183-94.
45. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004;45(12):1613–22.
46. Galdas PM, Cheater F, Marshall P. Men and health help-seeking behaviour: literature review. *J Adv Nurs* 2005;49(6):616–23.
47. Gandy M, Sharpe L, Perry KN. Psychosocial predictors of depression and anxiety in patients with epilepsy: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;140(3):222–32.
48. Gaus V, Kiep H, Oertelt-Prigione S, Holtkamp M. Biologische („sex“) und soziokulturelle („gender“) Geschlechtsaspekte bei Epilepsien – eine systematische Literaturübersicht. 7. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Graz 2011.
49. Gertz H. Haben Sie ihr Gehirn gesehen? *Die Süddeutsche Zeitung* 09.09.2012. (Accessed May 6th 2015 at <http://www.sueddeutsche.de/medien/tatort-kiel-borowski-und-der-stille-gast-haben-sie-ihr-hirn-gesehen-1.1462318>.)
50. Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, Laan L, van Donselaar C. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia* 2010;51(7):1189–97.
51. Geller SE, Koch A, Pellettieri B, Carnes M. Inclusion, analysis, and reporting of sex and race/ ethnicity in clinical trials: have we made progress? *J Womens Health* 201;20(3):315–20.
52. Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia* 2004;45:28–33.
53. Gilliam F. Health disparities in epilepsy: how patient-oriented outcomes in women differ from men. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:417–9.

54. Gopinath M, Sarma PS, Thomas SV. Gender-specific psychosocial outcome for women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;20(1):44–7.
55. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000;4:42–52.
56. Grossman CJ. Interactions between the gonadal steroids and the immune system. *Science* 1985;227(4684):257–61.
57. Hamer HM, Kostev K. Sociodemographic disparities in administration of antiepileptic drugs to adults with epilepsy in Germany: a retrospective database study of drug prescriptions. *CNS Drugs* 2014;28(8):753–9.
58. Hauser, W.A., Annegers, J.F., Kurland, L.T. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34(3):453–68.
59. Helgeson VS. *The Psychology of Gender*. 2nd ed. Upper Saddle River, USA: Pearson Education; 2005,3-28.
60. Henning OJ, Nakken KO. Psychiatric comorbidity and use of psychotropic drugs in epilepsy patients. *Acta Neurol Scand* 2010;122:18–22.
61. Herrmann C, Buss U, Snaith RP. HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin. Testdokumentation und Handanweisung. In: Herrmann C, Buss U, eds. 1st ed. Bern, Germany: Verlag Hans Huber; 1995:5-33.
62. Hermann B, Jacoby A. The psychosocial impact of epilepsy in adults. *Epilepsy Behav* 2009;15(2):11–6.
63. Herschbach P. Lebensqualität und Lebenszufriedenheit. In: Brähler E, Strauß B, eds. *Enzyklopädie der Psychologie - Grundlagen der medizinischen Psychologie*. 1st ed. Göttingen, Germany: Hogrefe,2012:514-40.
64. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998;50(3):735–41.
65. Hesdorffer DC, Hauser WA., Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000;47(2):246–9.
66. Hesdorffer DC, Logroscino G, Benn EKT, Katri N, Cascino G, Hauser WA. Estimating risk for developing epilepsy: A population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology* 2011;76(1):23–7.
67. Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, Farina EL, Frye CA. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005;65(7):1016–20.
68. House JS, Robbins C, Metzner HL. The association of social relationships and activities with mortality: prospective evidence from the Tecumseh Community Health Study. *Am J Epidemiol* 1982;116(1):123–40.

69. Huang HP, Che CH, Liu CY, Jiang F, Mao XH. Factors associated with generic and disease-specific quality of life in epilepsy. *Biomed Environ Sci* 2011;24(3):228–33.
70. Huang SM, Miller M, Toigo T, Chen M, Temple R. Evaluation of drugs in women: regulatory perspective. In: Legato MJ, ed. *Principles of gender-specific medicine*. 2nd ed. San Diego, USA: Elsevier Academic Press; 2004:848-67.
71. Jackson JH. A study of convulsions. *Trans St Andrews Med Grad Assoc* 1870;3:162–204.
72. Jacoby A. Impact of epilepsy on employment status: findings from a UK study of people with well-controlled epilepsy. *Epilepsy Res* 1995;21(2):125–32.
73. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK community study. *Epilepsia* 1996;37(2):148–61.
74. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46(s9):10–4.
75. Janz D, Christian W. Impulsiv-Petit Mal. *Dtsch Z Für Nervenheilkd* 1957;176:346–86.
76. Janszky J. Medial temporal lobe epilepsy: gender differences. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(5):773–5.
77. Johannessen Landmark C, Fossmark H, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res* 2011;95(1-2):51–9.
78. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54(3):388–98.
79. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004;62(5):708–13.
80. Kendel F, Spaderna H, Sieverding M, Dunkel A, Lehmkuhl E, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V. Eine deutsche Adaptation des ENRICHD Social Support Inventory (ESSI) – Teststatistische Überprüfung an kardialen Patienten. *Diagnostica* 2011;57(2):99–106.
81. Kendel F, Dunkel A, Jonen A, Lehmkuhl E, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V. Geschlechterunterschiede in der Lebensqualität vor aortokoronarer Bypass-Operation. *Z Für Med Psychol* 2011;20(1):15–23.
82. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, Katsarou N, Hamer HM. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001;42(6):714–8.
83. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16(9):606–13.
84. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(10):1376–81.

85. Kwan P, Arzimanoglu A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, Moshe SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6):1069–1077.
86. Kwan P, Yu E, Leung H, Leon T, Mychaskiw MA. Association of subjective anxiety, depression, and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(5):1059–66.
87. LaFrance WC, Kanner AM, Hermann B. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:347–83.
88. Legato MJ. Preface. In: Legato MJ, ed. *Principles of gender-specific medicine*. 2nd ed. San Diego, USA: Elsevier Academic Press;2004:XV.
89. Leone MA, Beghi E, Righini C, Apolone G, Mosconi P. Epilepsy and quality of life in adults: a review of instruments. *Epilepsy Res* 2005;66(1-3):23–44.
90. Linden M, Lischka A-M, Popien C, Golombek J. Der multidimensionale Sozialkontakt Kreis (MuSK)—ein Interviewverfahren zur Erfassung des sozialen Netzes in der klinischen Praxis. *Z Für Med Psychol* 2007;16(3):135–43.
91. Lohff B, Rieder A. Einleitung. In: Lohff B, Rieder A, eds. *Gender Medizin: Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*. 2nd ed. Wien, Austria: Springer,2008:1-12.
92. Lu B, Elliott JO. Beyond seizures and medications: normal activity limitations, social support, and mental health in epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(2):25–8.
93. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, De Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, Gatti G, La Neve A, Muscas G, Specchino LM, Striano S, Perrucca E. Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 2011;52(12):2181–91.
94. Luy M. Die geschlechtsspezifischen Sterblichkeitsunterschiede - Zeit für eine Zwischenbilanz. *Z Für Gerontol Geriatr* 2002;35(5):412–29.
95. McCagh J, Fisk JE, Baker GA. Epilepsy, psychosocial and cognitive functioning. *Epilepsy Res* 2009;86(1):1–14.
96. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000;123:665–76.
97. McHugh JC, Delanty N. Epidemiology and Classification of Epilepsy. *Int Rev Neurobiol* 2008;83:11-26.

98. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJL, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaidis P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PEM, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet* 2007a;369(9566):1000–15.
99. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJL, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaidis P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PEM, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet* 2007b;369(9566):1016–26.
100. Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, Pearce GL, Mann RD. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(5):505–11.
101. Mattsson P, Tomson T, Eriksson Ö, Brännström L, Weitoft GR. Sociodemographic differences in antiepileptic drug prescriptions to adult epilepsy patients. *Neurology* 2010;74(4):295–301.
102. May TW, Pfäfflin M, Cramer JA. Psychometric properties of the German translation of the QOLIE-31. *Epilepsy Behav* 2001;2(2):106–14.
103. Melikyan E, Guekht A, Milchakova L, Lebedeva A, Bondareva I, Gusev E. Health-related quality of life in Russian adults with epilepsy: the effect of socio-demographic and clinical factors. *Epilepsy Behav* 2012;25(4):670–5.
104. Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy: significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986;43(8):766-70.
105. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr M. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8(1):213–9.
106. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;11(1):118–24. Merkatz RB, Temple R, Sobel S, Feiden K, Kessler D. Women in clinical trials of new drugs - a change in food and drug administration policy. *N Engl J Med* 1993;329(4):292–6.
107. Morrell MJ. Gender Differences in Epilepsy. In: Legato MJ, ed. *Principles of gender-specific medicine*. 2nd ed. San Diego, USA: Elsevier Academic Press; 2004:116-28.
108. Mullins GM, O’Sullivan SS, Neligan A, McCarthy A, McNamara B, Galvin RJ, Sweeney BJ. A study of idiopathic generalised epilepsy in an Irish population. *Seizure* 2007;16(3):204–10.
109. Munger Clary HM. Anxiety and Epilepsy: What neurologists and epileptologists should Know. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14:1-9.

110. Neligan A, Bell GS, Johnson AL, Goodridge DM, Shorvon SD, Sander JW. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain* 2011;134(2):388–95.
111. Olafsson E, Hauser WA. Prevalence of epilepsy in rural Iceland: a population-based study. *Epilepsia* 1999;40(11):1529–34.
112. Patel H, Bell D, Molokhia M, Srishanmuganathan J, Patel M, Car J, Majeed A. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: analysis of national hospital episode statistics 1998–2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007;7(1):9.
113. Perucca P, Jacoby A, Marson AG, Baker GA, Lane S, Benn EKT, Thurman DJ, Hauser WA, Gilliam FG, Hesdorffer DC. Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study. *Neurology* 2011;76(3):273–9.
114. Perucca E, Battino D, Tomson T. Gender issues in antiepileptic drug treatment. *Neurobiol Dis* 2014;72:217-23.
115. Perucca P, Camfield P, Camfield C. Does gender influence susceptibility and consequences of acquired epilepsies? *Neurobiol Dis* 2014;72:125-30.
116. Petty SJ, Hill KD, Haber NE, Paton LM, Lawrence KM, Berkovic SF, Seibel MJ, O'Brien T, Wark JD. Balance impairment in chronic antiepileptic drug users: a twin and sibling study. *Epilepsia* 2010;51(2):280–8.
117. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, Farrar K, Park BK, Breckenridge AM. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329(7456):15–9.
118. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001;2(6):349–51.
119. Rafnsson V, Ólafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures. *Neuroepidemiology* 2001;20(4):232–6.
120. Ramasubbu K, Gurm H, Litaker D. Gender bias in clinical trials: do double standards still apply? *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10(8):757–64.
121. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(18):1403–11.
122. Renneberg B, Lippke S. Lebensqualität. In: Renneberg B, Hammelstein P, eds. *Gesundheitspsychologie*. 1st ed. Heidelberg, Germany: Springer Medizin Verlag; 2006;29–34.
123. Roff Hilton EJ, Hosking SL, Betts T. The effect of antiepileptic drugs on visual performance. *Seizure* 2004;13(2):113–28.
124. Salomon JA, Wang H, Freeman MK, Vos T, Flaxman AD, Lopez D, Murray CJL. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet* 2013;380(9859):2144–62.

125. Savic I, Engel J. Sex differences in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(6):910–2.
126. Savic I. Sex differences in human epilepsy. *Exp Neurol* 2014;259:38-43.
127. Schmitz B, Trimble M. Psychiatrische Epileptologie: Psychiatrie für Epileptologen - Epileptologie für Psychiater. 1st ed. Stuttgart, Germany: Thieme;2005:VI.
128. Schneble H. Heillos, heilig, heilbar: die Geschichte der Epilepsie von den Anfängen bis heute. 1st ed. Berlin, Germany: Walter De Gruyter;200:5-165.
129. Schröder C, Wenzel C, Weissenborn K. Neurologie. In: Lohff B, Rieder A, eds. *Gendermedizin: Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*. 2nd ed. Wien, Austria: Springer;2008:209-33.
130. Schwartz JB. The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82(1):87–96.
131. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998;51(5):1256–62.
132. Seminario NA, Farias ST, Jorgensen J, Bourgeois JA, Seyal M. Determination of prevalence of depression in an epilepsy clinic using a brief DSM-IV-based self-report questionnaire. *Epilepsy Behav* 2009;15(3):362–6.
133. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology* 2013;81(24):2128–33.
134. Shackleton DP, Kasteleijn-Nolst Trenite DGA, de Craen AJM, Vandenbroucke JP, Westendorp RGJ. Living with epilepsy: long-term prognosis and psychosocial outcomes. *Neurology* 2003;61(1):64–70.
135. Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998;338(24):1715–22.
136. Simard-Tremblay E, Shevell M. A profile of adolescent-onset epilepsy. *J Child Neurol* 2009;24(10):1243–9.
137. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2009;48(7):143–57.
138. Standley CA, Mason BA, Cotton. Differential regulation of seizure activity in the hippocampus of male and female rats. *Am J Obstet Gynaecol* 1995;173(4):1160–5.
139. Statistisches Bundesamt, 2012. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Bevölkerung mit Migrationshintergrund – Ergebnisse des Mikrozensus 2011. (Accessed July 15th 2013 at <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/MigrationIntegration/Migrationshintergrund2010220117004.pdf>).

140. Statistisches Bundesamt, 2015. (Accessed August 13th 2014 at <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/BildungForschungKultur/Bildungsstand/Tabellen/Bildungsabschluss.html>).
141. Swinkels WAM, Kuyk J, de Graaf EH, van Dyck R, Spinhoven P. Prevalence of psychopathology in Dutch epilepsy inpatients: a comparative study. *Epilepsy Behav* 2001;2(5):441–7.
142. Tatum WO, Worley AV, Selenica MLB. Disobedience and driving in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012;23(1):30–5.
143. Thürmann PA. Pharmakotherapie. In: Lohff B, Rieder A, eds. *Gender Medizin: Geschlechtsspezifische Aspekte für die klinische Praxis*. 2nd ed. Wien, Austria: Springer, 2008:32-47.
144. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48(12):2336–44.
145. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:1–5.
146. Tran C, Knowles SR, Liu BA, Shear NH. Gender differences in adverse drug reactions. *J Clin Pharmacol* 1998;38(11):1003–9.
147. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, uef G, Haberlandt E, Bauer G. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol* 2004;251(10):1235–41.
148. Trinka E, Bauer G, Oberaigner W, Ndayisaba JP, Seppi K, Granbichler CA. Cause-specific mortality among patients with epilepsy: Results from a 30-year cohort study. *Epilepsia* 2013;54(3):495–501.
149. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11(9):803–13.
150. Van Der Hooft CS, Sturkenboom MC, van Grootheest K, Kingma HJ, Stricker BHC. Adverse drug reaction-related hospitalisations. *Drug Saf* 2006;29(2):161–8.
151. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia* 2000;41(7):802–10.
152. WHO Basic Documents, 54th edition, supplement, 2006:1 (Accessed May 6th 2015 at http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf).
153. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Definitions and general considerations 2015. (Accessed May 6th 2015 at http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/#general).
154. Winter M. Geschlechterunterschiede in der Medizin: Frauen, Männer und Gesundheit. In: Brähler E, Strauß B, eds. *Enzyklopädie der Psychologie - Grundlagen der medizinischen Psychologie*. 1st ed. Göttingen, Germany: Hogrefe; 2012:431-60.

155. Wirrell EC, Grossardt BR, So EL, Nickels KC. A population-based study of long-term outcomes of cryptogenic focal epilepsy in childhood: cryptogenic epilepsy is probably not symptomatic epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(4):738–45.
156. Wong IC, Mawer GE, Sander JW. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother* 1999;33(10):1037–42.
157. Yue L, Yu P, Zhao D, Wu DY, Zhu GX, Wu XY, Hong Z. Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences. *Epilepsy Behav* 2011;22(4):692–6.
158. Zis P, Yfanti P, Siatouni A, Tavernarakis A, Gatzonis S. Determinants of depression among patients with epilepsy in Athens, Greece. *Epilepsy Behav* 2014;33:106–9.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Henriette Kiep, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Biologische und psychosoziale Geschlechterunterschiede bei Patienten mit Epilepsie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Henriette Kiep hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Burkert S, Kendel F, Kiep H, Holtkamp M, Gaus V. Gender differences in social support in persons with epilepsy. *Epilepsy Behaviour* 2015.

Beitrag im Einzelnen: Erstellung des Fragebogens, Erhebung und Aufarbeitung der Daten, statistische Analyse, Vorbereitung des Manuskripts.

Publikation 2: Gaus V, Kiep H, Holtkamp M, Burkert S, Kendel F. Gender differences in depression but not in anxiety in patients with epilepsy. *Seizure* 2015.

Beitrag im Einzelnen: Erstellung des Fragebogens, Erhebung und Aufarbeitung der Daten, statistische Analyse, Vorbereitung des Manuskripts.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationen

Artikel

Gaus V, Kiep H, Holtkamp M, Burkert S, Kendel F. Gender differences in depression but not in anxiety in patients with epilepsy. *Seizure* 2015 (im Druck).

Burkert S, Kendel F, Kiep H, Holtkamp M, Gaus V. Gender differences in social support in persons with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 46: 2015-208.

Poster

Gaus V, Kiep H, Kowski A, Holtkamp M. Sex differences in anticonvulsant therapy in patients with epilepsy – a cross-sectional study. 30th International Epilepsy Congress. Montreal 2013.

Kiep H, Kowski A, Holtkamp M, Gaus V. Geschlechtsunterschiede bei Wirkung und Nebenwirkungen der antikonvulsiven Therapie bei Patienten mit Epilepsie – eine Querschnittsanalyse. Gemeinsame Jahrestagung der deutschen, österreichischen und schweizerischen Liga gegen Epilepsie. Interlaken 2013.

Gaus V, Kiep H, Oertelt-Prigione S, Holtkamp M. Biologische („sex“) und soziokulturelle („gender“) Geschlechtsaspekte bei Epilepsien – eine systematische Literaturübersicht. 7. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Graz 2011.

Vortrag

Kiep H, Kowski A, Holtkamp M, Gaus V. Sex differences in anticonvulsant therapy in patients with epilepsy – a cross-sectional study. International Epilepsy Symposium, Berlin 2013.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich den Patientinnen und Patienten der Epilepsieambulanzen danken, die ich für diese Arbeit befragen durfte. Insbesondere danke ich für die Offenheit und das Vertrauen, die mir in diesem Zusammenhang entgegengebracht wurden.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Martin Holtkamp für die Überlassung des Themas und die freundliche, konstruktive und verlässliche Unterstützung und Betreuung. Frau Dr. Verena Gaus danke ich vielmals für die beispielhafte Betreuung, ihre Geduld, Motivation und allzeit offenen Ohren. Den Ärzten der Epilepsieambulanzen, Dr. Alexander Kowski, Dr. Florian Weissinger, Dr. Leyli Ghaeni und Dr. Franziska Scheibe, gilt mein herzlicher Dank für die Organisation der Patientenbefragungen und die Unterstützung in allen epileptologischen Fragen. Ihnen und allen anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Klinische und experimentelle Epileptologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin danke ich auch für alles was sie mir zum Thema Forschung und wissenschaftliches Arbeiten vermittelt haben. Ich danke Dr. Alexander Kowski außerdem für das Programmieren der Datenbank und die Hilfe bei der Statistik. Bei den Schwestern der Epilepsieambulanzen möchte ich mich für die organisatorische Unterstützung bedanken.

Frau PD Dr. Friederike Kendel danke ich sehr für die angenehme Zusammenarbeit und die unschätzbare Hilfe bei der statistischen Auswertung und den psychologischen Themen dieser Arbeit. Ich danke Frau Dr. Silke Burkert für ihre sehr strukturierte Unterstützung bei der Auswertung der sozialen Unterstützung und den Publikationen. Ich danke Herrn Prof. Dr. Theodor May für die Hilfe bei der Auswertung des QOLIE-31-P und Frau Prof. Dr. Heide Hörtnagl für die freundliche Beratung zu den pharmakologischen Aspekten der Arbeit. Herrn Dr. Andreas Busjahn danke ich für die statistische Unterstützung.

Für die finanzielle Unterstützung bin ich der Studienstiftung des deutschen Volkes und der Forschungsförderung der Charité zu großem Dank verpflichtet.

Ich danke Lisa Reichmann und Lucia Vachek für das Korrekturlesen des Textes, ihre kritischen Kommentare und die geduldige Begleitung dieser Promotion. Meiner Familie danke ich für die emotionale Unterstützung, für ihre offenen Ohren und motivierenden Worte.

Anhang

Anmerkung: Die standardisierten Fragebögen MuSK, ESSI, PHQ-D, HADS-A und QOLIE-31P konnten aus urheberrechtlichen Gründen nicht in den Anhang aufgenommen werden. Die entsprechenden Stellen im Fragebogen sind kursiv markiert.

Lebenssituation bei Patienten mit Epilepsie – eine Querschnittsanalyse

Stammdaten:

Datum des Interviews:

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Geschlecht:

Kontakt:

Nummer:

--	--	--

Informationen aus der Datenbank:**Körpergröße:**cm**Gewicht:**kg**Serumkonzentration:**

Antiepileptikum	Konzentration	Einheit

Aktuelle Antiepileptika mit Dosierung bzw. letzte Einnahme:

Antiepileptikum	Dosis	Datum	Uhrzeit

Epilepsiesyndrom/ Ätiologie:

Anfallsformen / aktuelle Anfallsfrequenz:

Anfallsfrequenz	Anfallsformen		
täglich			
häufiger als wöchentlich			
wöchentlich			
häufiger als monatlich			
monatlich			
häufiger als jährlich			
jährlich			
weniger als 1x/Jahr → letzter Anfall			

Versicherungsstatus: gesetzlich privat

Aktuelle Fahreignung: ja nein

Weitere Erkrankungen:

Behandelnder Arzt:

1. Eine Epilepsie kann in jedem Lebensalter beginnen.

- richtig
- falsch
- weiß ich nicht

2. Wer ist häufiger an Epilepsie erkrankt?

- Frauen
- Männer
- gleich häufig
- weiß ich nicht

3. Mehr als die Hälfte der Epilepsien sind vererbt.

- richtig
- falsch
- weiß ich nicht

4. Ungefähr ein Drittel der Patienten mit Epilepsie sind unter der Therapie mit Antiepileptika anfallsfrei.

- richtig
- falsch
- weiß ich nicht

5. Bei einem tonisch-klonisch generalisierten Anfall

(„großer Anfall“/“Grand Mal“) gehen häufig Nervenzellen zugrunde.

- richtig
- falsch
- weiß ich nicht

1. ANFÄLLE

Welche Anfallsformen liegen bei Ihnen vor und wann traten Sie erstmals auf?

↓ Alter	Anfallsformen		
< 10. Lebensjahr			
10.-18. Lebensjahr			
19.-39. Lebensjahr			
40.-59. Lebensjahr			
> 60. Lebensjahr			

1.2 Hatten Sie in den letzten 3 Monaten epileptische Anfälle?

- ja
 nein

1.3 Wann war Ihr letzter Anfall?

Anfallsform	Datum

1.4 In welcher Häufigkeit treten diese Anfälle auf?

↓ Anfallsfrequenz	Anfallsformen		
täglich			
häufiger als wöchentlich			

wöchentlich			
häufiger als monatlich			
monatlich			
häufiger als jährlich			
jährlich			
weniger als 1x/Jahr			

1.5 Waren Sie einmal länger als 1 Jahr vollständig anfallsfrei?

- Ja
- Nein

Wenn ja:

Wie lange? (Angabe in Jahren).....

Wann war das?.....

1.6 Welche Ursache hat Ihre Epilepsie Ihrer Meinung nach?

.....

.....

1.7 Welche Situationen/ Faktoren lösen bei Ihnen Anfälle aus?

.....

.....

2. BEHANDLUNG

2.1 Nehmen Sie aktuell zur Kontrolle Ihrer Anfälle Antiepileptika ein?

- Ja
- Nein

Wenn ja:

Welche Medikamente (Antiepileptika) nehmen Sie zurzeit in welcher täglichen Dosis?

Antiepileptikum	Tägliche Dosis

Wenn nein:

Welche Medikamente (Antiepileptika) haben Sie wann zuletzt und in welcher täglichen Dosis eingenommen?

Antiepileptikum	Tägliche Dosis

2.2 Haben sie jemals Nebenwirkungen der Antiepileptika festgestellt?

- Ja
- Nein

Wenn ja, welche waren für Sie die Schwerwiegendsten? 5 Nennungen möglich

Präparat	Nebenwirkung

2.3 Hatten Sie in den letzten 3 Monaten Nebenwirkungen Ihrer Antiepileptika?

- Ja
- Nein

Wenn ja, welche?

5 Nennungen möglich

.....

.....

.....

.....

.....

2.4 An wie vielen Tagen in den letzten 3 Monaten ist es passiert, dass Sie Ihre Antiepileptika nicht eingenommen haben?

- Nie
- 1-2 Tage
- 3-10 Tage
- 10-20 Tage
- > 20 Tage

2.5 Was waren die Gründe?

- Einnahme vergessen
- Nebenwirkungen
- Wechselwirkungen befürchtet
- wollte mich in Gesellschaft anderer nicht rechtfertigen
- will nicht von Medikamenten abhängig sein
- sonstiges.....

2.6 Hat Ihr Arzt schon einmal versucht, die Antiepileptika komplett abzusetzen?

- Ja
- Nein

Wenn ja: Ist dann erneut ein epileptischer Anfall aufgetreten?

- Ja
- Nein

Wenn ja: wie lange danach (in Tagen oder Wochen)?

.....

2.7 Haben Sie schon einmal selbständig entschieden, die Dosis Ihrer Antiepileptika zu verändern?

- Ja, erhöht
- Ja, erniedrigt
- Nein

Wenn ja: Was war der Grund dafür?

.....

Wenn ja: Ist dann erneut ein epileptischer Anfall aufgetreten?

- Ja
- Nein

Wenn ja: Wie lange danach (in Tagen oder Wochen)?

.....

2.8 Nehmen Sie außer den Antiepileptika noch weitere Medikamente?

- Ja
- Nein

Wenn ja, welche?

.....
.....

2.9. Nutzen Sie außerdem alternative Heilverfahren oder Medikamente?

- Ja
- Nein

Wenn ja, welche und wofür?

Für die Epilepsie

- Homöopathie
- Akupunktur
- Traditionelle chinesische Medizin
- Biofeedback
- andere.....

Für andere Erkrankungen/Beschwerden

- Homöopathie
- Akupunktur
- Traditionelle chinesische Medizin
- Biofeedback
- andere.....

3. WEITERE ERKRANKUNGEN

3.1 Haben Sie körperliche oder seelische/psychische Erkrankungen neben Ihrer Epilepsie?

- Ja
- Nein

Wenn ja, welche?

Körperliche Erkrankungen:

.....
.....
.....

Psychische Erkrankungen:

- Depression
- Angst
- Psychose
- Sucht → Art der Sucht:.....
- andere:

3.2 Haben Sie schon einmal eine Psychotherapie gemacht?

- Ja, einmal
- Ja, mehrmals
- Nein, noch nie

4. Beruf und Familie

Bitte machen Sie die folgenden Angaben zu Ihrer allgemeinen sozialen Situation:

4.1 Familienstand:

- verheiratet
- geschieden
- in Partnerschaft
- ledig
- verwitwet
- anderes:

4.2 Wie lange dauert(e) Ihre längste Partnerschaft?.....(Monate/Jahre)

4.3 Haben Sie Kinder ?

- Ja, Anzahl:
- Nein, keine Kinder aufgrund der Epilepsie
- Nein, keine Kinder aus anderen Gründen

4.4 Sind Sie selbst oder ein oder beide Elternteile in einem anderen Land als Deutschland geboren worden?

- Ja
- Nein
- Wenn ja : selbst, Geburtsland.....
- Mutter, Geburtsland.....
- Vater, Geburtsland.....

4.5 Bildungsgrad:

- kein Schulabschluss
- Hauptschulabschluss
- Realschulabschluss
- Berufsschulabschluss/ Ausbildung

- Fachabitur
- Abitur
- Hochschulabschluss
- anderes:.....

4.6 Aktuelle berufliche Situation:

- angestellt (jetzt oder früher)
- selbstständig (jetzt oder früher)
- arbeitslos; falls ja, seit:.....
- erwerbsunfähig; falls ja, seit:
- berentet; falls ja, seit:
- krankgeschrieben; falls ja, seit:
- Hausfrau/-mann
- Schüler/ Student/ Auszubildender

4.7 In welchem Bereich waren Sie mit welcher Funktion als letztes beruflich tätig?

.....

4.8 Wie hoch ist Ihr aktuelles monatliches Nettoeinkommen?

Von Ihnen persönlich

- kein Einkommen
- Hartz IV
- <1000€
- 1000-2000€
- 2001-5000€
- >5000€
- keine Angabe

In Ihrem Haushalt

- kein Einkommen
- Hartz IV
- <1000€
- 1000-2000€
- 2001-5000€
- >5000€
- keine Angabe

4.9 Können Sie sich mit Ihrer momentanen Arbeitsstelle bzw. Ihrer Rente/Pension ausreichend finanziell versorgen?

Persönliches Einkommen

- Ja, mehr als ausreichend
- Ja, ausreichend
- Eher nicht ausreichend
- Überhaupt nicht ausreichend

Hauhaltseinkommen

- Ja, mehr als ausreichend
- Ja, ausreichend
- Eher nicht ausreichend
- Überhaupt nicht ausreichend

4.10 Sind Sie zufrieden mit Ihrer – jetzigen oder damaligen – beruflichen Situation?

- Ja, sehr zufrieden
- Zufrieden
- Eher weniger zufrieden
- Unzufrieden

5. UMGANG MIT DER EPILEPSIE

5.1: *MuSK*

5.2 Wer wohnt außer Ihnen noch in ihrem Haushalt?

- | | |
|--|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> Ehefrau/-mann bzw. Partner/-in | |
| <input type="radio"/> Vater | <input type="radio"/> Großmutter |
| <input type="radio"/> Mutter | <input type="radio"/> Enkel |
| <input type="radio"/> Geschwister | <input type="radio"/> WG-Mitbewohner |
| <input type="radio"/> Kinder | <input type="radio"/> keiner |
| <input type="radio"/> Großvater | <input type="radio"/> Haustier |

5.3 Wer in Ihrem Umfeld weiß von Ihrer Epilepsie?

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> Ehefrau/-mann bzw. Partner/-in | <input type="radio"/> Nachbarn |
| <input type="radio"/> Vater | <input type="radio"/> gute Freunde |
| <input type="radio"/> Mutter | <input type="radio"/> größerer Bekanntenkreis (=Freizeit) |
| <input type="radio"/> Kinder | <input type="radio"/> Kollegen |
| <input type="radio"/> Geschwister | <input type="radio"/> Vorgesetzte |
| <input type="radio"/> entfernte Verwandte | |

5.4 Haben Sie eine besondere Bezugsperson, mit der Sie Themen besprechen können, die mit der Epilepsie zusammenhängen oder die Ihnen bei Problemen weiterhilft, die in Hinblick auf die Erkrankung auftreten?

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> Ehefrau/-mann bzw. Partner/-in | <input type="radio"/> größerer Bekanntenkreis (=Freizeit) |
| <input type="radio"/> Vater | <input type="radio"/> Kollegen |
| <input type="radio"/> Mutter | <input type="radio"/> Vorgesetzte |
| <input type="radio"/> Kinder | <input type="radio"/> Ansprechpartner bei der Selbsthilfe |

- Geschwister
- entfernte Verwandte
- Nachbarn
- gute Freunde
- andere Menschen mit Epilepsie
- behandelnder Arzt
- keine Bezugsperson
- ist für mich nicht relevant

5.5 Haben Sie bestimmte Menschen in Ihrem Umfeld bewusst NICHT über Ihre Epilepsie informiert?

Ja

Nein

Wenn ja: Wen?.....

Aus welchem Grund?.....

5.6: ESSI

5.7 Haben Sie Kontakt zu Selbsthilfegruppen?

Ja

Nein

5.8 Wie gut fühlen Sie sich über Ihre Epilepsie informiert?

sehr gut

gut

mäßig

schlecht

sehr schlecht

Woher haben Sie Ihre Informationen zur Epilepsie vor allem?

- Arztgespräch
- Informationsbroschüren
- Bücher
- Internet
- Selbsthilfe
- anderes:

5.10 Wieviel Zeit ist zwischen dem ersten Auftreten eines epileptischen Anfalls und der korrekten Diagnose „Epilepsie“ vergangen?

(Angabe in Wochen/Monaten/Jahren)..... weiß ich nicht

5.11 Welche Fachrichtung hatte der Arzt, der Ihnen die Diagnose „Epilepsie“ mitgeteilt hat?

- Hausarzt
- Neurologe
- sonstiges.....

5.12 War dies ein Arzt oder eine Ärztin?

- Arzt
- Ärztin
- weiß ich nicht

5.13 Sind Sie wegen der Symptome, die sich später als Epilepsie herausstellten, von einem anderen Arzt behandelt worden, bevor die Diagnose Epilepsie gestellt wurde?

- Ja
- Nein

Wenn ja: welche Fachrichtung hatte dieser Arzt?.....

5.14 Besitzen Sie einen Führerschein?

- Ja
- Nein

Wenn ja:

Dürfen Sie aktuell (trotz Epilepsie) ein Fahrzeug führen?

- Ja
- Nein
- Weiß ich nicht

Haben Sie schon einmal ein Kraftfahrzeug geführt, obwohl Sie aufgrund der Epilepsie keine Fahreignung hatten?

- ja
- nein

6. VERÄNDERUNG DER LEBENSITUATION

6.1 Hat sich in den letzten drei Monaten in Ihrem Leben etwas Wesentliches verändert, etwa in beruflicher, familiärer oder ganz persönlicher Hinsicht?

- Ja
- Nein

Falls ja, bitte beschreiben:

.....
.....

Falls ja, hatten diese Ereignisse Ihrer Meinung nach einen Einfluss auf die Anfallsneigung?

- Ja
- Nein

Falls ja, bitte beschreiben:

.....
.....

7. STIMMUNGSFRAGEBOGEN

HADS-A

PHQ-D

VIELEN DANK FÜR IHRE MITARBEIT!

Zweiter Teil des Fragebogens: QOLIE-31P