

Aus dem  
CharitéCentrum 15 für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie,  
Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie  
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Endres

## **Habilitationsschrift**

### **„Moderne therapeutische Konzepte in der Epileptologie“**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät

Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

**Herrn Dr. med. Alexander B. Kowski**

**Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries**

**Eingereicht: Januar/2017**

**Öffentlich-wissenschaftlichen Vortrag: 19.06.2017**

**1. Gutachter: Herr Prof. Dr. H. M. Hamer, Erlangen**

**2. Gutachterin: Frau Prof. Dr. Yvonne Weber, Tübingen**

## Abkürzungsverzeichnis

AED	„Antiepileptic drug“, Antiepileptikum
ANT	Nucleus anteriores thalami
DBS	„Deep brain stimulation“, tiefe Hirnstimulation
LAEP-D	„Liverpool adverse event profile“, deutsche Übersetzung
NAC	Nucleus accumbens
SANTE	„Stimulation of the anterior thalamic nuclei in epilepsy“
SE	Status epilepticus
SSSE	„Self-sustaining status epilepticus“, sich selbst aufrecht erhaltender Status epilepticus
SUDEP	„Sudden unexplained death in epilepsy“, plötzliches und unerwartetes Versterben Epilepsie
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung(en)

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>4</b>
1.1 Herausforderungen der Pharmakotherapie.....	4
1.2 Nicht-pharmakologische Therapieverfahren.....	6
1.2.1 Tiefe Hirnstimulation .....	6
1.2.2 Hypothermie.....	7
1.3 Autoimmunologische Phänomene in der Epileptologie.....	8
<b>2. Eigene Forschungsergebnisse</b> .....	<b>11</b>
2.1 Herausforderungen der Pharmakotherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen.....	11
2.2 Nicht-pharmakologische Therapieoptionen.....	22
2.2.1 Tiefe Hirnstimulation in der Behandlung epileptischer Anfälle.....	22
2.2.2 Transiente Hypothermie im Tiermodell .....	38
2.3 Autoimmunologische Phänomene in der Epileptologie .....	57
<b>3. Diskussion</b> .....	<b>66</b>
<b>4. Zusammenfassung</b> .....	<b>71</b>
<b>5. Literaturangaben</b> .....	<b>74</b>
<b>6. Danksagung</b> .....	<b>81</b>
<b>7. Eidesstattliche Erklärung</b> .....	<b>83</b>

## 1. Einleitung

Epilepsien zählen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen mit einer Prävalenz in Industrienationen von 7/1.000 (Hirtz *et al.*, 2007), in Deutschland ist so von etwa 600.000 betroffenen Menschen auszugehen. Die pharmakologische Behandlung der Epilepsien beruht auf einem symptomatischen Ansatz, mit dem Ziel die kortikale Erregbarkeit zu reduzieren, um so die Wahrscheinlichkeit für das spontane Auftreten von epileptischen Anfällen zu vermindern („iktale Prophylaxe“). In der medizinischen Terminologie hat sich der Begriff „Antiepileptikum“ („Antiepileptic drug“ [AED]) etabliert, der inhaltlich nicht exakt ist, da es sich bei der medikamentösen Epilepsiebehandlung nicht um eine kausale Therapie, sondern um eine - in der Regel sekundäre - Anfallsprophylaxe handelt.

### 1.1 Herausforderungen der Pharmakotherapie

AED sind nicht selten mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) verbunden (Baker *et al.*, 1997). Das Auftreten von UAW ist einer der relevanten Gründe dafür, dass die für eine optimale Anfallskontrolle notwendigen Medikamentendosierungen nicht erreicht werden, was wiederum eine Verschlechterung der Lebensqualität bedingen kann (Gilliam *et al.*, 2004). Unabhängig davon beeinträchtigt das Auftreten von UAW auch die Therapie-Adhärenz und resultiert bei einem nicht vernachlässigbaren Anteil der Patienten in einem selbständigen Absetzen der AED (Perucca *et al.*, 2009). Eine kürzlich veröffentlichte Studie zeigte, dass bei ca. 1/3 aller Patienten mit einer Epilepsie eine schlechte Therapieadhärenz besteht (Gollwitzer *et al.*, 2016). Eine frühzeitige Identifizierung von Risiko-Patientengruppen für UAWs wäre wünschenswert, um Misserfolge in der Pharmakotherapie möglichst zu vermeiden. Diverse Studien konnten zeigen, dass eine lange Erkrankungsdauer, symptomatische fokale Epilepsie, persistierende hohe Anfallsfrequenz, Notwendigkeit einer Polypharmakotherapie, das weibliche Geschlecht und

Vorhandensein einer Depression als unabhängige Faktoren mit einer als relevant wahrgenommenen Belastung durch UAWs signifikant assoziiert sind (Canevini *et al.*, 2010; Martins *et al.*, 2011; Perucca *et al.*, 2011; Andrew *et al.*, 2012). Bisher konnte aber mit keiner Untersuchung ein signifikanter Unterschied zwischen einzelnen AED und der Gesamtbelastung durch einerseits Nebenwirkungen sowie einzelnen spezifischen UAW andererseits nachgewiesen werden.

Unabhängig von der Marktzulassung von mehr als 15 neuen AED in den vergangenen 25 Jahren liegt der Anteil der Patienten mit einer pharmakoresistenten Epilepsie konstant bei etwa 35% (Brodie und Henderson, 2010). Die Gründe hierfür sind vielfältig. Eine der Ursachen liegt in den tierexperimentellen Screening-Methoden für AED begründet, die eine gewisse Selektion der Substanzen bedingen, die Natrium-Kanäle blockieren (Putnam und Merritt, 1937; Loscher, 2011).

Jenseits der Pharmakotherapie besteht bei einigen fokalen Epilepsiesyndromen die Option eines epilepsiechirurgischen Eingriffs. Allerdings ist die Resektion des epileptogenen Fokus bei maximal 25% dieser Patienten indiziert und erfolgreich (Wiebe *et al.*, 2001). Daher gibt es für eine große Gruppe von Menschen mit Epilepsie (knapp 100.000 in Deutschland) zurzeit keine relevante erfolgversprechende Behandlungsoption. Neben der Unvorhersehbarkeit des Auftretens von epileptischen Anfällen mit entsprechendem Verletzungsrisiko besteht bei diesen Patienten eine deutlich erhöhte Letalität durch SUDEP (= „Sudden unexplained death in epilepsy patients“) mit einer jährlichen Rate von bis zu 6,3 Fällen pro 1000 Patienten (Nilsson *et al.*, 2003). Diese Daten zeigen den immensen Bedarf für neuartige Behandlungsansätze an.

## 1.2 Nicht-pharmakologische Therapieverfahren

### 1.2.1 Tiefe Hirnstimulation

Die elektrische Stimulation subkortikaler Hirnstrukturen („deep brain stimulation“) ist ein Verfahren, das bei Erkrankungen aus dem Kreis der Bewegungsstörungen (M. Parkinson, essenzieller Tremor, Dystonie) seit vielen Jahren sicher und erfolgreich angewendet wird (Collins *et al.*, 2010). Bei Patienten mit therapierefraktären Epilepsien wurden bereits in den 1970er Jahren versucht, verschiedene Hirnregionen elektrisch zu stimulieren. Die klinischen Studien waren jedoch allesamt entweder unkontrolliert oder zeigten in einem kontrollierten Studiendesign mit kleinen Fallzahlen keinen signifikanten Effekt (Kahane und Depaulis, 2010).

In einer randomisiert kontrollierten Studie konnten Fisher und Kollegen nachweisen, dass eine bilaterale DBS im anterioren Thalamus (ANT) zu einer signifikanten Reduktion der Frequenz epileptischer Anfälle führt - SANTE (Fisher *et al.*, 2010).

Die Effektivität einer medikamentösen Therapie oder eines nicht-pharmakologischen Therapieverfahrens wird in der Epileptologie bei Pharmakoresistenz und antiepileptischer Basistherapie mit der Responder-Rate (Anteil der Patienten mit einer mindestens 50%igen Reduktion der Frequenz epileptischer Anfälle im Vergleich zu einem Beobachtungszeitraum vor therapeutischer Intervention) beurteilt. In der SANTE-Studie betrug diese im ersten Jahr unter ANT-Stimulation 43%. Basierend auf diesen Studienergebnissen erhielt die ANT-DBS 2010 die CE-Zertifizierung in Europa. Die Kosten für dieses Therapieverfahren werden in Deutschland seither von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen (Elger, 2012).

In der genannten Studie traten unter der ANT-Stimulation in der subjektiven Beurteilung bei ca. 15% der Patienten depressive Symptome und bei 13% Gedächtnisstörungen auf.

Die DBS kann bei ausgewählten Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie ein erfolgversprechendes, aber palliatives Therapieverfahren sein. Allerdings ist die Frage nach dem optimalen Stimulationsort und den Stimulationsparametern hinsichtlich Wirksamkeit und Auftreten unerwünschter Wirkungen bisher nicht abschließend geklärt.

### 1.2.2 Hypothermie

Der Status epilepticus (SE), definiert als epileptischer Anfall, der nicht innerhalb von 5 Minuten spontan sistiert, gehört zu den häufigsten neurologischen Notfällen (Lowenstein *et al.*, 1999; Trinka *et al.*, 2015). Man muss auch weiterhin davon ausgehen, dass jeder dritte Patient nicht adäquat auf eine leitliniengerechte „first- und second-line“ Behandlung mit langwirksamen Benzodiazepinen und Mitteln der zweiten Wahl (Levetiracetam, Phenytoin, Valproat) anspricht (Holtkamp *et al.*, 2005b). In der Regel schließt sich dann beim generalisiert-convulsiven Status epilepticus als „third-line“ Therapie eine Behandlung mit Anästhetika an. Das im Verlauf notwendige Ausschleichen der Anästhetika ist mit dem Risiko assoziiert, dass die epileptische Aktivität wiederkehrt (Holtkamp *et al.*, 2005a). Ein solcher dann als supra-refraktär bezeichneter Status epilepticus ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert (Holtkamp *et al.*, 2005b; Ferlisi und Shorvon, 2012), sodass die Entwicklung neuer Behandlungskonzepte in dieser speziellen Konstellation unabdingbar ist.

Eine mögliche therapeutische Strategie ist bei diesen schweren Verläufen des Status epilepticus die Veränderung der Körperkerntemperatur, die einen relevanten Einfluss auf die kortikale Erregbarkeit hat. Auf der einen Seite steigt das Risiko für das Auftreten von epileptischen Anfällen bei erhöhter Körperkerntemperatur insbesondere bei Kindern bis zum 5. Lebensjahr („Fieberkrämpfe“), andererseits

existieren tierexperimentelle Daten (Schmitt *et al.*, 2006) und einige Fallberichte (Sillanpaa *et al.*, 2008), die zeigen, dass eine transiente Hypothermie die kortikale Exzitabilität reduziert und einen anti-SE Effekt aufweisen kann.

Eine andere potenzielle Verwendung für eine transiente Hypothermie ist in der Modifikation des Prozesses der Entstehung der Epilepsie (Epileptogenese) zu sehen, die seit Jahrzehnten im Fokus der klinischen und experimentellen Forschung steht (Klee *et al.*, 2015; Brandt *et al.*, 2016).

Im Jahr 2013 konnte mit einer tierexperimentellen Arbeit erstmalig gezeigt werden, dass nach einer umschriebenen neokortikalen Schädigung, eine kontinuierliche lokale und passive Kühlung über mehrere Wochen die Epileptogenese fast vollständig stoppt (D'Ambrosio *et al.*, 2013). Allerdings ist es aufgrund des Versuchsaufbaus unwahrscheinlich, dass hier in absehbarer Zeit eine Übertragung auf die humane Situation gelingt. Alle anderen bisher untersuchten pharmakologischen und nicht-pharmakologischen geprüften Intervention konnten den Prozess der Epileptogenese bisher nicht verhindern oder waren nicht für eine Translation in die Patientenversorgung geeignet (Temkin, 2009).

### **1.3 Autoimmunologische Phänomene in der Epileptologie**

Seit einigen Jahren erweitert sich das Spektrum autoimmunologischer Enzephalitiden kontinuierlich durch eine zunehmende Identifizierung von Antikörpern gegen intrazelluläre Antigene und neuronale Oberflächen-Epitope (Hoftberger, 2015; Bakpa *et al.*, 2016). Eine der häufigeren und für dieses Erkrankungsspektrum als modellhaft anzusehenden neurologischen Autoimmunerkrankungen ist die Anti-N-Methyl-D-Aspartat- (NMDA) Rezeptor-Enzephalitis. Bei dieser Erkrankung treten Autoantikörper gegen die NR1-Untereinheit des Glutamat-Rezeptors vom Typ NMDA auf, die zu einer transienten Internalisierung des Rezeptorkomplexes führen. Die



klinisch resultierende Enzephalitis ist durch einen stereotypen, schrittweisen Krankheitsverlauf charakterisiert, währenddessen häufig epileptische Anfälle oder ein Status epilepticus auftreten (Dalmau *et al.*, 2008). Bei einer weiteren typischen Erkrankung aus diesem Formenkreis treten Autoantikörper auf, die gegen assoziierte Proteine (Leucine-rich, glioma-inactivated-1-proteine [LGI-1]) eines spannungsgesteuerten Kalium-Kanals (VGKC) gerichtet sind, klinisch resultiert das Syndrom faziobrachialer dystoner Anfälle (Irani *et al.*, 2011).

Der Übergang zwischen Bewegungsstörungen (wie paroxysmale Dyskinesien) und epileptischen Anfällen erscheint bei diesen Erkrankungen eher fließend, und die Anfälle sind semiologisch schwer zu klassifizieren. Gemein ist diesen Erkrankungen eine sich früher oder später manifestierende Enzephalitis. Als kausale Therapiestrategie wird eine Immuntherapie eingesetzt, die bei paraneoplastischer Genese in der Regel um eine Tumorbehandlung ergänzt werden muss. Bisher ist die Anzahl rein Autoantikörper-vermittelte Epilepsien überschaubar. Es ist aber davon auszugehen, dass hinter einem Teil vermeintlich kryptogener fokaler Epilepsien ein autoimmunologisches Phänomen ursächlich steht oder zumindest begleitend auftritt. Da prinzipiell eine kausale Behandlungsstrategie zu Verfügung steht, sollten diese seltenen Konstellationen nicht übersehen werden.

Die anschließend dargestellten Forschungsergebnisse adressierten folgende Fragestellungen:

- 1) *Lassen sich unabhängige Prädiktoren für eine hohe allgemeine Belastung durch Nebenwirkungen und für spezifische UAW unter der Therapie mit AED identifizieren?*
- 2) *Terminiert die Hypothermie einen Status epilepticus im Tiermodell? Modifiziert sie die Epileptogenese nach einem Status epilepticus?*

- 3) *Ist die bilaterale Stimulation im Accumbenskern - mit und ohne zusätzliche Stimulation im anterioren Thalamus - für Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie im anterioren Thalamus für Patienten sicher und hinsichtlich der Reduktion der Anfallsfrequenz effektiv?*
- 4) *Lässt sich bei Patienten mit kryptogenen Epilepsien eine intrathekale Immunglobulinsynthese nachweisen?*

## 2. Eigene Forschungsergebnisse

### 2.1 Herausforderungen der Pharmakotherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen

*Kowski AB\*, Weissigner F\*, Gaus V, Fidzinski P, Losch F, Holtkamp M. Specific adverse effects of antiepileptic drugs – A true-to-life monotherapy study. Epilepsy & Behavior. 2016; 54:150-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.11.009>. // \*contributing equally*

In Ergänzung zur Dokumentation der Behandlungsroutine in einer Papierakte wurde 2011 an den Hochschulambulanzen für „Epilepsie und andere Anfallserkrankungen“ an der Charité-Universitätsmedizin Berlin von mir eine Datenbank („Access“) etabliert. In dieser werden konsekutiv bei allen Patienten der Verlauf unter anderem mit der aktuellen Anfallsfrequenz und dem gegenwärtigen Therapieregime digital dokumentiert; zusätzlich werden alle relevanten Daten zur Demographie, zur Anfallssemiologie, zur durchgeführten Diagnostik, zum Epilepsiesyndrom und zur spezifischen nicht-pharmakologischen Therapieplanung erfasst. Außerdem werden bei jedem Besuch systematisch die 19 häufigsten UAW basierend auf einer 4-Punkte Likert-Skala (Auftreten: 1-nie bis 4-immer) mit der deutschen Übersetzung des „Liverpool Adverse Event Profils“ (LAEP-D) erfasst.

Für die an dieser Stelle vorgestellte retrospektive Analyse wurden aus dem Zeitraum 2011 bis 2014 alle Patienten identifiziert, bei denen mindestens ein LAEP-D Bogen vorlag.

Von 1033 Patienten erfüllten 841 die Einschlusskriterien (Alter  $\geq 16$  Jahre und Diagnose einer Epilepsie basierend auf den Kriterien der „International League Against Epilepsy“, die mindestens 12 Monate bestand). Von diesen Patienten waren neun ohne ichtale Prophylaxe, 325 wurden mit einer Polytherapie behandelt und 507 erhielten eine Monotherapie. Die vier am häufigsten verwendeten Substanzen ( $\geq 5\%$  der Patienten mit einem AED) in Monotherapie waren Levetiracetam (n=151,

Lamotrigin (n=167), Valproinsäure (n=73) und Carbamazepin (n=47). Für die weiteren Analysen wurden diese 438 Patienten betrachtet.

In einem ersten Schritt wurde die deutsche Version des LAEP validiert. Dazu wurden jene 120 Patienten identifiziert, bei denen zusätzlich zum LAEP-D jeweils die deutschen Varianten des "Patient Health Questionnaire for assessment of depressive symptoms" und des "Quality of Life in Epilepsy Inventory 1" verfügbar waren. Wie bereits durch Validierungsverfahren von LAEP-Übersetzungen in andere Sprachen zu erwarten war (Carreno *et al.*, 2009; Kuzmanova *et al.*, 2014), zeigte auch die deutsche Übersetzung ein hohes Maß an Korrelation hinsichtlich der zusätzlich verwendeten Fragebögen.

Unabhängige Prädiktoren für eine allgemeine hohe Belastung mit UAW (definiert als eine LAEP-D Gesamtsumme  $\geq 45$  Punkte (Gilliam *et al.*, 2004)) waren Erkrankungsdauer, fehlende 12-monatige Anfallsfreiheit und das Vorhandensein einer fokalen Epilepsie, jedoch keines der vier AED in Monotherapie. Es zeigte sich ferner eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen der Gesamtpunktzahl im LAEP-D und den numerischen Bewertungsskalen für Lebensqualität und Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustandes (je höher der LAEP-D Score desto schlechter wurden Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand wahrgenommen). Die häufigsten der 19 LAEP-D definierenden UAW, die von mehr als einem Drittel der Patienten angegeben wurden, waren „Abgeschlagenheit“ (48%), „Konzentrationsstörung“ (41%), „Müdigkeit“ (39%) und „Gedächtnisstörung“ (38%).

In einem weiteren Schritt erfolgte eine Sub-Analyse der einzelnen 19 UAW hinsichtlich potenzieller unabhängiger Prädiktoren. Mit unserem Datensatz wurde erstmalig eine statistisch signifikante Assoziation zwischen AED und bestimmten UAW unabhängig von den typischen Kofaktoren wie Alter, Geschlecht, Dauer der

Epilepsie, Epilepsiesyndrom und Ansprechen auf die Behandlung nachgewiesen. Eine Therapie mit Levetiracetam war unabhängig mit häufigem Auftreten von „Aggressivität“, „Reizbarkeit“, „Depression“ und „Schlafstörung“ assoziiert; Lamotrigin mit „Reizbarkeit“ und „Konzentrationsstörung“; sowie Valproinsäure mit „zitternde Hände“. Für Levetiracetam konnte gezeigt werden, dass es einen statistisch signifikanten dosisabhängigen Effekt für das Auftreten oben genannter neuropsychiatrischer Störwirkungen gibt; berichteten Patienten, dass diese häufig ein Problem seien, so lag die mittlere standardisierte Tagesdosis  $> 1,0$ , während sie bei den anderen Patienten unter  $1,0$  lag. Gleiches galt für Patienten unter Behandlung mit Lamotrigin, wenn diese über häufige Konzentrationsstörungen berichteten. Für das bekannte Problem eines unter Valproinsäure auftretenden Tremors (in unserer Studie bei 32% der Patienten mit Valproinsäure) zeigte sich kein dosisabhängiger Effekt.

Diese Ergebnisse zeigen, dass es möglich ist, Risikopatienten für das Auftreten von UAW auch in Abhängigkeit der spezifischen pharmakologischen ictalen Prophylaxe zu identifizieren; sie stellen einen weiteren Schritt zur individualisierten Therapie dar. Es sollte insbesondere ein Augenmerk auf neurokognitive Nebenwirkungen unter der Behandlung von Lamotrigin gesetzt werden und noch kritischer nach neuropsychiatrischen Störungen unter der Behandlung mit Levetiracetam gefragt werden.

**Seite 14 – 21:**

***Specific adverse effects of antiepileptic drugs – A true-to-life monotherapy study.***; Kowski AB, Weissinger F, Gaus V, Fidzinski P, Losch F, Holtkamp M; *Epilepsy Behav.* 2016 Jan;54:150-7.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.11.009>

















## 2.2 Nicht-pharmakologische Therapieoptionen

### 2.2.1 Tiefe Hirnstimulation in der Behandlung epileptischer Anfälle

1) Schmitt FC, Voges J, Heinze HJ, Zaehle T, Holtkamp M, **Kowski AB**. Safety and feasibility of nucleus accumbens stimulation in five patients with epilepsy. *J Neurol*. 2014; 261:1477-84.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-014-7364-1>.

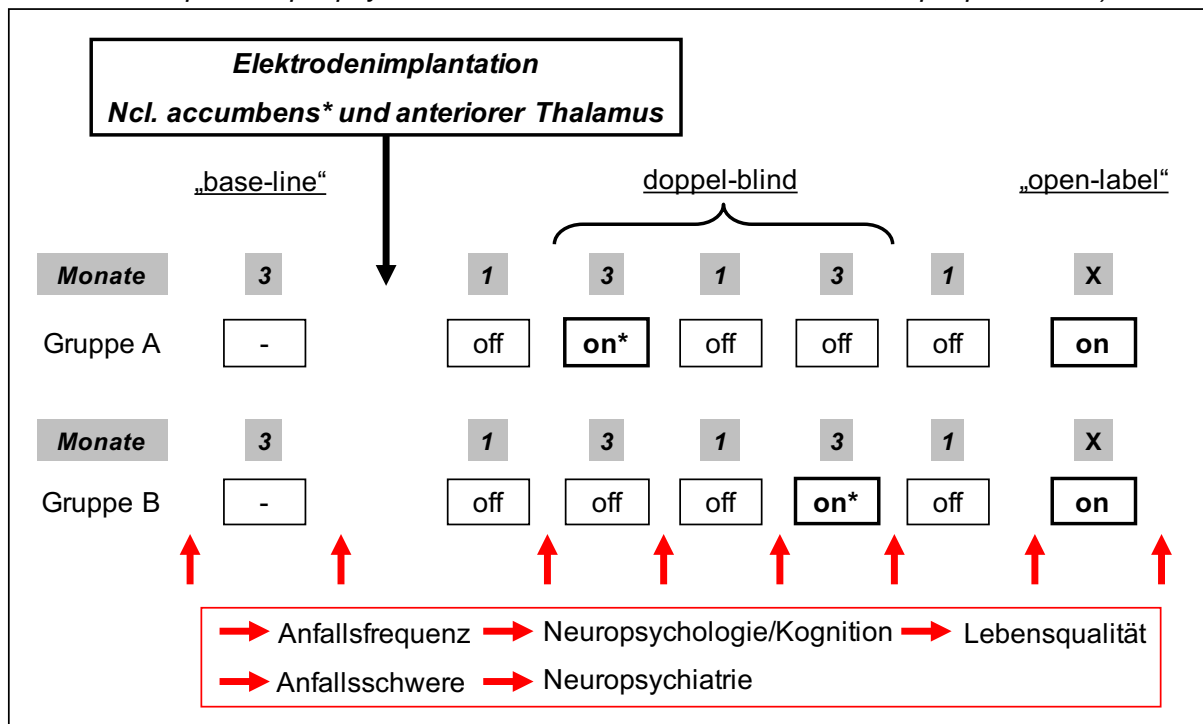
2) **Kowski AB\***, Voges J\*, Heinze HJ, Oltmanns F, Holtkamp M, Schmitt FC. Nucleus accumbens stimulation in partial epilepsy – a randomized controlled case series. *Epilepsia*. 2015; 56:e78-82.

<http://dx.doi.org/10.1111/epi.12999>. // \*contributing equally

In einer ersten Pilotstudie<sup>1)</sup> wurde die Realisierbarkeit einer tiefen Hirnstimulation im Nucleus accumbens (NAC) untersucht. Bei fünf Patienten mit einer langjährigen (im Median 20 Jahre) therapie-refraktären fokalen Epilepsie (d.h. pharmakoresistent und nicht durchführbarer epilepsiechirurgischer Eingriff) und mehr als einem behindernden (Anfall mit Bewusstseinsstörung) epileptischen Anfall pro Monat (im Median drei pro Monat) konnten zwischen 2010 und 2012 komplikationslos stereotaktisch Elektroden im NAC beidseits implantiert werden. Zusätzlich wurden in der gleichen Operation allen Patienten im anterioren Thalamus Elektroden implantiert, um im Falle eines fehlenden Effektes der NAC-Stimulation den Patienten eine weitere Stimulationsoption zu bieten.

Nach 6 Monaten kontinuierlicher bilateraler NAC-Stimulation (125 Hz, 5 V, 90 µs, 1 min Stimulation an / 5 min Stimulation aus) ohne Veränderung der AED war die Anfallsschwere, erfasst mit der „Liverpool seizure severity scale“, signifikant reduziert, ohne dass jedoch die Frequenz behindernder Anfälle signifikant sank (mediane Anfallsreduktion 38%; zwei Patienten „Responder“, das heißt ≥50%ige Reduktion der Frequenz behindernder Anfälle). Keiner der Patienten hatte quantifizierbare negative Stimulationseffekte, wie neurokognitive Einbußen oder Auftreten psychiatrischer Symptome.

Abbildung 1 – Protokoll NAC-Studie (basierend auf Kowski et al., Nucleus accumbens stimulation in partial epilepsy – a randomized controlled case series, *Epilepsia*, 2015)



Aufgrund der ermutigenden Ergebnisse dieser Machbarkeitsstudie wurde eine randomisiert-kontrollierte Studie<sup>2)</sup> (Abbildung 1) initiiert, um den Effekt der NAC-Stimulation mit anschließender zusätzlicher Stimulation im anterioren Thalamus (ANT) für die NAC-„Responder“ und singulärer ANT-Stimulation für die NAC-Non-„Responder“ zu re-evaluieren. Vier Patienten mit einer langjährigen (im Median 13 Jahre) therapie-refraktären fokalen Epilepsie mit mindestens drei behindernden epileptischen Anfall pro 4 Wochen während der 12-wöchigen Baseline (im Median neun behindernde Anfälle / Monat) wurden in die Studie eingeschlossen.

Drei Patienten (Gruppe B, siehe Abbildung 1) waren unter der dreimonatigen NAC-Stimulation „Responder“ (-77%, -61% und -75% Anfälle im Vergleich zur „base-line“), die anschließende zusätzliche ANT-Stimulation blieb jedoch ohne additiven Effekt. Bei einem Patienten (Gruppe A, siehe Abbildung 1) kam es unabhängig von der Stimulation zu einer Zunahme der Frequenz behindernder Anfälle („NAC-Stimulation

an“ +101%, „NAC aus“ +79% und singuläre ANT-Stimulation +298% im Vergleich zur „Baseline“).

Auch während dieser Studie traten keine relevanten negativen neurokognitiven Auswirkungen oder psychiatrischen Störwirkungen durch die NAC-Stimulation auf.



**Seite 25 – 32:**

***Safety and feasibility of nucleus accumbens stimulation in five patients with epilepsy.***; Schmitt

FC, Voges J, Heinze HJ, Zaehle T, Holtkamp M, Kowski AB.; *J Neurol.* 2014 Aug;261(8):1477-84.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7364-1>

















**Seite 33 – 37:**

***Nucleus accumbens stimulation in partial epilepsy – a randomized controlled case series.;***

*Kowski AB, Voges J, Heinze HJ, Oltmanns F, Holtkamp M, Schmitt FC; Epilepsia. 2015 Jun;56(6):e78-82.*

DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.12999>









## 2.2.2 Transiente Hypothermie im Tiermodell

### Behandlung des refraktären Status epilepticus

**Kowski AB**, Kanaan H, Schmitt FC, Holtkamp M. *Deep hypothermia terminates status epilepticus – an experimental study. Brain Research 2012; 1446:119-26.*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2012.01.022>.

Die diskutierte Arbeit verglich erstmalig den alleinigen Anti-SE-Effekt einer milden (transiente Reduktion der Körperkerntemperatur auf 30°C) im Vergleich zu einer tiefen Hypothermie (Reduktion auf 20°C) im Tiermodell des „self-sustaining status epilepticus“ ([SSSE], sich selbst-erhaltender Status epilepticus). Der SSSE wurde bei Ratten durch eine 120 Minuten anhaltende elektrische Stimulation des Tractus perforans (150 µs monopolare Pulse bei 20 Hz mit 2 bis 2.5 mA) induziert. Die Körperkerntemperatur wurde im Anschluss daran über eine externe Kühlung auf 30°C (n=7) respektive 20°C (n=10) gesenkt, beziehungsweise in der Kontrollgruppe konstant bei 37°C (n=6) gehalten. Es zeigte sich eine komplette Suppression epileptischer Entladungen unter tiefer Hypothermie bei vier von 10 Tieren. Dieser Effekt blieb in der Gruppe der milden Hypothermie sowie in der Kontrollgruppe bei allen Tieren aus. Bei Wiederaufwärmen auf 37°C Körperkerntemperatur über 60 Minuten persistierte der Anti-SE-Effekt in der Gruppe der tiefen Hypothermie.

**Seite 39 – 46:**

***Deep hypothermia terminates status epilepticus – an experimental study.***; Kowski AB1, Kanaan

H, Schmitt FC, Holtkamp M.; *Brain Res.* 2012 Mar 29;1446:119-26.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.01.022>

















## Modifikation der Epileptogenese

Steinbrenner M\*, **Kowski AB\***, Schmitt FC, Holtkamp M. Hypothermia did not prevent epilepsy following experimental status epilepticus. *Brain Research*. 2014; 1572:50-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.05.018>. // \*contributing equally

Der positive Befund der Hypothermie auf den SSSE im Tiermodell (Kowski *et al.*, 2012) führte zur Annahme, dass die Hypothermie auch einen modulatorischen Effekt auf die Epileptogenese haben könnte. Da die Dauer eines SE ein relevanter Faktor für die Inzidenz einer späteren Epilepsie und für die Schwere epileptischer Anfälle (Mazarati *et al.*, 2002; Santamarina *et al.*, 2015) ist, wurde bei allen Tieren der SSSE zunächst mit Barbituraten terminiert. Anschließend wurde eine Gruppe von Tieren über 3 Stunden mit einer milden Hypothermie (25°C) behandelt, bei der Kontrollgruppe wurde die Körpertemperatur normotherm gehalten. Alle Tiere wurden über 48 Stunden in Woche 1, 2, 4 und 8 nach SSSE im Video-EEG-Monitoring hinsichtlich des Auftretens von epileptischen Anfällen sowie deren Schwere untersucht. Zusätzlich wurden elektrophysiologische Parameter der Inhibition und Exzitation zu verschiedenen Zeitpunkten nach SSSE untersucht (prä-SSSE; 3 und 24 Stunden, 4, 6 und 8 Tage sowie 2, 4 und 8 Wochen post-SSSE). Im Stadium der chronischen Epilepsie (8 Wochen post-SSSE) zeigte sich bei Tieren, die mit milder Hypothermie (n=9) behandelt wurden, im Vergleich zur normothermen Kontrollgruppe (n=10) ein Trend hinsichtlich einer geringeren Schwere epileptischer Anfälle. Das Auftreten epileptischer Anfälle in Woche 2, 4 und 8 nach SSSE wurde allein durch die milde Hypothermie nicht verhindert. Der frühe Verlust der GABA-ergen Inhibition fiel in der Gruppe der Tiere, die mit einer milden Hypothermie behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer aus; die gesteigerte Exzitation wurde abgeschwächt. Ein positiver Effekt der Hypothermie auf die Epileptogenese im Tier-Modell des SSSE konnte mit dieser Studie letztlich nicht bewiesen werden.

**Seite 48 – 56:**

***Hypothermia did not prevent epilepsy following experimental status epilepticus.***; Steinbrenner M, Kowski AB, Schmitt FC, Holtkamp M.; *Brain Res.* 2014 Jul 14;1572:50-8.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.05.018>





















## 2.3 Autoimmunologische Phänomene in der Epileptologie

*Kowski AB\*, Volz MS\*, Holtkamp M, Prüss H. High frequency of intrathecal immunoglobulin synthesis in epilepsy so far classified cryptogenic. European Journal of Neurology 2014; 21:395-401. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12261>. // \*contributing equally*

In dieser retrospektiven Studie wurden an der Charité (Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum) alle Patienten in einem Dreijahreszeitraum identifiziert, bei denen ein epileptischer Anfall oder eine Epilepsie im Entlassungsbrief kodiert worden war (n=780). Etwa ein 1/5 der Patienten (n=164) erhielt im Rahmen der Routine-Diagnostik eine Lumbalpunktion. Bei 34% dieser Patienten ließ sich eine intrathekale Immunglobulinsynthese nachweisen, hingegen nur bei 3% der Patienten einer konsekutiv alters- und geschlechtsgematchten Kontrollgruppe (n= 77, Patienten mit primären Kopfschmerzen, peripher vestibulären Syndrom oder diffusem Schwindel). Wie zu erwarten, fand sich unter den Patienten mit epileptischen Anfällen und dem klinischen/bildmorphologischen Verdacht einer Enzephalitis bzw. mit Nachweis einer viralen/bakteriellen Enzephalitis/Meningitis ein hoher Anteil mit einer intrathekalen Immunglobulinsynthese (92% bzw. 58% der Patienten).

Überraschenderweise hatten auch 45% der Patienten mit einem ätiologisch als kryptogen klassifizierten Epilepsiesyndrom (MRT und EEG ohne pathologische Befunde) eine intrathekale Immunglobulinsynthese ohne Liquorpleozytose.

Eine immunmodulatorische Therapie gehört nicht zu den klassischen Behandlungsoptionen bei Epilepsien, insbesondere da selbst das Vorhandensein bestimmten Antikörper nicht zwangsläufig mit dem einer Autoimmun-Epilepsie assoziiert ist. Dennoch besteht zunehmend die Sorge, eine potenziell behandelbare (autoimmunologische) Ursache zu übersehen. Die Zukunft wird zeigen, in welchen Fällen (insbesondere bei derzeit als noch kryptogen bezeichneten Epilepsien) ein

pathognomonischer Antikörper zu finden ist und eine spezifische immunmodulatorische Therapie eingeleitet werden sollte.

**Seite 59 – 65:**

***High frequency of intrathecal immunoglobulin synthesis in epilepsy so far classified cryptogenic.***; Kowski AB, Volz MS, Holtkamp M, Prüss H.; *Eur J Neurol.* 2014 Mar;21(3):395-401.

DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.12261>











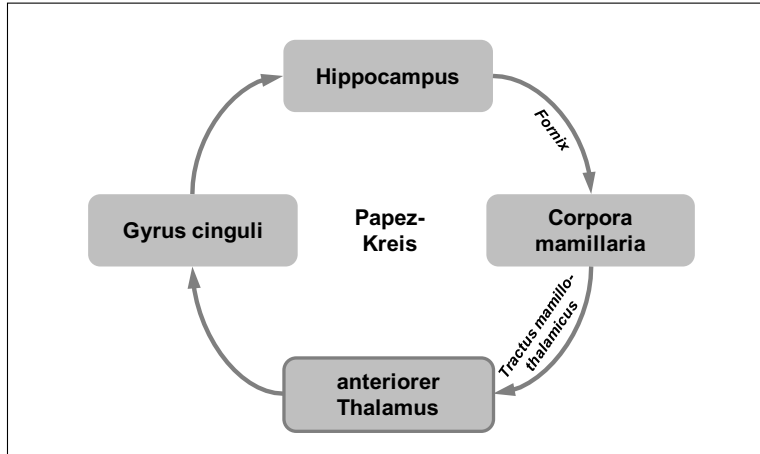




### **3. Diskussion**

Die systematische Erfassung von Nebenwirkungen bei Patienten mit Epilepsie ermöglicht eine frühe Identifikation von potenziellen Risikopatienten, die eine hohe Belastung durch Nebenwirkungen haben. Außerdem können Patienten mit spezifischen Nebenwirkungen erfasst werden, die sich auf die individuelle Monotherapie zurückführen lassen und unabhängig von den typischen Kofaktoren wie Dauer der Erkrankung, Geschlecht oder antiepileptische Polytherapie auftreten. Bei Patienten könnte die gezielte Therapieoptimierung das Ausmaß der Gesamtbelastung von UAW und das Auftreten spezifischer Nebenwirkungen verringern. Das Risiko einer Non-Adhärenz ließe sich so reduzieren, und frühzeitige Behandlungsabbrüche wären mutmaßlich vermeidbar. Derzeit fehlen noch wissenschaftliche Untersuchungen, die belegen, dass eine gezielte Therapieoptimierung sich auch tatsächlich positiv auf das von Patienten berichtete Nebenwirkungsspektrum und auf eine Verbesserung in der subjektiven Wahrnehmung von Lebensqualität und allgemeinen Gesundheitszustand auswirkt. Ferner ist bisher noch unklar, ob sich der gezeigte Zusammenhang zwischen AED in Monotherapie und Nebenwirkungen auch auf Patienten mit einer Polytherapie übertragen lässt. Aufgrund potenzieller additiver und möglicherweise auch supra-additiver pharmakodynamischer Effekte von Substanzen in Mehrfachkombination wären solche Assoziationen jedoch ungleich schwieriger nachzuweisen.

Abbildung 2 – Schematische Darstellung des Papez-Kreises

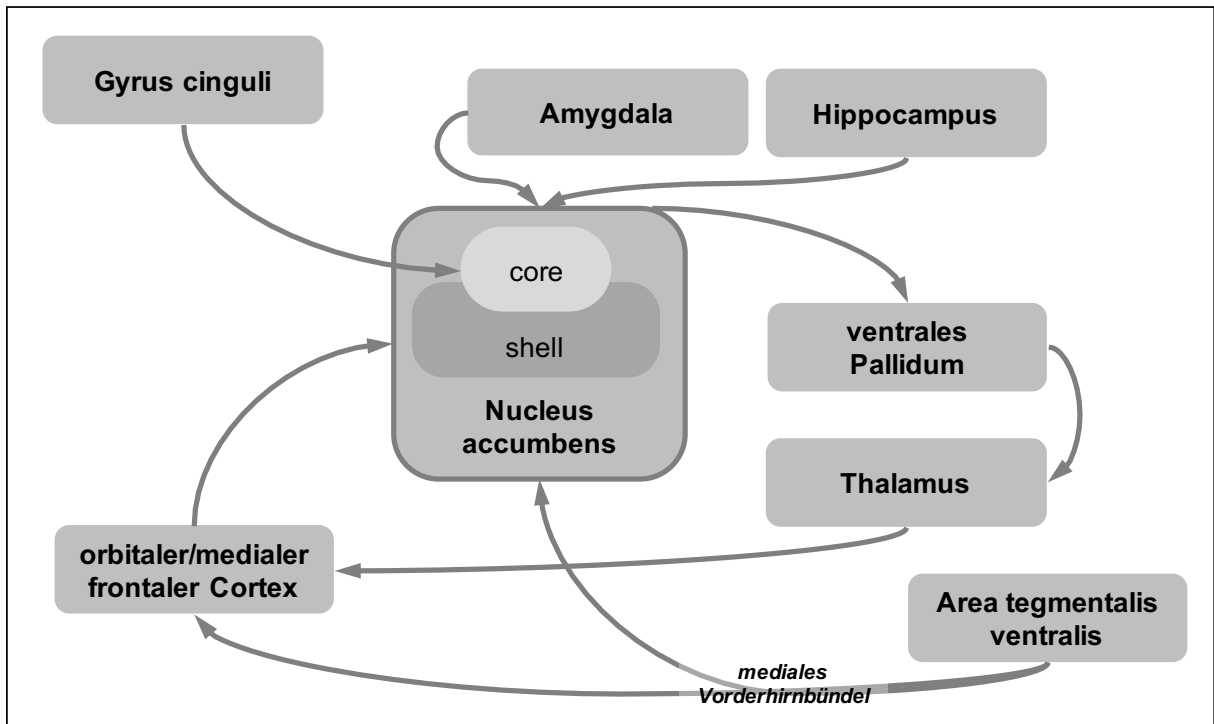


Die tiefe Hirnstimulation von Patienten mit einer Temporallappenepilepsie ist kein kausales, sondern ein palliatives Therapieverfahren (Hariz *et al.*, 2013). Bei Patienten mit therapie-

refraktären Epilepsien hat sie zum Ziel, die Anfallsschwere und Anfallsfrequenz zu reduzieren. Die SANTE-Studie (Fisher *et al.*, 2010) wies die Effektivität hinsichtlich Reduktion der Frequenz epileptischer Anfälle nach. Insbesondere schienen Patienten mit einer Temporallappenepilepsie von der ANT-Stimulation zu profitieren. Die besondere Effektivität in Bezug auf komplex fokale Anfälle bei Patienten Temporallappenepilepsien ist neuroanatomisch nicht ungewöhnlich, da der ANT zentral im so genannten Papez-Kreis liegt (Abbildung 2) und an dieser strategisch relevanten Position die Hippocampusfunktion moduliert.

Der NAC ist in das fronto-temporale Netzwerk integriert (Abbildung 3). Tierexperimentelle Daten (Pereira de Vasconcelos *et al.*, 1999; Deransart *et al.*, 2000; Sturm *et al.*, 2003; Riban *et al.*, 2004) legen nahe, dass der NAC wahrscheinlich bei der Propagation epileptischer Anfälle eine relevante Rolle spielt. Wir konnten mit unserer Pilot- und randomisiert kontrollierten Doppelblindstudie erstmalig zeigen, dass die elektrische Stimulation des NAC ein grundsätzlich sicheres Therapieverfahren mit den bekannten Risiken der zerebralen Implantation von Elektroden darstellt. Es zeigten sich keine relevanten neuropsychologischen Defizite durch die Neurostimulation des NAC, insbesondere traten keine depressiven Symptome bei den behandelten Patienten auf. Der postulierte positive Effekt der

Abbildung 3 – Accumbens-Netzwerk, stark vereinfacht



NAC-Simulation auf depressive Symptome (Schlaepfer *et al.*, 2008) zeigte sich in unserer randomisierten NAC-Studien jedoch nicht, mutmaßlich aufgrund der kleinen Fallzahl.

Die Erweiterung der NAC- um die zusätzliche ANT-Stimulation führte bei den Respondern in unserer Studie zu keiner (weiteren) positiven Veränderungen der Anfallsfrequenz, jedoch auch nicht zu einer Zunahme von Nebenwirkungen. Mutmaßlich ist der Effekt der DBS per se auf eine Stimulation des individuellen epileptischen Netzwerks zurückzuführen, sodass eine zusätzliche Stimulation eines weiteren subkortikalen Kerngebiets keinen weiteren positiven Effekt entfaltet. Zusammengefasst sind die NAC- und die ANT-Stimulation als sichere Therapieverfahren einzuschätzen. Die ANT-Stimulation hat bereits ihren Platz als palliative Behandlungsoption für therapierefraktäre fokale Epilepsien. Die Effektivität der NAC-Stimulation sollte im Rahmen einer großen multizentrischen randomisiert kontrollierten Studie mit geeigneter Patientenzahl bestätigt werden.

Bei der Hypothermie handelt es sich um ein weiteres nicht-pharmakologisches Therapieverfahren. Die transiente Hypothermie wird seit Jahren erfolgreich bei Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation angewendet (Zhang *et al.*, 2015; Glover *et al.*, 2016).

Im klinischen Alltag spielt die Hypothermie bisher allenfalls bei der Behandlung bei supra-refraktären SE eine Rolle.

Auch wenn gezeigt werden konnte, dass die Hypothermie einen SE terminieren kann, so ist die dafür notwendige drastische Reduktion der Körperkerntemperatur auf 20°C beim Menschen nicht durchführbar. Außerdem ist in der Regel die Latenz zwischen Etablierung des SE und dessen pharmakologische Behandlung im Vergleich zum Tiermodell bei SE-Patienten deutlich länger. Die Translation der tierexperimentellen Ergebnisse auf die humane Situation ist daher nur eingeschränkt möglich und sinnvoll. Dennoch sollte in ausgewählten Fällen eines supra-refraktären SE eine milde Hypothermie in Ergänzung zur Anästhesie in Erwägung gezogen werden. Derzeit wird in Frankreich die Wirksamkeit einer standardisierten pharmakologischen SE-Therapie im Vergleich zu einer zusätzlichen milden Hypothermie (32-34°) im Rahmen einer multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Studie untersucht (Legriel *et al.*, 2016). Die ersten Ergebnisse sind voraussichtlich im 1. Quartal 2017 verfügbar.

Der Prozess der Epileptogenese ist multifaktoriell und bislang nicht ausreichend verstanden, um einen gezielten (pharmakologischen) Einfluss auf deren Verlauf zu nehmen. Die Annahme, dass der multifaktorielle Einfluss der Hypothermie auf das zentrale Nervensystem einen antiepileptogenen Effekt haben könnte, bestätigte sich bisher, mit einer Ausnahme (D'Ambrosio *et al.*, 2013), nicht. Der therapeutische Fokus der Hypothermie liegt auf einer möglichst maximalen Begrenzung der zerebralen Schädigung, deren Ausmaß jedoch auch mit der Inzidenz der späteren

Epilepsie korreliert.

Die Ursache der überraschend hohen Prävalenz einer intrathekalen Immunglobulinsynthese bei Patienten mit kryptogenen fokalen Epilepsien bleibt zunächst spekulativ (Kowski *et al.*, 2014). Sie könnte Ausdruck einer bisher nicht identifizierten ZNS-Infektion sein, auf einen autoimmunologischen Prozess im ZNS hinweisen oder lediglich ein Epiphänomen sein, das Folge und nicht Ursache epileptischer Anfälle ist.

Empfehlenswert erscheint jedoch bei kryptogenen fokalen Epilepsien und isoliert unprovokierten Anfällen eine Liquoruntersuchung (Routineparameter inklusiver Reiber-Schema und %-Immunglobulinsynthese) durchzuführen, ergänzt um eine Testung auf spezifische antineuronale Antikörper. Hieraus ergibt sich bisher nicht notwendigerweise eine Behandlungsindikation. In Abhängigkeit des Autoantikörper-Befundes sollte die Diagnostik entsprechend erweitert werden. Im Falle einer unspezifischen intrathekalen Immunglobulinsynthese sollte im kürzeren Intervall eine zerebrale Bildgebung (vorzugsweise eine Kernspintomographie) zur Verlaufskontrolle erfolgen.

Im Rahmen einer prospektiven Studie werden aktuell Patienten an der Charité mit einer kryptogenen fokalen Epilepsie und isoliert unprovokierten Anfällen systematisch auf eine intrathekale Immunglobulinsynthese und auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen neuronale Oberflächenantigene / intrazelluläre Antigene untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie sind für das 4. Quartal 2017 zu erwarten.

## 4. Zusammenfassung

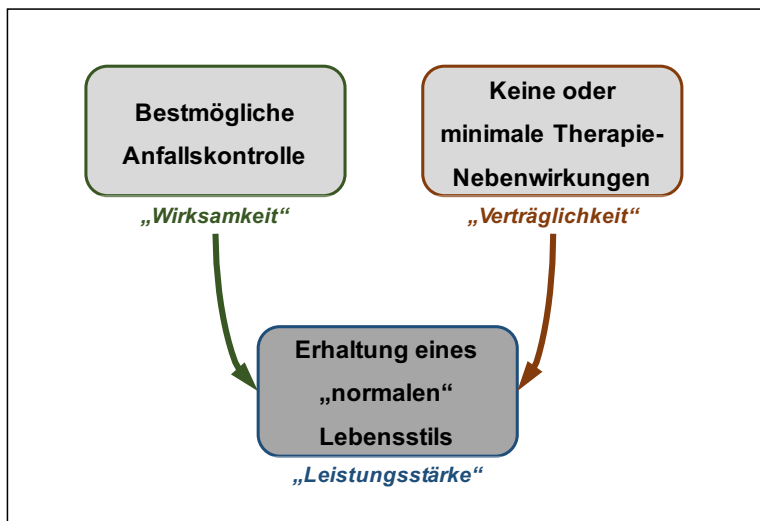
Die Behandlung der Epilepsien besteht aus einer möglichst individualisierten pharmakologischen ictalen Prophylaxe mit dem Ziel, die „normale“ Lebensqualität zu erhalten (Abbildung 4). Die Auswahl des Antiepileptikums basiert auf verschiedenen Aspekten wie Epilepsiesyndrom, Geschlecht, Altersabschnitt, Begleiterkrankungen sowie der weiteren Medikation, und in vielen Ländern auch auf den Therapiekosten, die je nach Patient unterschiedlich gewichtet werden.

Da sich hinter den Epilepsien heterogene Ätiologien verbergen, ist die Entwicklung eines Antiepileptikums, mit dem alle Patienten ohne Nebenwirkungen anfallsfrei sind, eine Utopie.

Die modernen - im Vergleich zu den alten - Antiepileptika haben deutlich weniger pharmakodynamische und -kinetische Interaktionen. Es ist aber auch bei modernen Antiepileptika wichtig, potenzielle Nebenwirkungen rasch zu erkennen, um die grundsätzlich vorhandene Therapieadhärenz der Patientinnen und Patienten nicht zu gefährden. Wir konnten erstmalig zeigen, dass es unabhängig von den typischen Kofaktoren Substanz-spezifische Nebenwirkungen in der Monotherapie von den vier häufigsten in unserer Hochschulambulanz verwendeten Substanzen (Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam und Valproat) gibt.

Die Wirksamkeit der Antiepileptika hingegen ist seit der Beobachtung des antiiktalen Effekts von Kaliumbromid im Jahre 1857 und der Einführung von Phenobarbital (1912) sowie Phenytoin (1937) nahezu unverändert, daher liegt auch seit knapp 160 Jahren der Anteil Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie relativ stabil um 30%.

Abbildung 4 – Eigenschaften eines ideales Antiepileptikums



Wie andere Arbeitsgruppen auch verfolgen wir daher einen anderen Therapieansatz mit dem Ziel, potenzielle Ursache der Epilepsie/Epileptogenese zu identifizieren, um kausale

Behandlungsstrategien zu entwickeln. Die Forschung über Auto-Antikörper bedingte Enzephalitiden ist ein prosperierendes Feld in der Neurologie. Nicht immer gibt es einen so deutlichen Bezug zwischen klinischem Erkrankungsbild und identifizierbarem Auto-Antikörper, wie beispielsweise bei der LGI-1-Antikörper-Enzephalitis mit den typischen, wenn nicht sogar pathognomonischen brachiofazialen dystonen Anfällen oder wie bei dem meist relativ typischen klinischen Verlauf einer NMDA-Antikörper-Enzephalitis.

Wir konnten eine hohe Prävalenz von autochthoner Immunglobulinsynthese bei Patienten mit kryptogenen fokalen Epilepsie nachweisen. Aktuell lässt sich daraus noch keine konkrete klinische Konsequenz ableiten, da derzeit der pathophysiologische Mechanismus nicht geklärt ist. Möglicherweise eröffnet sich hier jedoch in den kommenden Jahren ein neues Feld in Hinblick auf Therapieansätze. Es ist davon auszugehen, dass autoimmunologische Phänomene auch während der Epileptogenese eine bedeutende Rolle spielen. Zukünftig können sicherlich die vielen, noch offenen Fragen zur Entstehung bei einem Teil der Epilepsien geklärt werden.

Ein weiterer, die Epileptogenese modifizierender, Ansatz könnte die therapeutische Hypothermie darstellen. Sie kommt bereits bei Patienten nach kardiopulmonaler



Reanimation zum Einsatz, allerdings mit dem Ziel, eine posthypoxische Enzephalopathie zu verhindern beziehungsweise deren Ausmaß zu reduzieren.

Wir konnten im Tierversuch einen Anti-SE-Effekt der Hypothermie nachweisen, und es gibt bereits Strategien zur Zusatzbehandlung des (supra-) refraktären Status epilepticus bei Menschen. Ein antiepileptogenen Effekt hingegen konnte bisher nach zerebralen Läsionen tierexperimentell nicht belegt werden (mit einer speziellen Ausnahme, siehe D'Ambrosio *et al.*, 2013).

Von den 30% Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie werden maximal 25-50% epilepsiechirurgisch mit Erfolg behandelt (Wiebe *et al.*, 2001). Schätzungsweise knapp 100.000 Patienten mit Epilepsie in Deutschland sind demzufolge ohne geeignete Therapie. Die neurostimulatorischen Verfahren (Vagusnerv- und Tiefe Hirnstimulation) bieten hier palliative Therapieoptionen, die bei und mit jedem Patienten diskutiert werden sollten. Die Identifizierung individuell geeigneter Stimulationsorte und optimaler Stimulationsparameter ist derzeit Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen.

Die klinische und experimentelle Epileptologie gehört zu den prosperierenden Zweigen der Neurowissenschaften. In den kommenden Jahren erwarten wir relevante neue Erkenntnisse, beginnend beim Verständnis der Prozesse der Epileptogenese, über Möglichkeiten der automatisierten Anfallsdetektion bis hin zur Entwicklung individualisierter Therapiestrategien.

## 5. Literaturangaben

Andrew T, Milinis K, Baker G, Wieshmann U. Self reported adverse effects of mono and polytherapy for epilepsy. *Seizure* 2012; 21(8): 610-3.

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.

Bakpa OD, Reuber M, Irani SR. Antibody-associated epilepsies: Clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions. *Seizure* 2016; 41: 26-41.

Brandt C, Rankovic V, Tollner K, Klee R, Broer S, Loscher W. Refinement of a model of acquired epilepsy for identification and validation of biomarkers of epileptogenesis in rats. *Epilepsy Behav* 2016; 61: 120-31.

Brodie KM, Henderson BR. Differential modulation of BRCA1 and BARD1 nuclear localisation and foci assembly by DNA damage. *Cell Signal* 2010; 22(2): 291-302.

Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, *et al.* Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51(5): 797-804.

Carreno M, Donaire A, Falip M, Maestro I, Fernandez S, Nagel AG, *et al.* Validation of the Spanish version of the Liverpool Adverse Events Profile in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 15(2): 154-9.

Collins KL, Lehmann EM, Patil PG. Deep brain stimulation for movement disorders. *Neurobiol Dis* 2010; 38(3): 338-45.

D'Ambrosio R, Eastman CL, Darvas F, Fender JS, Verley DR, Farin FM, *et al.* Mild passive focal cooling prevents epileptic seizures after head injury in rats. *Ann Neurol* 2013; 73(2): 199-209.

Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, *et al.* Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; 7(12): 1091-8.

Deransart C, Riban V, Le B, Marescaux C, Depaulis A. Dopamine in the striatum modulates seizures in a genetic model of absence epilepsy in the rat. *Neuroscience* 2000; 100(2): 335-44.

Elger CE. Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. In: Diener H-C, Weimar C, editors. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Stuttgart: Thieme Verlag; 2012.

Ferlisi M, Shorvon S. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012; 135(Pt 8): 2314-28.

Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, *et al.* Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51(5): 899-908.

Gilliam F, Carter J, Vahle V. Tolerability of antiseizure medications: implications for health outcomes. *Neurology* 2004; 63(10 Suppl 4): S9-S12.

Glover GW, Thomas RM, Vamvakas G, Al-Subaie N, Cranshaw J, Walden A, *et al.* Intravascular versus surface cooling for targeted temperature management after out-

of-hospital cardiac arrest - an analysis of the TTM trial data. *Crit Care* 2016; 20(1): 381.

Gollwitzer S, Kostev K, Hagge M, Lang J, Graf W, Hamer HM. Nonadherence to antiepileptic drugs in Germany: A retrospective, population-based study. *Neurology* 2016; 87(5): 466-72.

Hariz M, Blomstedt P, Zrinzo L. Future of brain stimulation: new targets, new indications, new technology. *Mov Disord* 2013; 28(13): 1784-92.

Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology* 2007; 68(5): 326-37.

Hoftberger R. Neuroimmunology: an expanding frontier in autoimmunity. *Front Immunol* 2015; 6: 206.

Holtkamp M, Matzen J, van Landeghem F, Buchheim K, Meierkord H. Transient loss of inhibition precedes spontaneous seizures after experimental status epilepticus. *Neurobiol Dis* 2005a; 19(1-2): 162-70.

Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Masuhr F, Schielke E, Meierkord H. A "malignant" variant of status epilepticus. *Arch Neurol* 2005b; 62(9): 1428-31.

Irani SR, Mitchell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, *et al.* Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69(5): 892-900.

Kahane P, Depaulis A. Deep brain stimulation in epilepsy: what is next? *Curr Opin Neurol* 2010; 23(2): 177-82.

Klee R, Tollner K, Rankovic V, Romermann K, Schidlitzki A, Bankstahl M, *et al.* Network pharmacology for antiepileptogenesis: Tolerability of multitargeted drug combinations in nonepileptic vs. post-status epilepticus mice. *Epilepsy Res* 2015; 118: 34-48.

Kowski AB, Kanaan H, Schmitt FC, Holtkamp M. Deep hypothermia terminates status epilepticus--an experimental study. *Brain Res* 2012; 1446: 119-26.

Kowski AB, Volz MS, Holtkamp M, Pruss H. High frequency of intrathecal immunoglobulin synthesis in epilepsy so far classified cryptogenic. *Eur J Neurol* 2014; 21(3): 395-401.

Kuzmanova R, Stefanova I, Velcheva I, Stambolieva K. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the Bulgarian version of the Liverpool Adverse Event Profile. *Epilepsy Behav* 2014; 39: 88-91.

Legriel S, Pico F, Tran-Dinh YR, Lemiale V, Bedos JP, Resche-Rigon M, *et al.* Neuroprotective effect of therapeutic hypothermia versus standard care alone after convulsive status epilepticus: protocol of the multicentre randomised controlled trial HYBERNATUS. *Ann Intensive Care* 2016; 6(1): 54.

Loscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2011; 20(5): 359-68.

Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40(1): 120-2.

Martins HH, Alonso NB, Vidal-Dourado M, Carbonel TD, de Araujo Filho GM, Caboclo LO, *et al.* Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic

partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese-Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. *Epilepsy Behav* 2011; 22(3): 511-7.

Mazarati A, Bragin A, Baldwin R, Shin D, Wilson C, Sankar R, *et al.* Epileptogenesis after self-sustaining status epilepticus. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 5: 74-80.

Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY, Tomson T. Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2003; 44(4): 575-81.

Pereira de Vasconcelos A, Mazarati AM, Wasterlain CG, Nehlig A. Self-sustaining status epilepticus after a brief electrical stimulation of the perforant path: a 2-deoxyglucose study. *Brain Res* 1999; 838(1-2): 110-8.

Perucca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009; 72(14): 1223-9.

Perucca P, Jacoby A, Marson AG, Baker GA, Lane S, Benn EK, *et al.* Adverse antiepileptic drug effects in new-onset seizures: a case-control study. *Neurology* 2011; 76(3): 273-9.

Putnam TJ, Merritt HH. Experimental Determination of the Anticonvulsant Properties of Some Phenyl Derivatives. *Science* 1937; 85(2213): 525-6.

Riban V, Pereira de Vasconcelos A, Pham-Le BT, Ferrandon A, Marescaux C, Nehlig A, *et al.* Modifications of local cerebral glucose utilization in thalamic structures following injection of a dopaminergic agonist in the nucleus accumbens--involvement in antiepileptic effects? *Exp Neurol* 2004; 188(2): 452-60.

Santamarina E, Gonzalez M, Toledo M, Sueiras M, Guzman L, Rodriguez N, *et al.* Prognosis of status epilepticus (SE): Relationship between SE duration and subsequent development of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 49: 138-40.

Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, Kosel M, Brodesser D, Axmacher N, *et al.* Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(2): 368-77.

Schmitt FC, Buchheim K, Meierkord H, Holtkamp M. Anticonvulsant properties of hypothermia in experimental status epilepticus. *Neurobiol Dis* 2006; 23(3): 689-96.

Sillanpaa M, Camfield P, Camfield C, Haataja L, Aromaa M, Helenius H, *et al.* Incidence of febrile seizures in Finland: prospective population-based study. *Pediatr Neurol* 2008; 38(6): 391-4.

Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, Treuer H, Herholz K, Klein JC, *et al.* The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat* 2003; 26(4): 293-9.

Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia* 2009; 50 Suppl 2: 10-3.

Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, *et al.* A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10): 1515-23.

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness, Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study G. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345(5): 311-8.

Zhang XW, Xie JF, Chen JX, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, *et al.* The effect of mild induced hypothermia on outcomes of patients after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Crit Care* 2015; 19: 417.



## 6. Danksagung

Ich danke Herrn Dipl. med. E. Neumann (Praktischer Arzt in Ludwigsfelde), der mich in den bewegten Jahren meiner Jugend auf die Idee brachte, Medizin zu studieren.

Prof. R. Veh und den Dres. T. Weiss und G. Laube danke ich für die Unterstützung und Begleitung in den ersten Jahren meiner wissenschaftlichen Arbeit, die im 2. vorklinischen Semester am Institut für Integrative Neuroanatomie an der Charité begann.

Herrn Prof. M. Endres, Direktor der Klinik für Neurologie, danke ich für das wissenschaftsfördernde und –freundliche Klima an seiner Klinik und Herrn Prof. C. Ploner, Stellvertretender Klinikdirektor (CVK) dafür, dass er meine klinische Ausbildung bis hin zum Facharzt für Neurologie und darüber hinaus ermöglicht und gefördert hat.

Mein besonderer Dank gilt Prof. M. Holtkamp für die zurückliegenden vielen (*und hoffentlich noch zahlreichen kommenden*) Jahre der fruchtbaren Zusammenarbeit, konstruktiven Auseinandersetzung und Förderung. Ich danke allen aktiven und ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe „Klinische und Experimentelle Epileptologie“ an der Charité. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle, dass meine Habilitation nicht ohne den klinischen, wissenschaftlichen und moralischen Beistand der Dres. V. Gaus und F. Weissinger zustande gekommen wäre.

Den Initiatoren und Sponsoren des nun seit einigen Jahren an der Charité erfolgreichen Clinical-Scientist Programms (*ich hatte die Möglichkeit, zu der ersten Gruppe des damals noch als „Friedrich Luft Clinical-Scientist“ bezeichneten Pilot-Programms zu gehören*), danke ich für die mehrjährige finanzielle Unterstützung, ohne die ich keine realistische Chance auf die Fortsetzung meiner wissenschaftlichen Karriere gehabt hätte.

Meiner Lebenspartnerin S. Warmbier, meinen Eltern, meinen Freunden und meinen vierbeinigen Begleitern (*Husky Luna<sup>‡</sup>*, *Karabash Timmy*, *Husky Yuki* und *Mischling Marla*) danke ich für Eure Geduld und die Nachsicht für die vielen Stunden, die ich nicht in Eurem Kreise, sondern im Labor, der Klinik oder am Rechner mit Datenbanken, Statistiken oder dem Erstellen von Manuskripten verbracht habe – „leider“ wird sich das wohl auch nie so wirklich ändern...

## 7. Eidesstattliche Erklärung

*Eidesstattliche Erklärung gemäß §4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité –  
Universitätsmedizin Berlin*

Hiermit erkläre ich, Dr. med. Alexander B. Kowski, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen/Wissenschaftlern und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

..... Datum, Unterschrift