

**Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen  
eingereicht von Prof. Dr. med. Stefan Andreas**

---

**REDUZIERTER VARIABILITÄT DER HERZFREQUENZ BEI PATIENTEN MIT EPILEPSIE  
BZW. UNTER ANTIKONVULSIVER MEDIKATION**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Eugen David Minkov

aus

Moskau/Russland

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Andreas

II. Berichterstatter/in: Priv.-Doz. Dr. med. C.G. Bachmann

Tag der mündlichen Prüfung: 04. September 2013

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Grundlagen zu zerebralen Anfällen .....	1
1.2 Plötzlicher Tod von Epilepsie-Patienten .....	3
1.3 Klassifikation und Therapie kardialer Arrhythmien .....	6
1.3.1 Arrhythmieformen.....	6
1.3.2 Einteilung der Antiarrhythmika .....	8
1.3.3 Unerwünschte Wirkungen der Klasse-I- und -III-Antiarrhythmika.....	10
1.4 Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability, HRV).....	11
1.4.1 HRV als prognostischer Marker .....	13
1.4.2 HRV bei Epilepsie .....	14
1.5 Fragestellung .....	16
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>18</b>
2.1 Patienten.....	18
2.2 Methoden .....	19
2.3 Statistische Auswertung .....	20
<b>3 ERGEBNISSE .....</b>	<b>21</b>
3.1 Grundlegende Daten der Studiengruppen.....	21
3.2 Parameter des Langzeit-EKG .....	23
3.3 Einflüsse auf die Parameter des Langzeit-EKG .....	28
3.3.1 Medikation mit Antikonvulsiva.....	28
3.3.2 Geschlecht und Alter der Patienten .....	32
3.3.3 Multifaktorielle Betrachtung .....	35
3.4 Einfluss des Wirkstoffspiegels auf die Ergebnisse des Langzeit-EKGs .....	38
3.5 Zusammenfassende Bewertung .....	39
<b>4 DISKUSSION.....</b>	<b>41</b>
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>50</b>
<b>6 ANHANG .....</b>	<b>51</b>
6.1 Einwilligungserklärung.....	51
6.2 Tabellarium .....	52

6.3 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen .....	53
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>55</b>

# 1 Einleitung und Problemstellung

## 1.1 Grundlagen zu zerebralen Anfällen

Epilepsien sind häufige Krankheiten. In Deutschland gibt es rund 400.000 Anfalls Kranke (0,5 %; Poeck und Hacke 2006). Bei etwa 10 % aller Menschen besteht eine erhöhte Krampfbereitschaft, die sich z. B. in EEG-Veränderungen oder in einer abnorm leichten Ansprechbarkeit auf zentrale Krampfgifte äußert. Vermutlich 5 % aller Menschen erleiden einmal im Leben einen epileptischen Gelegenheitsanfall. Weltweit leiden wenigstens 1 % aller Menschen an wiederholten epileptischen Anfällen (Poeck und Hacke 2006).

Laut einer gekürzten Nomenklatur der „Internationalen Liga gegen Epilepsie“ (1989) unterscheidet man fokale Epilepsien und Syndrome; generalisierte Epilepsien und Syndrome; unklassifizierbare Epilepsien und spezielle Syndrome (Tabelle 1 in Poeck und Hacke 2006, S.358). Fokale Anfälle zeigen klinisch oder im EEG einen Beginn in umschriebenen Hirnregionen, bei generalisierten Anfällen sind von Beginn an beide Hirnhälften betroffen.

Fokale Anfälle gehen von einem begrenzten Neuronensystem innerhalb einer Hemisphäre aus. Für die internationale Klassifikation ist der Bewusstseinszustand während des Anfalls das Kriterium zur Einteilung fokaler Anfälle. Bleibt das Bewusstsein während des Anfalls unbeeinträchtigt, spricht man von einfach-fokalen Anfällen, bei Beeinträchtigung des Bewusstseins von komplex-fokalen Anfällen. Fokale Anfälle können auf den ursprünglich epileptogenen Fokus begrenzt bleiben oder das ganze Gehirn tendieren. Man spricht dann von primär-fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisierung.

Bei primär generalisierten Anfällen sind bereits zu Beginn beide Hemisphären in das epileptische Geschehen involviert. Das belegt das ictale EEG, das eine ausgedehnte Beteiligung großer Neuronenverbände beider Hemisphären anzeigt, sofern es nicht z. B. durch Muskelartefakte überlagert ist. Eine Störung des Bewusstseins ist häufig, aber nicht obli-

gat. Insgesamt sind die generalisierten Anfälle eine sehr inhomogene Gruppe (Tettenborn und Bredel-Geissler 2006).

Die medikamentöse Therapie mit Antikonvulsiva steht ganz im Vordergrund der Anfallsbehandlung und Anfallsprophylaxe. Abgesehen von der symptomatischen Epilepsie kommen chirurgische Therapiemaßnahmen nur bei Pharmakotherapie-refraktären Patienten in Frage (Jobst 2009; Kwan und Sperling 2009). Intra- und extrakraniale Therapiesysteme als Alternative zur systemischen Medikamententherapie haben zwar prinzipbedingt bestechende Vorteile, stehen aber heute für die klinische Routine noch nicht flächendeckend zur Verfügung (Schachter et al. 2009).

Für eine konservative Therapie der Epilepsie steht eine große Reihe von antiepileptischen Medikamenten zur Verfügung (Tabellen 2 und 3 in Poeck und Hacke 2006, S. 373, 374). Man unterscheidet zwei Haupt-Wirkstoffgruppen:

- „Klassische Antiepileptika“, zu dieser Gruppe gehören Carbamazepin (CBZ), Valproinsäure (VPA), Phenytoin bzw. Diphenylhydantoin (DPH), Phenobarbital (PHB), Ethosuximid (ETX) und Benzodiazepine;
- neuere antikonvulsive Medikamente, dazu gehören Lamotrigin (LTG), Topiramamat (TOP), Felbammat (FBM), Gabapentin (GBP), Oxcarbazepin (OCZ), Levetiracetam (LEV), Pregabalin (PGA), und Tiagabin (TGB).

Zwei weitere wichtige Indikationen für eine Therapie mit Antikonvulsiva sind chronische Schmerzsyndrome, vor allem neuropathische Schmerzen (z. B. Pappagallo 2003; Aurilio et al. 2008; Bermejo und Anciones 2009; O'Connor und Dworkin 2009; Santiago-Figueroa und Kuffler 2009) sowie psychische Erkrankungen wie Depressionen (z. B. Ketter et al. 2008; Malhi et al. 2009; Vigo und Baldessarini 2009) und Psychosen (z. B. Wahlbeck et al. 2000, 2009; Premkumar und Pick 2006; Goff et al. 2007; Essali et al. 2009; Tiihonen et al. 2009). Beide Modalitäten sind in den letzten Jahren zunehmend in Studien und auch im klinischen Alltag angewendet worden, so dass potenzielle Nebenwirkungen antiepileptischer Drogen auch außerhalb der Epilepsiebehandlung an Bedeutung zunehmen und dies in Zukunft noch mehr tun werden.

## 1.2 Plötzlicher Tod von Epilepsie-Patienten

Insgesamt ist die Mortalität bei Epilepsie-Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung um das 2- bis 3-Fache erhöht (Johnston und Smith 2007; Scorza et al. 2008). Diese erhöhte Mortalität von Menschen mit Epilepsien ist zum überwiegenden Teil auf unnatürliche Todesursachen zurückzuführen: Unter diesen ist das Ertrinken die mit Abstand häufigste Ursache (Nei und Bagla 2007; Beghi 2009); zudem findet sich bei Epilepsie-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine deutlich erhöhte Suizidrate (Jones et al. 2003; Tettenborn und Bredel-Geissler 2006; Christensen et al. 2007). Während die kausale Verbindung zum Anfallsgeschehen beim Ertrinken offensichtlich ist, wird bezüglich der höheren Suizidrate – ähnlich wie beim SUDEP (s. u.) – durchaus kontrovers diskutiert, ob sie Folge des Grundleidens oder der Medikation, hier in Form psychotroper Effekte, ist (Kalinin 2007).

Etwa 10-20 % aller Todesfälle bei Epilepsie-Patienten erfolgen plötzlich und unerwartet und haben keine fassbare äußere Ursache. Dieses Phänomen ist zwar bis heute ätiopathogenetisch nur sehr unvollständig verstanden, und es ist vorläufig unklar, ob es überhaupt als eigene Entität anzusehen ist (Nashef und Ryvlin 2009; Lathers 2009); dessen ungeachtet etablierte sich dafür der Krankheitsbegriff „plötzlicher Tod von Epilepsie-Patienten“ (englisch „**S**udden **U**nexpected **D**eath in **E**pilepsy **P**atients“, SUDEP). Unter SUDEP versteht man plötzliche unerwartete Todesfälle bei Patienten mit Epilepsie, die nicht durch Trauma oder Ertrinken bedingt sind, nicht im Zusammenhang mit einem *Status epilepticus* stehen und bei denen die Obduktion keine Hinweise auf eine toxikologische oder anatomisch-pathologische Todesursache ergibt (Nashef 1997).

Ein plötzlicher Tod unklarer Ursache kommt bei Epilepsie-Patienten öfter vor als in der Population; es wird eine um das bis zu 40-Fache höhere Inzidenz geschätzt (Annegers und Coan 1999). In Studien an großen Patientenkollektiven wird die Inzidenz insgesamt auf 1-1,5 pro 1000 Patientenjahre geschätzt (Vlooswijk et al. 2007); sie variiert dabei zwischen etwa 1 (neu diagnostizierte Epilepsie) und 10 (Kandidaten für eine chirurgische Behandlung) pro 1000 Patientenjahre (Shorvon 1997; Tomson et al. 2008). Nach Shorvon (1997) liegt die jährliche Inzidenz an plötzlichen unerwarteten Todesfällen bei Epilepsie-Patienten bei 1:500 – 1:1000, abhängig im Wesentlichen von Art und Schweregrad der Epilepsie. Bei idiopathischen Epilepsien ist das Risiko eines unerwarteten plötz-

lichen Todes mit weniger als 1:1000 vergleichsweise gering, während es für therapieresistente schwere Epilepsien mit 1:200 – 1:100 deutlich höher liegt (Shorvon 1997; Tomson et al. 2008). Das relative SUDEP-Risiko ist bei jüngeren Epilepsie-Patienten zwischen dem 20. und 45. Lebensjahr besonders hoch und gleicht sich mit zunehmendem Alter an das allgemeine Risiko eines plötzlichen unerwarteten Todesfalles an (Tettenborn 2006).

Trotzdem darf nicht übersehen werden, dass der SUDEP auch in der Population von Patienten mit Epilepsie ein insgesamt eher seltenes Ereignis ist.

Die Literatur zu den Risikofaktoren für einen SUDEP ist außerordentlich umfangreich. Weitgehend einhellig werden folgende Kriterien als risikoerhöhend angesehen (z. B. Téllez-Zenteno et al. 2005; Tomson et al. 2008; Asadi-Pooya und Sperling 2009; So et al. 2009; Surges et al. 2009b):

- Männliches Geschlecht;
- schwere Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen;
- hohe Anfallsfrequenz;
- Kombinationstherapie mit mehreren antikonvulsiven Wirkstoffen und/oder bestimmte Wirkstoffe;
- mentale Retardierung;
- psychiatrische Komorbidität mit psychotroper Begleitmedikation.

Es gibt allerdings auch Studien, in denen einige oder alle dieser Zusammenhänge verneint werden (z. B. Vlooswijk et al. 2007), die Risikofaktoren können also nicht als evidenzbasiert abgesichert angesehen werden.

Ebenso wie bezüglich der Risikofaktoren herrscht auch bezüglich der unmittelbaren Ursache(n) des SUDEP momentan noch weitgehende Unklarheit (Lathers 2009).



Als Ursache bzw. Auslöser werden dabei verschiedene pathophysiologische Mechanismen diskutiert. Möglicherweise spielt eine zentrale Atemdepression während eines Anfalles oder unmittelbar danach eine wesentliche Rolle (Tettenborn 2006). Diskutiert werden auch kardiale Tachy- und Bradyarrhythmien infolge einer paroxysmalen autonomen Dysfunktion und neurogenes Lungenödem (Brown 1993; Nashef et al. 1996; Nei et al. 2004; Leung et al. 2006). Wenn man kardiale Ursachen unterstellt, dann ist neben der iktalen vegetativen Hypertonie auch die postiktale Hypotonie als Ursache zu diskutieren (Schuele 2009).

Oft findet man bei plötzlich verstorbenen Epilepsie-Patienten *post mortem* niedrige oder nicht messbare Blutspiegel von Antikonvulsiva (Quint et al. 1990; Tomson et al. 1994; Williams et al. 2006; Hughes 2009). Viele Arbeitsgruppen gehen von fatalen ventrikulären Arrhythmien als einer unmittelbaren Todesursache aus (Kennebäck et al. 1997; Nei et al. 2004).

Während die Arrhythmien nur eine von mehreren diskutierten Todesursachen darstellen, ist darüber hinaus unklar, ob die im Endeffekt fatalen Rhythmusstörungen durch

1. den Anfall (oder die Anfallskrankheit) selbst oder
2. eine durch die antiepileptische Medikation bedingte erhöhte Vulnerabilität der kardialen Reizgenerierung und -leitung gegenüber anfallsbedingten vegetativen Einflüssen

verursacht werden. Selbst wenn der SUDEP unter Fremdbeobachtung eintritt, ist eine Differenzierung dieser drei Mechanismen nicht zuverlässig möglich, so dass die Erarbeitung entsprechender Erkenntnisse nur mittelbar, d. h. durch Vergleich von Patientengruppen, die nur einem der putativen Risiken „Anfallsleiden“ und „Medikation“ unterliegen, erfolgen kann.

Unklar ist in diesem Zusammenhang – unter anderem – eine mögliche Rolle von Antikonvulsiva. Manche antiepileptischen Medikamente wie z. B. Gabapentin (und Pregabalin, ein verwandtes Präparat, das in der Therapie von neuropathischen Schmerzen eingesetzt wird) sind aus pharmakologischer Sicht Modulatoren der Calcium-Kanäle (Baron 2006). Carbamazepin (CBZ) und Lamotrigin (LTG) sowie Phenytoin (PHT) blockieren

Natrium-Kanäle und haben einen membranstabilisierenden Effekt im zentralen Nervensystem (Willow und Catterall 1982) sowie im Herzen (Steiner et al. 1970; Corday et al. 1971; Singh und Hauswirth 1974; Baron 2006) und sind somit mit den Antiarrhythmika der Klasse I nach Vaughan Williams (1970) verwandt. Carbamazepin kann Bradyarrhythmien induzieren. Diese Nebenwirkung hat schon zu einer Diskussion über damit verbundene Risiken geführt (Kasarskis et al. 1992; Kennebäck et al. 1992). Phenytoin gehört aus kardiologischer Sicht zu den Antiarrhythmika (Steiner et al. 1970), nämlich in die Subgruppe IB und wird immer noch bei Digitalis-induzierten Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Das Lidocain-Derivat Mexiletin, ebenso Klasse-I-Antiarrhythmikum, wurde ursprünglich als Antiepileptikum eingeführt (Lüderitz 1998).

### **1.3 Klassifikation und Therapie kardialer Arrhythmien**

#### **1.3.1 Arrhythmieformen**

Grundsätzlich unterscheidet man aus klinischer Sicht bradykarde und tachykarde Rhythmusstörungen. Die Therapiebedürftigkeit und das konkrete Vorgehen ergeben sich aus der hämodynamischen (Rest-)Kompetenz, dem Risiko akuter Exazerbationen und der Grundkrankheit, die zur Rhythmusstörung geführt hat und die außerordentlich variabel sein kann (Lüderitz 1998; Barnes und Hollands 2010; Trappe 2010):

#### **1. Bradykarde Rhythmusstörungen**

- Pathologische Sinusbradykardie: Atropin, Orciprenalin, elektrischer Schrittmacher

- Absolute Bradyarrhythmie, AV-Blockbilder, Karotissinussyndrom, Sinusknotensyndrom (Bradykardie-Tachykardie-Syndrom): elektrischer Schrittmacher.

## 2. Tachykarde Rhythmusstörungen

- Sinustachykardie:  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker, Sedativa, Herzglykoside
- Supraventrikuläre Tachykardie: Sedativa, Vagusreiz, Verapamil, Adenosin,  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker bzw. Sotalol, Herzglykoside, Chinidin, Disopyramid, Ajmalin/Prajmalin, Propafenon, Elektrotherapie, Katheterablation, ggf. chirurgische Maßnahmen
- Supraventrikuläre Extrasystolie:  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker, Verapamil, Propafenon, Chinidin, Disopyramid, Flecainid, Prajmalin
- Vorhofflattern/-flimmern: Herzglykoside, Verapamil,  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker, Chinidin, Disopyramid, Flecainid, Propafenon, Elektrotherapie, Katheterablation, atriale Defibrillation, implantierbarer Atrioverter
- Ventrikuläre Extrasystolie: Lidocain, Mexiletin,  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker bzw. Sotalol, Tocainid, Propafenon, Chinidin, Flecainid, Aprindin, Amiodaron, Ajmalin/Prajmalin
- Kammertachykardie: Akut Lidocain, Ajmalin; Dauertherapie Sotalol, Mexiletin, Amiodaron, Propafenon, Flecainid, Disopyramid, Tocainid, Aprindin; bei Therapieresistenz Elektrotherapie, Katheterablation, ggf. chirurgische Maßnahmen
- Kammerflattern/-flimmern: Defibrillation bzw. implantierbare Kardioverter.

### 1.3.2 Einteilung der Antiarrhythmika

Nach dem Wirkprinzip werden die Antiarrhythmika in 4 Klassen eingeteilt (Lüderitz 1998; Kamath und Mittal 2008 [in der Übersicht sind Substanzen, die auch oder primär als Antiepileptika eingesetzt werden, **fett** gedruckt]):

I. Direkter Membraneffekt (Abnahme der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit (Phase 0), Reduktion des  $\text{Na}^+$ -Einstroms, Depression der diastolischen Depolarisation

IA. Verlängerung des Aktionspotentials: Chinidin, Procainamid, Ajmalin/Prajmalin, Disopyramid, Spartein

**IB.** Verkürzung des Aktionspotentials: Lidocain, **Mexiletin**, Tocainid, **Phenytoin**

IC. Kein Einfluss auf Dauer des Aktionspotentials: Flecainid, Propafenon, Aprindin, Encainid

II. Sympatholyse:  $\beta$ -Rezeptoren-Blocker

III. Zunahme der Repolarisationsphase, Reduktion des  $\text{K}^+$ -Ausstroms: Amiodaron, Sotalol

IV.  $\text{Ca}^{++}$ -Antagonismus: Verapamil, Gallopamil, Diltiazem.

Die Klasse I, zu der man auch zwei Antikonvulsiva zählt (Phenytoin und Mexiletin) und mit der das Carbamazepin und das Lamotrigin aus pharmakokinetischer Sicht verwandt sind, umfasst antiarrhythmische Substanzen, die eine spezifische Hemmwirkung auf den raschen Natriumeinstrom besitzen. Die durch diese Substanzen bedingte Verminderung der maximalen Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials als Parameter der Erregungsleitungsgeschwindigkeit, der diastolischen Depolarisation und der Verlängerung der Refraktärzeit lassen eine Frequenzabnahme und eine Suppression ektopischer Foci erwarten, da die heterotopen Erregungen vermehrt auf refraktäres Gewebe treffen. Auch die Beeinflussung von reentrybedingten Tachykardien ist möglich, wenn man davon aus-

geht, dass diese Medikamente die Refraktärperiode in größerem Ausmaß beeinflussen als die Erregungsleitungsgeschwindigkeit. Umgekehrt können insbesondere bei höherer Dosierung durch überwiegende Herabsetzung der Erregungsleitung auch Reentryphänomene begünstigt werden.

Ein Charakteristikum der Klasse IB ist die Verstärkung des Kaliumauswärtsstroms mit konsekutiver Verkürzung der Repolarisation und damit der Aktionspotentialdauer, wobei der letztgenannte Parameter stärker beeinflusst wird als die effektive Refraktärperiode. Aus dieser Wirkung ist eine Unterdrückung gekoppelter Extrasystolen und heterotoper Reizbildungen während der gesamten Potentialdauer abzuleiten. Für Phenytoin bzw. Diphenylhydantoin wird darüber hinaus eine zentralnervöse Wirkung diskutiert, die man sich bei der antikonvulsiven Behandlung zunutze macht.

Substanzen der Klasse IC zeigen keine signifikanten Effekte auf die Aktionspotentialdauer.

Die Zusammenhänge zwischen elektrischen und mechanischen Herzwirkungen der Klasse-I-Antiarrhythmika wurden von Honerjäger auf die Natriumkanalblockade der einzelnen Substanzen bezogen. Die Reduktion des intrazellulären Natriums führt zu einer Abnahme der intrazellulären Kalziumkontraktion mit der Konsequenz einer geringeren Aktivierung der kontraktilen Proteine, d. h. einer negativ-inotropen Wirkung (Honerjäger 1983, 1989).

Die Klasse II umfasst Wirkstoffe, die die Katecholaminwirkung auf die Reizbildung und Erregungsleitung hemmen, d. h. die  $\beta$ -Rezeptorenblocker. Diese Substanzgruppe ist gekennzeichnet durch eine spezifische antiadrenerge Wirkung am Myokardzellverband und z. T. eine unspezifische direkte Membranwirkung am Arbeitsmyokard und am spezifischen Reizbildungs- bzw. Erregungsleitungssystem, die qualitativ der Chinidinwirkung vergleichbar ist.

Der Klasse III werden Substanzen zugerechnet, die zu einer Zunahme der Repolarisationsphase führen; dies sind etwa Amiodaron, der  $\beta$ -Rezeptorenblocker Sotalol sowie das Bretylium. Zur Klasse IV schließlich werden die kardiodepressiv wirkenden Antiarrhythmika mit spezifischen Hemmwirkungen auf den langsamen Natrium-Kalzium-Einstrom gezählt. Hierher gehören die sogenannten Kalziumantagonisten Verapamil, Gallopamil und Diltiazem.

### 1.3.3 Unerwünschte Wirkungen der Klasse-I- und -III-Antiarrhythmika

Ein wesentliches Problem der Therapie mit Klasse-I-Antiarrhythmika stellen kardiale und extrakardiale Nebenwirkungen dar. Die potenziellen unerwünschten extrakardialen Wirkungen betreffen zahlreiche Organsysteme wie Zentralnervensystem, Gastrointestinaltrakt, Stoffwechsel, Urogenitaltrakt, Haut, Augen und Knochenmark. Die kardialen Nebenwirkungen wurden in zwei multizentrischen prospektiven Untersuchungen in den 1990er Jahren intensiv untersucht; in diesen Studien (sogenannte CAST [Cardiac Arrhythmia Suppression Trial] und SWORD [Survival With Oral d-Sotalol] Studien [Epstein et al. 1991; Advani und Singh 1995]) wurde unter Behandlung mit den Antiarrhythmika Flecainid und Encainid (CAST I), Moricizin (CAST II) sowie d-Sotalol (SWORD) eine gegenüber der Placebogabe erhöhte Sterblichkeit beobachtet, was zum vorzeitigen Ende der Untersuchungen führte.

Die ursächlichen letalen ventrikulären Arrhythmien wurden in diesem Zusammenhang als Folge einer Arrhythmieverstärkung und negativ inotroper Effekte durch die Klasse-I-Antiarrhythmika aufgefasst; grundsätzlich ist nicht auszuschließen, dass solche Effekte auch bei Behandlung mit anderen Medikamenten dieser Gruppe unter anderer Indikation auftreten.

Zu den „etablierten“ Nebenwirkungen von Phenytoin und Mexiletin zählen solche fatalen Effekte zwar nicht, dennoch sind sie aufgrund der ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften in Erwägung zu ziehen.

## 1.4 **Herzfrequenzvariabilität (heart rate variability, HRV)**

Das Langzeit-EKG, das in der Regel über 24 Stunden mittels eines tragbaren Rekorders abgeleitet und gespeichert wird, stellt eines der wichtigsten Verfahren zur Risikostratifizierung der kardiologischen Patienten dar, v. a. nach einem Herzinfarkt und bei Kardiomyopathien. Bei Ableitung eines LZ-EKGs werden neben einer direkten Detektion von ventrikulären Arrhythmien wie z. B. nichtanhaltenden Kammertachykardien auch Parameter der Herzfrequenzvariabilität (Englisch „heart rate variability“, HRV) bestimmt. Es handelt sich dabei um eine statistische Aufarbeitung von konsekutiven RR-Intervallen bzw. um eine Bestimmung der Regulationsbreite der Herzfrequenz über einen definierten Zeitraum, in der Regel über 24 Stunden. Die HRV lässt eine potenzielle Störung der autonomen Modulation nachweisen, bei der es sich um eine chronische Aktivierung der sympathischen bzw. Verminderung der vagalen Stimulation handelt (Esperer 1992; Stein et al. 1994; Löllgen 1999).

Die Herzfrequenz ist durch die Erfordernisse des Gesamtorganismus in seiner Umwelt einem ständigen Wechsel unterworfen. In lebensgefährlichen und Stresssituationen werden Herzfrequenz, Blutdruck und Kontraktilität des Myokards durch eine kurzzeitige adrenerge sympathische Aktivierung gesteigert, die großen muskulösen Arterien und auch Bronchiolen werden erweitert. Dadurch kann der Organismus schnell reagieren und durch Angriff oder Flucht überleben, somit ist ein kurzzeitig erhöhter Sympathikotonus ein Garant für das Überleben.

Eine chronische Aktivierung der sympathischen bzw. Verminderung der parasympathischen Aktivität ist jedoch nicht nützlich, sondern führt im Gegenteil zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität.

Die Wertigkeit der HRV für die klinische Diagnostik und die Quantifizierung des Risikos kardialer Zwischenfälle wurde zuerst 1965 von Hon und Lee erkannt, die eine Auswirkung des fetalen Stress auf Änderungen der RR-Intervalle identifizieren konnten, bevor die Herzfrequenz selbst eine vegetative Stimulierung erkennen ließ (Hon und Lee 1965).

In den 1970er Jahren wurde im Kontext der aufkommenden Stressforschung in der Arbeitsmedizin versucht, über Änderungen der Herzfrequenzvariabilität das Ausmaß von Arbeitsbelastungen abzuschätzen (Luczak und Laurig 1973; Opmeer 1973; Rohmert et al. 1973). Penaz et al. sowie Sayers richteten in dieser Zeit die Aufmerksamkeit auf die

physiologischen Rhythmen, welche in die RR-Intervalle eingebettet waren (Penaz et al. 1968; Sayers 1973).

Ebenfalls in den 1970er Jahren wurden von Ewing et al. eine Reihe von Bed-Side-Tests entwickelt, mit denen durch kurzzeitige HRV-Messungen eine autonome Neuropathie bei diabetischen Patienten diagnostiziert werden sollte (Ewing et al. 1973, 1985).

Die Assoziation einer höheren Mortalität nach einem Myokardinfarkt und reduzierter HRV wurde zuerst durch Wolf et al. (1978) gezeigt. In weiteren umfangreichen klinischen Studien wurde die Herzfrequenzvariabilität als wichtiger und unabhängiger prognostischer Faktor bezüglich der Letalität nach einem akuten Myokardinfarkt (Almoznino-Sarafian et al. 2009; Buccelletti et al. 2009; Mostarda et al. 2010), bei Kardiomyopathien (Almoznino-Sarafian et al. 2009; Lauer 2009) und bei Diabetes mellitus (Almoznino-Sarafian et al. 2009; Lauer 2009) identifiziert.

Moderne computergestützte LZ-EKG-Geräte verfügen über eine eingebaute Software, die die Herzfrequenz in der zeit- und frequenzabhängigen Analyse auswertet und die Ergebnisse in benutzerdefinierbarer Weise ausgibt bzw. anzeigt. Die zeitabhängige („time domain“-) Analyse beinhaltet als Standardparameter die mittlere Herzfrequenz sowie deren Standardabweichung über den gesamten Aufzeichnungsraum (SDNN). Darüber hinaus können weitere statistische Messwerte wie die Standardabweichung der Mittelwerte aufeinanderfolgender 5-min-Intervalle (SDNN-Index) ermittelt werden. Der Prozentsatz aufeinanderfolgender RR-Intervalle mit Abweichungen über einen bestimmten Grenzwert (PNN 50) oder die Quadratwurzel der Standardabweichung (RMSSD) kennzeichnen schnelle Änderungen der Herzfrequenzvariabilität und sind damit eng mit der parasympathischen Aktivität korreliert (Esperer 1992; Löllgen 1999; Hennersdorf und Strauer 2002).

Im klinischen Alltag wird v. a. die Standardabweichung des Mittelwertes aller RR-Intervalle des Aufzeichnungszeitraumes (SDNN) als Ausdruck einer Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität benutzt. Bei einer Standardabweichung der RR-Intervalle von <100 msec besteht in der Langzeitanalyse eine pathologische Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität. Ein Wert unter 50 msec charakterisiert ein Hochrisikokollektiv (Löllgen 1999).



Es ist auch möglich, die Herzfrequenzvariabilität über einen kurzen Zeitraum von 10-15 min zu analysieren. In dem Fall wird eine Standardabweichung von <30 msec als pathologisch angesehen. Es hat sich aber weitgehend eine Analyse über 24 Stunden durchgesetzt.

Eine frequenzabhängige („frequency domain“-) Analyse ist auch möglich und üblich (Huikuri et al. 2009), stand aber, ebenso wie neuere, in der Entwicklung befindliche Methoden, für die vorliegende Untersuchung nicht zur Verfügung.

Zusammenfassend bietet sich die Herzfrequenzvariabilität als Surrogatmarker für die Einschätzung des Risikos eines plötzlichen Herztodes an.

#### 1.4.1 HRV als prognostischer Marker

Die Bedeutung von HRV als wichtiger prognostischer Marker ist in der Kardiologie seit geraumer Zeit anerkannt (Esperer 1992). Es erscheinen aber auch immer mehr Arbeiten, wo HRV und ihre Bedeutung bei nicht kardiologischen Krankheitsbildern wie z. B. chronische obstruktive Lungenerkrankung (Tükek et al. 2003; Andreas et al. 2005; Raupach et al. 2008) oder Hyperthyreoidismus (Chen et al. 2006) untersucht wurden. Auch auf dem Fachgebiet der Neurologie wächst das Interesse an diesem Thema. Giubilei et al. untersuchten HRV bei Alzheimer-Demenz (Giubilei et al. 1998), es erschienen mehrere Publikationen über die HRV bei Morbus Parkinson (Rodríguez et al. 1996; Krygowska-Wajs et al. 1997; Haapaniemi et al. 2001; Kallio et al. 2002, 2004; Pursiainen et al. 2002; Devos et al. 2003). Korpelainen et al. (1997) konnten prospektiv reversible Änderungen der HRV-Parameter nach einem ischämischen Schlaganfall nachweisen.

Im Rahmen ausführlicher populationsbasierter Studien wurde gezeigt, dass die HRV invers mit dem Alter korreliert und zudem mit mehreren prognostisch ungünstigen Variablen assoziiert ist: Dies zeigte die sogenannte CARLA-Studie etwa für das Blut-Lipidprofil, die Blutzuckerkontrolle, den Blutdruck sowie die Waist-to-Hip-Ratio (Grei-

ser et al. 2009). Auch die bereits erwähnten Zusammenhänge zwischen einer reduzierten HRV und einer erhöhten Mortalität bei kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen weisen möglicherweise auf eine ungünstige prognostische Bedeutung der verringerten Kompensationsfähigkeit des Organismus gegenüber vegetativen Störeinflüssen hin.

Neben einem Einfluss von Erkrankungen ist in diesem Zusammenhang auch eine medikamentös bedingte Reduktion der HRV zu bedenken. Ist diese bei antiarrhythmischen Therapiemodalitäten vielfach eher Teil der Haupt- als einer Nebenwirkung, so sind auch bei anderen Medikamenten Alterationen der HRV als Nebenwirkung beschrieben worden, etwa bei Bisoprolol (Weber et al. 1999), Diltiazem (Kawano et al. 2000) oder Moxonidin (Turcani 2008).

Konsequenterweise wird die HRV, so wie dies auch in der vorliegenden Untersuchung geschieht, häufig in der Untersuchung der Sicherheit von Arzneimitteln, u. a. auch mit psychotroper Wirkung (Ferini-Strambi et al. 2004; Mujica-Parodi et al. 2005; Wang et al. 2008), eingesetzt.

#### 1.4.2 HRV bei Epilepsie

Würde sich also als Wirkung der antiepileptischen Behandlung eine reduzierte HRV zeigen, so wäre dies als Hinweis auf eine mögliche therapiebedingte Induktion von Arrhythmien als Todesursache beim SUDEP zu werten.

In der Literatur existieren allerdings bislang nur wenige Arbeiten, in denen ein möglicher Zusammenhang zwischen Epilepsie und antiepileptischen Medikamenten einerseits und Herzrhythmusstörungen andererseits untersucht wird. Eine im Dezember 2009 durchgeführte Medline-Recherche ergab unter den Stichworten „SUDEP AND heart rate variability“ lediglich 16 und unter „antiepileptic drugs AND heart rate variability“ lediglich 9 Arbeiten.

Kennebäck et al. (1997) untersuchten Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzvariabilität beim Absetzen von antiepileptischen Medikamenten, von Carbamazepin und Pheny-

toin. Bei insgesamt 10 Patienten mussten aufgrund von Nebenwirkungen Carbamazepin oder Phenytoin abrupt abgesetzt werden. Die Autoren haben währenddessen kontinuierlich über fünf Tage LZ-EKGs abgeleitet und täglich den Medikamentenspiegel im Blut bestimmt. Bei drei Patienten kam es zu einer zehnfachen Zunahme der ventrikulären Extrasystolen, ferner kam es auch zu einer statistisch relevanten Abnahme der Herzfrequenzvariabilität. Die Verfasser sind zu der Schlussfolgerung gekommen, dass diese beiden Faktoren zu einem plötzlichen Tod der Epilepsie-Patienten beitragen können.

Auch Hennessy et al. (2001) untersuchten Änderungen im LZ-EKG beim plötzlichen Absetzen von Carbamazepin und konnten feststellen, dass es dabei zu einer erhöhten sympathischen Aktivität im Schlaf kommt und damit zu einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Todes.

Timmings (1998) untersuchte plötzliche Todesfälle, die in der Cardiff Epilepsy Unit in Neuseeland registriert wurden. Es wurden 14 Todesfälle identifiziert, was einem plötzlichen Tod pro 7000 Behandlungsjahren bzw. einem plötzlichen Todesfall pro 600 Patienten jährlich entspricht. Die 14 Todesfälle waren mit der Einnahme von Carbamazepin (11 Patienten), Valproinsäure (5 Patienten), Phenytoin (1), Phenobarbiton oder Primidon (2) oder Lamotrigin (1) assoziiert. Ein Patient bekam kein Antiepileptikum, er verstarb während seines ersten Anfalls. Der Autor ist zu dem Schluss gekommen, dass insbesondere Carbamazepin mit plötzlichem Tod assoziiert war: 79 % der verstorbenen Patienten nahmen am Todestag Carbamazepin ein, obwohl in der gesamten untersuchten Population nur 38 % auf Carbamazepin eingestellt wurden.

Tomson et al. (1998) untersuchten die Herzfrequenzvariabilität bei Epilepsie-Patienten. Von insgesamt 42 Patienten wurden 18 mit Carbamazepin, 16 mit Valproinsäure und 7 mit Phenytoin therapiert. Ein Patient erhielt zum Untersuchungszeitpunkt keine antikonvulsive Medikation. Die Autoren haben festgestellt, dass die Epilepsie-Patienten eine gestörte autonome Kontrolle des Herzens und eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität haben. Als Grund dafür kämen sowohl die Medikamente als auch die Erkrankung selbst in Frage.

Persson et al. (2003) widmeten sich der Frage, ob die Carbamazepintherapie einen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit Epilepsie hat. Bei 15 Patienten wurde ein LZ-EKG vor und während der Behandlung mit Carbamazepin abgeleitet. Auch diese Studie ergab, dass Carbamazepin zur Reduktion der Herzfrequenzvariabilität

führt. Die Autoren diskutieren einen möglichen Zusammenhang zwischen Carbamazepin und plötzlichem Tod bei Epilepsie.

Auch in einer späteren Arbeit hat diese Arbeitsgruppe eine Reduktion der HRV nach Einleitung einer Carbamazepintherapie bei Epilepsie-Patienten festgestellt (Persson et al. 2007). Es gab aber keine signifikanten Unterschiede von HRV-Parametern im Vergleich zur Kontrollgruppe. In einer weiteren Publikation haben die Autoren über eine prospektive Untersuchung der HRV-Parameter nach einer chirurgischen Therapie der Epilepsie berichtet. Bei 21 Patienten haben sie keine signifikante Änderung der HRV-Parameter nach einer Temporallappen-Operation festgestellt (Persson et al. 2006).

Ein Zusammenhang zwischen HRV-Änderungen und dem SUDEP-Risiko fand sich in einer Fall-Kontroll-Studie von Surges et al. (2009a) nicht. In einer weiteren Studie an je 19 verstorbenen und überlebenden Patienten mit Epilepsie konnten Surges et al. (2010) auch keine anderen EKG-Parameter identifizieren, die eine Vorhersage des SUDEP erlaubt hätten.

## 1.5 Fragestellung

Eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität stellt einen unabhängigen Risikofaktor für einen plötzlichen Herztod bei kardiologischen Patienten dar. Bei Epilepsie-Patienten ist das Risiko eines unerwarteten plötzlichen Todes erhöht. Die Ursache dafür ist unklar, in der Regel aber führen ventrikuläre Arrhythmien, wie Kammertachykardie und Kammerflimmern, zu einem plötzlichen Herzstillstand.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist zu klären, ob schon in einem relativ kleinen Patientenkollektiv eine pathologisch veränderte Herzfrequenzvariabilität nachweisbar ist. Diese kann als Surrogatmarker für ein erhöhtes Risiko für fatale Herzrhythmusstörungen angesehen werden.

Es ist aber nicht bekannt, ob eine möglicherweise veränderte Herzfrequenzvariabilität durch Einnahme der Antikonvulsiva zu erklären ist oder durch die Erkrankung selber,

d. h. durch die Epilepsie. Um diese Frage zu beantworten, wurden neben Epilepsie-Patienten auch Kranke mit chronischen Schmerzsyndromen untersucht, die im Rahmen der Schmerztherapie auch antiepileptische Medikamente einnahmen.

Außerdem wurde die Frage gestellt, ob es bezüglich der Herzfrequenzvariabilität Unterschiede zwischen verschiedenen antiepileptischen Medikamenten bzw. deren Kombinationen gibt. Des Weiteren wurde untersucht, ob die Parameter der Herzfrequenzvariabilität von Medikamentenspiegeln abhängig sind.

Sollten in diesem Patientenkollektiv Normabweichungen nachgewiesen werden können, wären weitere Untersuchungen bei größeren Patientenkollektiven notwendig.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patienten**

Die Studie wurde vom 26.10.2000–27.12.2002 in der Hardtwaldklinik I, Neurologisches Zentrum Bad Zwesten, durchgeführt.

Die an der Studie beteiligten Patienten wurden dort stationär behandelt. Die meisten Patienten befanden sich in der neurologischen Rehabilitation und waren zum Untersuchungszeitpunkt anfallsfrei. Einige Patienten wurden in der dortigen Neurologischen Akutklinik nach Anfällen notfallmäßig stationär aufgenommen. Auch ambulante Patienten aus der neurologischen Ambulanz wurden eingeschlossen. Insgesamt haben 152 Patienten an der Studie teilgenommen, davon 110 Epilepsie-Patienten und 42 Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen.

Alle Patienten wurden über das Studiendesign aufgeklärt und haben eine schriftliche Einwilligung unterzeichnet (s. Anhang der Arbeit [Kapitel 6.1, Seite 51]). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Göttingen genehmigt.

Detaillierte Daten der Patienten werden in Kapitel 3.1 (Seite 21-40) vorgestellt. Ausgeschlossen wurden Patienten mit begleitenden kardiologischen Erkrankungen, Diabetes mellitus sowie Patienten, die unter Medikation standen, die die Herzfrequenzvariabilität beeinflussen kann wie Beta-Rezeptorenblocker und Antiarrhythmika. Die o. g. Begleiterkrankungen wurden aufgrund der Anamnese, der klinisch-internistischen Untersuchung und eines 12-Kanal-EKG ausgeschlossen.

Als Kontrollgruppe wurden 23 Mitarbeiter untersucht, die aufgrund der Anamnese, der klinischen Untersuchung und eines 12-Kanal-EKG als gesund eingestuft werden konnten und keine Medikamente einnahmen. Die grundlegenden Daten der Kontrollgruppe werden ebenfalls in Kapitel 3.1 (Seite 21-40) dargestellt.

## 2.2 Methoden

Patienten und Kontrollpersonen wurden klinisch-neurologisch und –internistisch untersucht. Es wurde ein 12-Kanal-EKG abgeleitet, und der aktuelle Medikamentenspiegel im Serum wurde bestimmt. Das LZ-EKG wurde über 24 Stunden mit dem kommerziellen System der Firma GeTeMed Medizin- und Informationstechnik AG (Teltow; <http://www.getemed.de>) abgeleitet, anschließend wurden die Daten PC-gestützt analysiert und vom Studienarzt validiert.

Folgende Parameter der Herzfrequenzvariabilität wurden in der zeitabhängigen („time domain“-) Analyse untersucht („frequency domain“-Auswertungen waren in dem verwendeten Gerät nicht implementiert):

- SDNN (ms) – Standardabweichung aller RR-Intervalle über den gesamten Aufzeichnungszeitraum
- SDANN (ms) - Standardabweichung des Mittelwertes aufeinanderfolgender 5-min-NN-Intervalle
- SDNN Index (ms) – Mittelwert der Standardabweichungen aller NN-Intervalle für alle 5-min-Intervalle der Gesamtaufzeichnung
- NN 50 count - Anzahl der Paare aufeinanderfolgender NN-Intervalle, die sich über 50 ms unterscheiden
- PNN 50 (%) - NN 50 count dividiert durch die Gesamtzahl aller NN-Intervalle
- RMSSD (ms) - Quadratwurzel des Mittelwertes der Summe der Quadrate der Differenzen zwischen aufeinanderfolgenden NN-Intervallen
- Triangular Index - Gesamtzahl aller NN-Intervalle dividiert durch die Höhe des Histogramms aller NN-Intervalle.

## 2.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in eine EXCEL-Datei eingetragen, auf Plausibilität geprüft und dann in das Format des verwendeten Statistik-Programms konvertiert. Metrische Größen, wie Alter oder RR-Abstand in Jahren, wurden durch die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung charakterisiert. Für diskrete Größen (Geschlecht, Diagnosegruppe) wurden Häufigkeitsverteilungen berechnet.

Der Vergleich metrischer Parameter zwischen zwei unabhängigen Gruppen (zum Beispiel Vergleich RR-Abstand zwischen Frauen und Männern) erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. Bei mehr als 2 Gruppen (zum Beispiel Diagnosegruppen Epilepsie / Schmerzen / Kontrolle) wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet und dieser bei einem statistisch signifikanten Resultat des Globaltests durch paarweise Vergleiche der einzelnen Gruppen mittels Post-Hoc-Tests ergänzt. Für Vergleiche diskreter Parameter zwischen unabhängigen Gruppen (zum Vergleich des Anteils der Geschlechter an den Diagnosegruppen) wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet.

Eine Prüfung der statistischen Signifikanz von Zusammenhängen zwischen metrischen Variablen (zum Beispiel Alter und RR-Abstand) erfolgte mit dem Spearman'schen Korrelationskoeffizienten (Pospeschill 2006).

Die gleichzeitige Einbeziehung mehrerer Einflussgrößen in die Berechnungen ist mit Hilfe des „allgemeinen linearen Modells“ möglich. Es berechnet Irrtumswahrscheinlichkeiten für den Zusammenhang zwischen Einflussgrößen und Zielgröße, wobei die übrigen in die Analyse einbezogenen Größen rechnerisch konstant gehalten werden, so dass der von anderen Parametern unbeeinflusste Anteil einer Einflussgröße bei der Erklärung der Zielgröße berechnet werden kann (Sachs 2004).

Die Auswertung trägt einen ausgeprägt explorativen Charakter, auf die Korrektur von Irrtumswahrscheinlichkeiten wegen Mehrfachtestung („Bonferroni-Korrektur“) wurde deshalb verzichtet. Als Grenze zur statistischen Signifikanz wurde ein Wert von  $p = 0,05$  angesetzt. Tendenziell statistisch signifikante Ergebnisse ( $p < 0,10$ ) wurden ebenfalls in die Interpretation der Resultate einbezogen. Die Auswertungen wurden mit dem Programmpaket Statistica (Statsoft 2005) durchgeführt.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Grundlegende Daten der Studiengruppen

Insgesamt wurden die Daten von 175 Probanden in die Auswertung einbezogen. Davon waren 110 Epilepsie-Patienten, 42 Schmerzpatienten und 23 gesunde Kontrollen (Abbildung 1).

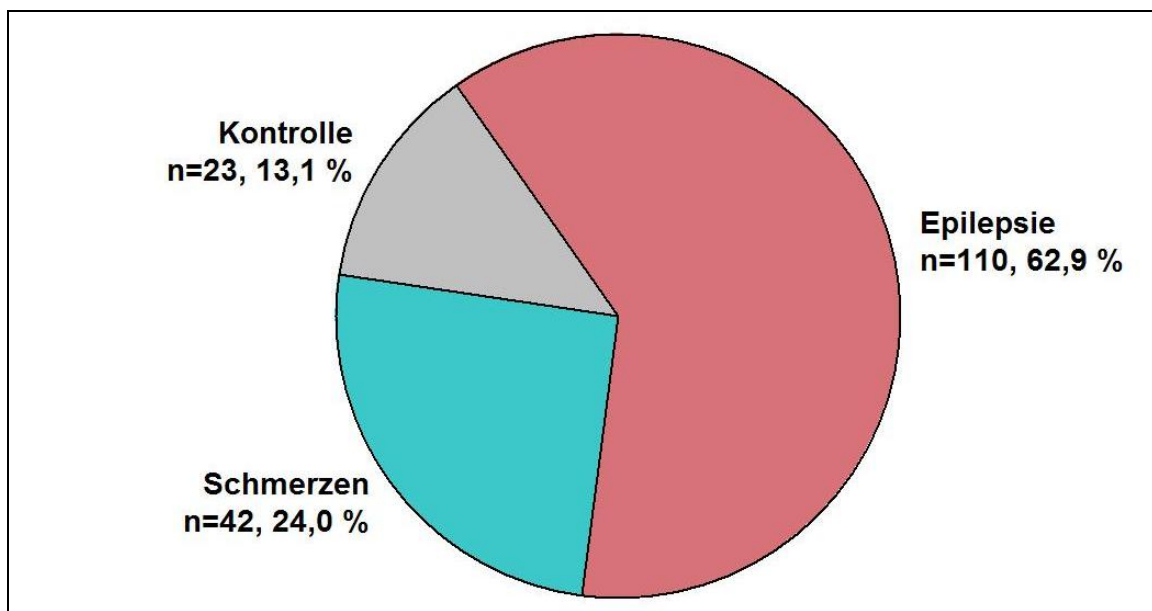


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Studiengruppen in der Stichprobe aller 175 untersuchten Probanden

108 der 175 Patienten (61,7 %) waren weiblich, 67 Patienten (38,3 %) waren männlich. Der Anteil der weiblichen Patienten lag in den drei Studiengruppen zwischen 56,5 %

(Kontrollen) und 71,4 % (Schmerzpatienten; Tabelle 1). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen war nicht gegeben (Chi-Quadrat-Test,  $p = 0,32$ ).

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Geschlechter in den drei Studiengruppen

<b>Geschlecht</b>	<b>Epilepsie</b>	<b>Schmerzen</b>	<b>Kontrolle</b>	<b>Gesamt</b>
<b>männlich</b>	45 (40,9 %)	12 (28,6 %)	10 (43,5 %)	67
<b>weiblich</b>	65 (59,1 %)	30 (71,4 %)	13 (56,5 %)	108
<b>Gesamt</b>	110	42	23	175

Die Patienten waren bei der Untersuchung zwischen 18 und 76 Jahre alt. Das mittlere Lebensalter betrug  $46,4 \pm 11,0$  Jahre (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Das im Mittel höchste Alter wiesen die Schmerzpatienten auf (51,1 Jahre), gefolgt von den Epilepsiepatienten (46,3 Jahre) und den Kontrollen (38,2 Jahre; Abbildung 2). Die drei Gruppen unterschieden sich hinsichtlich des Alters statistisch signifikant voneinander (Kruskal-Wallis-Test;  $p < 0,001$ ). Dabei ergab sich der deutlichste Unterschied zwischen den Schmerzpatienten und den Kontrollen (Post-Hoc-Test,  $p < 0,001$ ). Die beiden anderen Vergleiche lieferten eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,011$  (Epilepsie vs. Kontrolle) bzw.  $0,014$  (Epilepsie vs. Schmerzen).

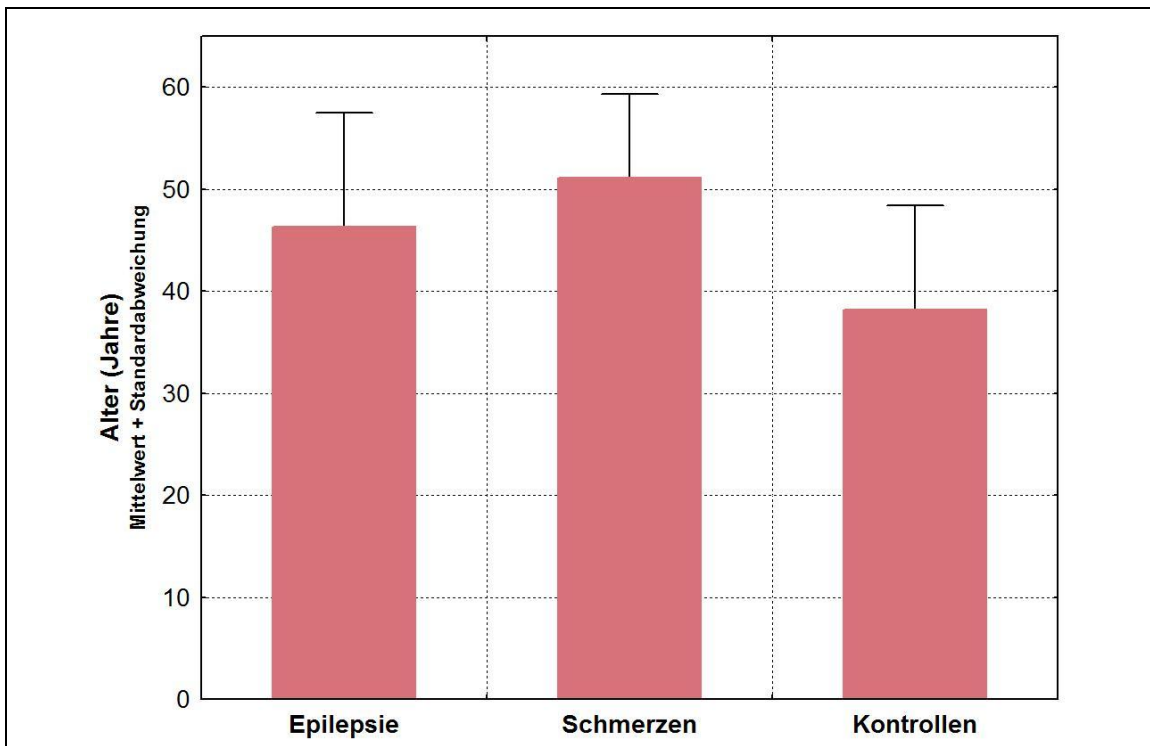


Abbildung 2: Mittleres Lebensalter der Probanden in den drei Studiengruppen zum Zeitpunkt der Untersuchung

### 3.2 Parameter des Langzeit-EKG

Die Registrierdauer der Langzeit-EKGs betrug zwischen 19,2 und 24,0 Stunden. Sie lag bei durchschnittlich  $23,3 \pm 0,8$  Stunden. Die mittlere Registrierdauer differierte in den drei Studiengruppen mit  $23,3 \pm 0,8$  Stunden (Epilepsie),  $23,2 \pm 0,9$  Stunden (Schmerz) und  $23,6 \pm 0,4$  Stunden (Kontrolle) nur geringfügig und nicht statistisch signifikant (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,69$ ).

Es traten weder bei den Patienten noch im Kontrollkollektiv klinisch relevante Herzrhythmusstörungen wie häufige ventrikuläre Extrasystolen, Couplets, Triplets und Kamertachykardien auf. Es gab keine gehäuften supraventrikulären Extrasystolen, keine

Episoden von Vorhofflimmern oder Vorhofflattern, keine supraventrikulären Tachykardien und keine Pausen über 2000 ms.

Die folgende Tabelle 2 zeigt die statistischen Kenngrößen der Parameter des Langzeit-EKGs in den drei Gruppen zusammen mit den Ergebnissen des Kruskal-Wallis-Tests sowie bei statistisch signifikantem Globaltest den Ergebnissen der paarweisen Gruppenvergleiche.

Der mittlere RR-Abstand war mit Mittelwerten zwischen 755 ms (Kontrolle) und 773 ms (Epilepsie) in allen drei Studiengruppen etwa gleich. Die Gruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant ( $p = 0,43$ ). Auch im Hinblick auf den medianen RR-Abstand war ein statistisch bedeutsamer Unterschied nicht gegeben ( $p = 0,55$ ). In den Gruppen Epilepsie und Kontrolle war der Mittelwert um jeweils ca. 10 ms größer als der Median. Entsprechend ergab sich für den Schiefeparameter der Häufigkeitsverteilung im Mittel ein positiver Wert (0,025 bzw. 0,15). In der Schmerz-Gruppe war dagegen der Median des RR-Abstandes größer als der Mittelwert. Hier war die Schiefe im Mittel geringfügig kleiner als 0 (-0,046). Allerdings konnten auch die Schiefeparameter nicht als statistisch nachweisbar unterschiedlich nachgewiesen werden ( $p = 0,41$ ).

Für die Wölbung der Häufigkeitsverteilung der RR-Abstände war in den Gruppen Epilepsie mit durchschnittlich 3,26 und Schmerzen (2,73) ein deutlich höherer Mittelwert zu verzeichnen als in der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 1,16. Zwar war auch hier keine statistische Signifikanz bezüglich des Unterschiedes gegeben ( $p = 0,14$ ), trotzdem erscheint dieser Unterschied bedeutsam: Die höheren Werte der Wölbung in den Patientengruppen deuten auf eine steilere Verteilungsfunktion der RR-Abstände mit deutlich weniger ausgeprägten Extrema hin als bei den Kontrollen. Dies bedeutet, dass die Variabilität der RR-Abstände in den Patientengruppen weniger stark ausgeprägt war als bei den Kontrollen. In die gleiche Richtung wies der Vergleich der Standardabweichungen aller RR-Abstände (SDNN) bzw. aller 5-Minuten-Intervalle (SDANN; Abbildung 3): Hier ergaben sich in den Patientengruppen (SDNN: 146 ms) deutlich niedrigere Werte als in der Kontrollgruppe (161 ms). Die Variabilität der Herzfrequenz war in den Patientengruppen also niedriger als in der Kontrollgruppe. Zwar reichte auch hier die Stichprobengröße für den Nachweis der statistischen Signifikanz nicht ganz aus, für den Parameter SDANN war das Resultat allerdings als „tendenziell statistisch signifikant“ zu bezeichnen ( $p < 0,10$ ), wobei im Post-Hoc-Test der Vergleich der Gruppen Schmerzen und Kontrolle mit 0,087 den deutlichsten Unterschied zeigte.

Tabelle 2: Ergebnisse der Langzeit-EKG-Parameter im Vergleich der Studien-  
gruppen

	Epilepsie (n=110)	Schmerzen (n=42)	Kontrolle (n=23)	Kruskal-Wallis-Test	
				MW $\pm$ SD Min / Max	MW $\pm$ SD Min / Max
<b>RR-Abstand Mittelwert</b>	773 $\pm$ 87 561 / 964	761 $\pm$ 107 557 / 1.107	755 $\pm$ 108 564 / 1.054	0,43	
<b>RR-Abstand Median</b>	764 $\pm$ 89 560 / 976	762 $\pm$ 108 576 / 1.128	742 $\pm$ 117 552 / 1.040	0,55	
<b>Schiefe</b>	0,15 $\pm$ 0,82 -1,52 / 3,24	-0,046 $\pm$ 0,68 -1,93 / 1,30	0,025 $\pm$ 0,60 -1,32 / 1,44	0,41	
<b>Wölbung</b>	3,26 $\pm$ 5,75 -0,98 / 32,39	2,73 $\pm$ 3,99 -1,40 / 16,91	1,16 $\pm$ 2,01 -0,85 / 6,77	0,14	
<b>SDNN</b>	146 $\pm$ 41 46 / 282	146 $\pm$ 51 66 / 330	161 $\pm$ 39 73 / 236	0,20	
<b>SDANN</b>	116 $\pm$ 35,2 11 / 214	113 $\pm$ 38,6 46 / 246	133 $\pm$ 37,8 61 / 216	0,089	Schmerzen-Kontrolle: 0,087
<b>SDNN Index</b>	40,2 $\pm$ 18,4 10 / 108	40,0 $\pm$ 20,9 13 / 109	36,7 $\pm$ 11,0 20 / 58	0,87	
<b>HRV-TI</b>	26,4 $\pm$ 9,5 6 / 54	25,2 $\pm$ 9,1 2 / 42	28,5 $\pm$ 7,6 17 / 43	0,40	
<b>PNN50</b>	12,2 $\pm$ 8,6 0 / 44	12,1 $\pm$ 9,9 1 / 41	18,8 $\pm$ 12,9 3 / 44	0,039	Epilepsie-Kontrolle: 0,065 Schmerzen-Kontrolle: 0,045
<b>RMSSD</b>	77,3 $\pm$ 43,3 17 / 256	77,8 $\pm$ 50,9 22 / 246	76,0 $\pm$ 41,0 33 / 181	0,89	

Für den SDNN-Index ( $p = 0,87$ ) sowie den HRV-TI ( $p = 0,40$ ) waren statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen nicht gegeben.

Ein deutlicher Unterschied bestand jedoch zwischen den Studiengruppen hinsichtlich des Anteils der Intervalle, deren RR-Abstand um mindestens 50 ms vom vorhergehenden Intervall abwich (Abbildung 4). Dieser Anteil betrug in den beiden Studiengruppen im Mittel 12,2 % (Epilepsie) bzw. 12,1 % (Schmerzen), während durchschnittlich 18,8 % der Intervalle in der Kontrollgruppe dieses Kriterium erfüllten. Der Globalwert des Kruskal-Wallis-Tests lieferte einen statistisch signifikanten p-Wert (0,039; grau hinterlegt). In den Post-Hoc-Tests zeigten sich die Unterschiede Epilepsie-Kontrolle mit  $p = 0,065$  und Schmerzen-Kontrolle mit  $p = 0,045$  als vergleichbar deutlich.

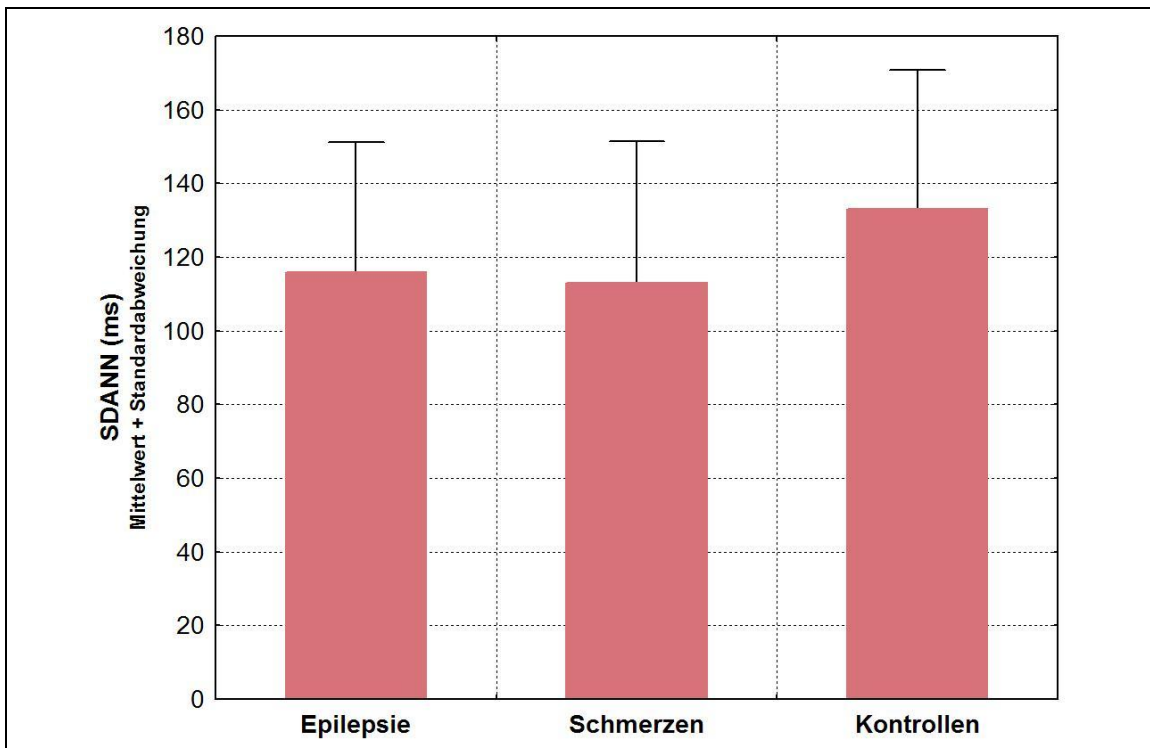


Abbildung 3: Standardabweichung des Mittelwertes aller 5 min-NN-Intervalle der Probanden in den drei Studiengruppen

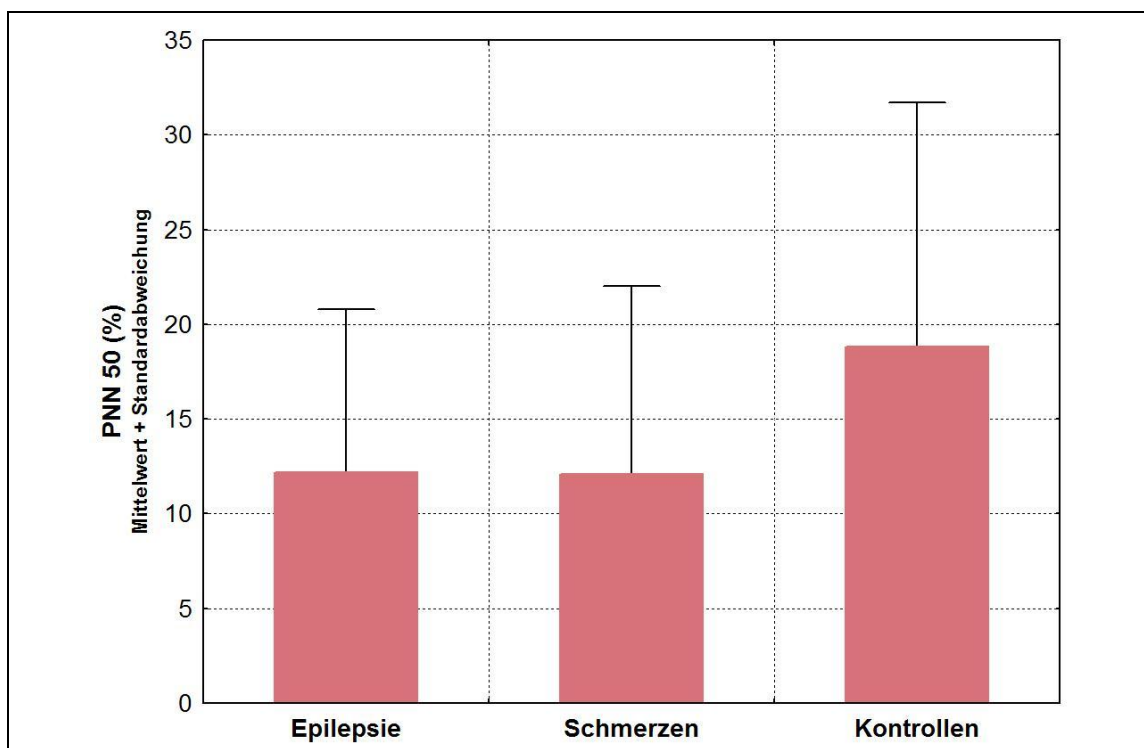


Abbildung 4: Anteil der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung zum vorausgehenden Intervall (%) der Probanden in den drei Studiengruppen

Ein statistisch nachweisbarer Unterschied zwischen den RMSSD-Werten war nicht vorhanden (Kruskal-Wallis-Test,  $p = 0,89$ ).

### 3.3 Einflüsse auf die Parameter des Langzeit-EKG

#### 3.3.1 Medikation mit Antikonvulsiva

Die Patienten erhielten 12 unterschiedliche Antikonvulsiva, die insgesamt 5 Wirkstoffgruppen zugeordnet werden konnten:

- Gruppe 1: Beeinflussung der Na-Kanäle der neuronalen Membran (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin)
- Gruppe 2: Wirkung auf GABA (Gabapentin, Tiagabin, Topiramate, Valproat, Vigabatrin)
- Gruppe 3: Barbitale (Phenobarbital, Primidon)
- Gruppe 4: Hemmung der Freisetzung von Glutamat (Lamotrigin)
- Gruppe 5: SV2A-Ligand (Levetiracetam).

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit der Verordnung der einzelnen Medikamente sowie der Wirkstoffgruppen in den beiden Studiengruppen der Epileptiker und Schmerzpatienten.

Für die beiden Wirkstoffgruppen mit den meisten Verordnungen (1 und 2) waren die Anteile der Epileptiker und Schmerzpatienten ähnlich verteilt (65 bis 75 % Epileptiker, 25 bis 35 % Schmerzpatienten). Medikamente der drei anderen Wirkstoffgruppen erhielten dagegen nur Epileptiker.



Tabelle 3: Häufigkeit der Verordnung unterschiedlicher Arten von Antikonvulsiva und Zusammenfassung zu Wirkstoffgruppen, Mehrfachnennungen möglich

Wirkstoff	Gruppe	Anzahl Wirkstoff	Anzahl Gruppe	Epilepsie	Schmerzen
<b>Carbamazepin</b>	1	64	103	77 (74,8 %)	26 (25,2 %)
<b>Oxcarbazepin</b>		14			
<b>Phenytoin</b>		31			
<b>Gabapentin</b>	2	12	61	42 (68,9 %)	19 (31,2 %)
<b>Tiagabin</b>		1			
<b>Topiramat</b>		2			
<b>Valproat</b>		46			
<b>Vigabatrin</b>		1			
<b>Phenobarbital</b>	3	2	4	4 (100 %)	0
<b>Primidon</b>		2			
<b>Lamotrigin</b>	4	18	18	18 (100 %)	0
<b>Levetiracetam</b>	5	9	9	9 (100 %)	0
<b>Summe</b>		<b>202</b>	<b>195</b>	<b>150 (76,9 %)</b>	<b>45 (23,1 %)</b>

Tabelle 4 enthält die statistischen Kenngrößen der Parameter des Langzeit-EKGs für diejenigen Patienten, die eine Medikation durch eine der 5 genannten Wirkstoffgruppen erhielten, im Vergleich zu der Gruppe, die kein Medikament dieser Wirkstoffgruppe, sondern ein oder mehrere andere Medikamente erhielt. Eingeschlossen in diesen Vergleich sind alle 152 Patienten, nicht jedoch die Kontrollprobanden.

In der Tabelle 4 sind statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) oder tendenziell statistisch signifikante ( $p < 0,10$ ) Resultate grau hinterlegt gekennzeichnet. Folgende Unterschiede zwischen Patienten, die eine bestimmte Wirkstoffgruppe erhielten / nicht erhielten, sind besonders hervorzuheben:

- **Gruppe 1:** Patienten, die Medikamente zur Beeinflussung der Na-Kanäle erhielten, wiesen im Mittel 11,3 % Intervalle mit einer Längenabweichung von mehr als 50 ms zum vorhergehenden Intervall auf. Bei Patienten, die Medikamente anderer Gruppen erhielten, waren dies 14,2 % aller Intervalle ( $p = 0,045$ ). Bei Patienten der Gruppe 1 war zudem die Standardabweichung SDNN mit durchschnittlich 142 ms tendenziell statistisch signifikant verkürzt gegenüber Patienten der anderen Wirkstoffgruppen mit 154 ms ( $p = 0,071$ ).

- **Gruppe 2:** Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Patienten, die Medikamente der Wirkstoffgruppe 2 erhielten und denen, die andere Medikamente erhielten, konnten nicht nachgewiesen werden (alle Irrtumswahrscheinlichkeiten deutlich größer als 0,05).

Tabelle 4: Ergebnisse der Langzeit-EKG-Parameter im Vergleich der Patienten mit bzw. ohne Medikation bestimmter Wirkstoffgruppen sowie zwischen den Geschlechtern. Angegeben ist zudem der p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests zum Vergleich der jeweils zwei Gruppen.

	Wirkstoffgruppe 1			Wirkstoffgruppe 2		
	ja (N=103)	nein (N=49)	p-Wert	ja (N=61)	nein (N=91)	p-Wert
<b>RR-Abstand Mittelwert</b>	768 ± 90 557 / 953	773 ± 98 574 / 1.107	0,87	774 ± 98 574 / 1.107	766 ± 89 557 / 953	0,99
<b>RR-Abstand Median</b>	762 ± 91 560 / 944	766 ± 102 576 / 1.128	0,78	767 ± 101 576 / 1.128	761 ± 91 560 / 944	0,89
<b>Schiefe</b>	0,04 ± 0,81 -1,93 / 3,24	0,20 ± 0,73 -1,00 / 2,46	0,33	0,16 ± 0,71 -1,00 / 2,41	0,05 ± 0,83 -1,93 / 3,24	0,47
<b>Wölbung</b>	3,1 ± 5,6 -1,40 / 32,4	3,1 ± 4,7 -0,66 / 19,3	0,98	3,0 ± 4,8 -0,66 / 19,3	3,2 ± 5,7 -1,40 / 32,4	0,85
<b>SDNN</b>	142 ± 43,7 46 / 330	154 ± 44,6 66 / 273	0,071	149 ± 46,3 66 / 273	143 ± 42,8 46 / 330	0,33
<b>SDANN</b>	113 ± 34,2 35 / 246	119 ± 39,6 11 / 214	0,30	119 ± 37,3 46 / 214	113 ± 35,2 11 / 246	0,36
<b>SDNN Index</b>	38,2 ± 17,8 10 / 109	44,2 ± 21,0 19 / 102	0,14	42,4 ± 19,8 16 / 87	38,6 ± 18,4 10 / 109	0,34
<b>HRV-TI</b>	26,0 ± 9,3 6 / 50	26,2 ± 9,6 2 / 54	0,98	26,1 ± 10,1 2 / 54	25,9 ± 8,9 6 / 50	0,88
<b>PNN50</b>	11,3 ± 8,7 0 / 44	14,2 ± 9,3 0 / 40	0,045	13,3 ± 9,7 0 / 40	11,5 ± 8,4 0 / 44	0,33
<b>RMSSD</b>	72,4 ± 39,4 17 / 256	87,9 ± 54,8 22 / 246	0,19	83,1 ± 50,2 22 / 246	73,6 ± 41,7 17 / 256	0,38
	Wirkstoffgruppe 3			Wirkstoffgruppe 4		
	ja (N=4)	nein (N=148)	p-Wert	ja (N=18)	nein (N=134)	p-Wert
<b>RR-Abstand Mittelwert</b>	683 ± 71 581 / 735	772 ± 92 557 / 1.107	0,065	751 ± 81 581 / 935	772 ± 94 557 / 1.107	0,33
<b>RR-Abstand Median</b>	674 ± 59 600 / 744	766 ± 94 560 / 1.128	0,049	734 ± 76 600 / 904	768 ± 96 560 / 1.128	0,17
<b>Schiefe</b>	0,46 ± 1,42 -0,70 / 2,41	0,08 ± 0,77 -1,93 / 3,24	0,86	0,39 ± 0,83 -0,74 / 2,46	0,05 ± 0,78 -1,93 / 3,24	0,14

	Wirkstoffgruppe 3			Wirkstoffgruppe 4		
	ja (N=4)	nein (N=148)	p-Wert	ja (N=18)	nein (N=134)	p-Wert
<b>Wölbung</b>	4,4 ± 7,8 -0,13 / 16,2	3,1 ± 5,3 -1,40 / 32,4	0,89	3,2 ± 4,2 -0,95 / 15,1	3,1 ± 5,5 -1,40 / 32,4	0,54
<b>SDNN</b>	157 ± 37,6 116 / 206	146 ± 44,4 46 / 330	0,51	154 ± 39,5 101 / 273	145 ± 44,8 46 / 330	0,40
<b>SDANN</b>	123 ± 31,4 81 / 157	115 ± 36,2 11 / 246	0,58	115 ± 40,9 11 / 214	115 ± 35,5 35 / 246	0,93
<b>SDNN Index</b>	55,3 ± 10,7 45 / 70	39,7 ± 19,1 10 / 109	0,039	47,3 ± 20,6 19 / 102	39,2 ± 18,7 10 / 109	0,065
<b>HRV-TI</b>	24,8 ± 9,1 15 / 33	26,1 ± 9,4 2 / 54	0,73	26,1 ± 10,3 13 / 54	26,0 ± 9,3 2 / 50	0,75
<b>PNN50</b>	15,5 ± 9,4 4 / 25	12,1 ± 9,0 0 / 44	0,37	15,9 ± 9,2 4 / 40	11,7 ± 8,8 0 / 44	0,036
<b>RMSSD</b>	91,5 ± 17,5 75 / 112	77,0 ± 45,8 17 / 256	0,16	96,6 ± 55,3 29 / 241	74,8 ± 43,5 17 / 256	0,091
	Wirkstoffgruppe 5			Geschlecht		
	ja (N=9)	nein (N=143)	p-Wert	männlich (N=67)	weiblich (N=108)	p-Wert
<b>RR-Abstand Mittelwert</b>	830 ± 102 714 / 951	766 ± 91 557 / 1.107	0,089	798 ± 98 574 / 1107	749 ± 88 557 / 953	0,0031
<b>RR-Abstand Median</b>	814 ± 98 688 / 960	760 ± 94 560 / 1.128	0,12	789 ± 103 576 / 1128	743 ± 91 552 / 968	0,0087
<b>Schiefe</b>	0,29 ± 0,42 -0,33 / 0,83	0,08 ± 0,80 -1,93 / 3,24	0,23	0,03 ± 0,78 -1,93 / 3,24	0,12 ± 0,76 -1,52 / 2,46	0,45
<b>Wölbung</b>	0,8 ± 1,4 -0,95 / 2,5	3,3 ± 5,4 -1,40 / 32,4	0,15	1,99 ± 4,93 -0,98 / 32,39	3,39 ± 5,07 -1,4 / 31,33	0,0040
<b>SDNN</b>	162 ± 37,3 110 / 216	145 ± 44,5 46 / 330	0,17	157 ± 44,2 66 / 282	142 ± 42,8 46 / 330	0,069
<b>SDANN</b>	138 ± 28,1 97 / 180	114 ± 36,1 11 / 246	0,029	126 ± 35,1 47 / 214	112 ± 36,8 11 / 246	0,014
<b>SDNN Index</b>	37,6 ± 16,6 19 / 66	40,3 ± 19,2 10 / 109	0,72	40,9 ± 18,6 16 / 108	38,9 ± 18,0 10 / 109	0,53
<b>HRV-TI</b>	32,0 ± 8,9 21 / 48	25,7 ± 9,3 2 / 54	0,055	28,0 ± 9,5 11 / 54	25,3 ± 8,8 2 / 45	0,16
<b>PNN50</b>	12,2 ± 7,1 4 / 29	12,2 ± 9,1 0 / 44	0,78	13,3 ± 9,6 1 / 44	12,9 ± 9,9 0 / 44	0,65
<b>RMSSD</b>	77,2 ± 43,8 33 / 166	77,4 ± 45,6 17 / 256	0,98	77,3 ± 46,8 24 / 256	77,2 ± 43,6 17 / 246	0,76

- **Gruppe 3:** Wegen der geringen Stichprobengröße dieser Gruppe (Barbital-Gruppe; 4 Patienten) waren große Mittelwert-Unterschiede erforderlich, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erreichen. Deutlich verkürzt gegenüber Patienten, die Medikamente anderer Wirkstoffgruppen erhielten, war der mittlere RR-Abstand, wobei sich sowohl der Mittelwert (683 vs. 772 ms;  $p = 0,065$ ) als auch der Median (674 vs. 766 ms;  $p = 0,049$ ) bei Patienten der Gruppe 4 verkürzt zeigte. Der SDNN-Index war mit durchschnittlich 55,3 ms statistisch signifikant länger als bei anderen Patienten (39,7 ms;  $p = 0,039$ ). Auch die anderen Parameter zur Charakterisierung der Streuung der RR-Abstände waren bei Patienten dieser Gruppe erhöht, ohne dass allerdings die Grenze zur statistischen Signifikanz erreicht wurde.
- **Gruppe 4:** Bei diesen Patienten (Lamotrigin-Gruppe) war der SDNN-Index mit 47,3 ms tendenziell statistisch signifikant länger als bei anderen Patienten (39,2 ms;  $p = 0,065$ ). Außerdem ergab sich hier ein größerer Anteil von Intervallen mit Abweichungen über 50 ms vom Vorintervall (15,9 %) im Vergleich zu anderen Patienten (11,7 %;  $p = 0,036$ ) und der Parameter RMSSD wies mit durchschnittlich 96,6 ms größere Werte auf als bei Patienten mit anderen Medikationen (74,8 ms,  $p = 0,091$ ).
- **Gruppe 5:** Bei Patienten, die den SV2A-Liganden Levetiracetam erhielten, waren die mittleren RR-Abstände im Vergleich zu anderen Patienten erhöht (830 vs. 766 ms;  $p = 0,089$ ), die Streuung der RR-Abstände war größer (SDANN: 138 vs. 114 ms;  $p = 0,029$ ) und die Variabilität der Herzfrequenz war ebenfalls erhöht (32,0 vs. 25,5;  $p = 0,055$ ).

### 3.3.2 Geschlecht und Alter der Patienten

In Tabelle 4 ist außerdem der Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf die genannten Parameter enthalten. Bei Männern waren danach die mittleren RR-Abstände (Mittelwert und Median) statistisch signifikant höher gegenüber den

Werten bei Frauen (Mittelwert: 798 vs. 749;  $p = 0,0031$ ; Median: 789 vs. 743;  $p = 0,0087$ ). Die Wölbung der Häufigkeitsverteilung der RR-Abstände war bei den Männern im Mittel niedriger als bei den Frauen (1,99 vs. 3,39;  $p = 0,0040$ ). Weiterhin ließen sich Unterschiede in Bezug auf SDNN ( $p = 0,069$ ) und SDANN ( $p = 0,014$ ) nachweisen. In beiden Fällen ergaben sich in der Gruppe der Männer höhere Werte. Insgesamt deuten diese Ergebnisse auf eine höhere Herzfrequenzvariabilität bei den männlichen Patienten hin.

Weiterhin wurde der Einfluss des Alters auf die Langzeit-EKG-Parameter untersucht. Dazu wurden Korrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet (Tabelle 5). Auch hier waren mehrere Zusammenhänge als statistisch bedeutsam ( $p < 0,05$ ) oder zumindest tendenziell statistisch bedeutsam ( $p < 0,10$ ) zu klassifizieren. In Tabelle 5 bedeuten positive Korrelationskoeffizienten, dass ein direkter Zusammenhang bestand, mit der Zunahme des Alters stieg der Wert des entsprechenden Langzeit-EKG-Parameters an. Für negative Korrelationskoeffizienten war der Zusammenhang dagegen indirekt, hier bestand die Tendenz, dass mit zunehmendem Alter ein Rückgang des Langzeit-EKG-Parameters festzustellen war.

Mit zunehmendem Alter nahm danach der RR-Abstand (Mittelwert und Median) signifikant zu. Ein mit dem Alter rückläufiges Verhalten zeigten dagegen die Schiefe der Verteilungsfunktion der RR-Abstände, die Parameter zur Streuung der RR-Abstände (SDNN und SDANN) sowie der Anteil der RR-Abstände mit vergleichsweise großen Änderungen gegenüber dem Vorintervall.

Tabelle 5: Ergebnisse der Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem Patientenalter und den Langzeit-EKG-Parametern. Angegeben sind der Korrelationskoeffizient nach Spearman sowie der p-Wert.

Zusammenhang zwischen Alter und...	Korrelationskoeffizient nach Spearman	p-Wert
<b>RR-Abstand Mittelwert</b>	0,135	0,074
<b>RR-Abstand MEDIAN</b>	0,180	0,017
<b>Schiefe</b>	-0,163	0,031
<b>Wölbung</b>	0,089	0,24
<b>SDNN</b>	-0,164	0,031
<b>SDANN</b>	-0,199	0,0084
<b>SDNN Index</b>	-0,062	0,41

Zusammenhang zwischen Alter und...	Korrelationskoeffizient nach Spearman	p-Wert
RR-Abstand Mittelwert	0,135	0,074
HRV_TI	0,016	0,83
PNN50	-0,257	0,0006
RMSSD	-0,048	0,53

Die beiden folgenden Abbildungen (Abbildung 5, Abbildung 6) zeigen beispielhaft den Zusammenhang zwischen Alter und medianem RR-Abstand bzw. Alter und SDANN.

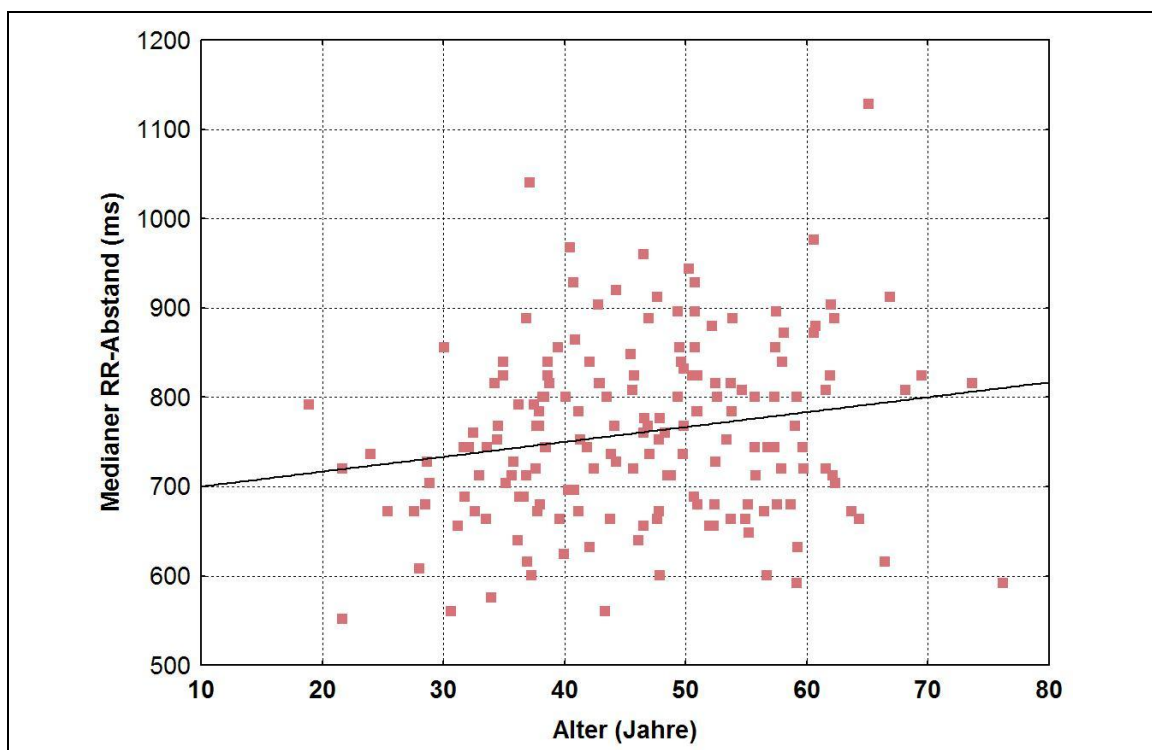


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen dem Alter und dem medianen Abstand der RR-Intervalle. Die eingezeichnete Linie ist die beste Ausgleichsgerade zwischen den Datenpunkten.

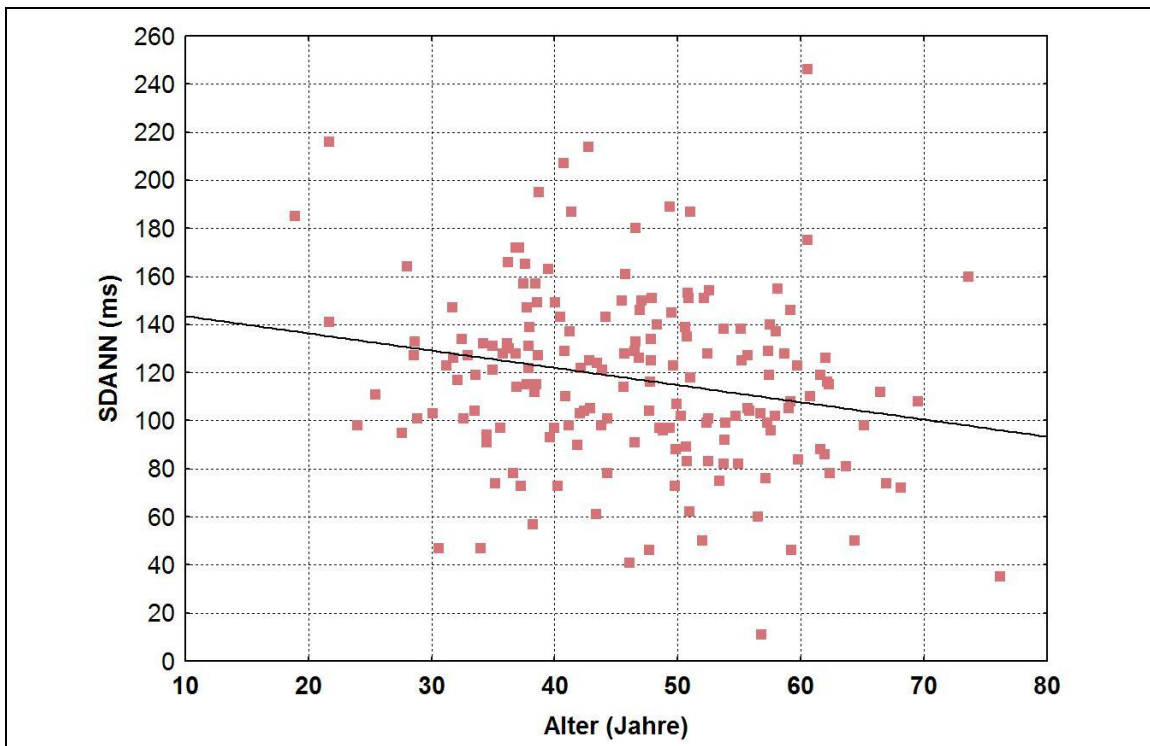


Abbildung 6: Zusammenhang zwischen dem Alter und der Streuung SDANN der RR-Intervalle. Die eingezeichnete Linie ist die beste Ausgleichsgerade zwischen den Datenpunkten.

### 3.3.3 Multifaktorielle Betrachtung

In einer multifaktoriellen Auswertung wurden die in Kap. 3.3.1 und 3.3.2 unifaktoriell auf ihren Einfluss auf die Langzeit-EKG-Parameter untersuchten Einflussgrößen gemeinsam verwendet. Dies geschah mit Hilfe des „allgemeinen linearen Modells“, bei dem eine lineare Gleichung mit einer Zielgröße (hier: je ein Langzeit-EKG-Parameter) und mehreren Einflussgrößen (hier: Alter, Geschlecht, Diagnose, Wirkstoffgruppe) aufgestellt wird, deren Faktoren so berechnet werden, dass die Abweichungen zwischen den gemessenen Werten der Langzeit-EKG-Parameter und der durch die Gleichung gegebenen Werte minimiert werden. Für jeden Einflussfaktor ist hier die Angabe einer Irrtumswahrschein-

lichkeit möglich, so dass eine Aussage getroffen werden kann, ob ein Einfluss unter rechnerischer Kontrolle der übrigen Einflussgrößen gegeben ist.

Tabelle 8 im Anhang zeigt die auf die wesentlichen Zahlen reduzierten Ergebnisse der Berechnungen. Angegeben sind dort jeweils der Schätzwert des Faktors der linearen Gleichung für jeden Einflussfaktor sowie die zugehörige Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$ . Aus dem Vorzeichen des Schätzwertes kann ein Rückschluss auf die Richtung eines ggf. vorhandenen Einflusses gezogen werden. Für den Parameter Schiefe war eine Berechnung aufgrund struktureller numerischer Probleme des Modellansatzes nicht möglich.

Statistisch signifikante oder zumindest tendenziell signifikante Ergebnisse waren wie folgt zu verzeichnen:

- **RR-Abstand:** Sowohl für den Mittelwert als auch für den Median ergaben sich höhere Werte für Männer, höhere Werte für Patienten, die Medikamente der Wirkstoffgruppe 5 erhielten, und ältere Patienten. Tendenziell niedrigere Werte wurden bei Patienten gefunden, die Medikamente der Wirkstoffgruppe 3 erhielten.
- **SDNN:** Ein Einfluss ergab sich hier nur für das Geschlecht, Männer wiesen tendenziell höhere Streuungen auf als Frauen.
- **SDANN:** Zusätzlich zum Geschlecht waren ein Einfluss der Wirkstoffgruppe 5 (ja: höhere Streuungen) sowie ein solcher des Alters vorhanden. Ältere Patienten neigten dabei zu geringeren Werten der Streuung der RR-Abstände.
- **SDNN-Index:** Hier war nur ein Einfluss der Einnahme von Medikamenten der Wirkstoffgruppe 3 gegeben. Patienten mit Einnahme dieser Präparate wiesen tendenziell höhere Werte des SDNN-Index auf.
- **HRV-Ti:** Hier war nur ein Einfluss der Einnahme von Medikamenten der Wirkstoffgruppe 5 gegeben. Patienten mit Einnahme dieser Präparate wiesen tendenziell höhere Werte des HRV-Ti auf.
- **PNN50:** Mit zunehmendem Alter sank der Anteil der RR-Intervalle, die um mindestens 50 ms vom Wert des Vorintervalls abwichen.





	Geschl.	Diagnose	Wirkstoffgruppe					Alter (0,017)
			1	2	3	4	5	
RMSSD								

### 3.4 Einfluss des Wirkstoffspiegels auf die Ergebnisse des Langzeit-EKGs

In einem letzten Schritt der Analyse wurden Zusammenhänge zwischen gemessenen Wirkstoffspiegeln der einzelnen Antikonvulsiva und den Langzeit-EKG-Parametern untersucht. Diese Analysen mussten auf diejenigen 6 Wirkstoffe beschränkt werden, zu denen Messwerte der Wirkstoffspiegel vorlagen (Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Gabapentin, Oxcarbazepin und Lamotrigin). Die folgende Tabelle 7 enthält die Werte der Korrelationskoeffizienten nach Spearman für die Charakterisierung der Zusammenhänge. Statistisch signifikante Ergebnisse ( $p < 0,05$ ) sind grau unterlegt.

Zusammenhänge zwischen Wirkstoffspiegeln und Langzeit-EKG-Parametern konnten nur für die 15 Patienten gefunden werden, die Lamotrigin (Wirkstoffgruppe 4) erhielten. Hier war mit zunehmenden Spiegeln eine Zunahme des SDNN-Index, des PNN50 sowie des RMSSD nachweisbar ( $p < 0,05$ ).

Tabelle 7: Spearman-Korrelationskoeffizienten zur Charakterisierung des Zusammenhanges zwischen Wirkstoffspiegeln einzelner Antikonvulsiva und den Parametern des Langzeit-EKGs.

Spearman-Korrelation	RR- Abstand Mittel- wert	RR- Abstand MEDIAN	SDNN	SDANN	SDNN Index	HRV_TI	PNN50
Carbamazepin (n=57)	-0,070	-0,028	0,039	0,000	0,043	-0,080	-0,012
Phenytoin (n=24)	0,156	0,143	0,095	0,132	-0,306	0,178	-0,201
Valproat (n=44)	0,154	0,137	-0,176	-0,210	0,032	0,004	-0,138
Gabapentin (n=8)	-0,619	-0,635	-0,216	-0,167	0,120	-0,263	-0,012

Spearman-Korrelation	RR- Abstand Mittel- wert	RR- Abstand MEDIAN	SDNN	SDANN	SDNN Index	HRV_TI	PNN50
Oxcarbazepin (n=13)	0,118	0,058	0,106	0,176	-0,055	0,136	-0,078
Lamotrigin (n=15)	0,104	0,141	0,318	-0,193	0,588	0,093	0,631

Spearman-Korrelation	RMSSD	Schiefe	Wölbung
Carbamazepin (n=57)	-0,049	-0,011	-0,079
Phenytoin (n=24)	-0,071	0,036	-0,050
Valproat (n=44)	-0,042	0,080	0,110
Gabapentin (n=8)	0,192	-0,024	-0,143
Oxcarbazepin (n=13)	-0,209	0,253	-0,211
Lamotrigin (n=15)	0,642	0,304	0,389

### 3.5 Zusammenfassende Bewertung

Zwischen den drei Probandengruppen konnte ein statistisch nachweisbarer Unterschied nur im Hinblick auf den Parameter PNN50 (Anteil der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung zum vorausgehenden Intervall [%]) festgestellt werden. Kontrollpatienten wiesen mit durchschnittlich 18,8 % einen deutlich höheren Wert auf als Epilepsie- (12,2 %) und Schmerzpatienten (12,1 %). Auch andere Parameter (Wölbung, SDNN, SDANN, HRV-TI) wiesen auf eine höhere Herzfrequenzvariabilität in dieser Gruppe hin, ohne dass diese Unterschiede allerdings als statistisch signifikant nachweisbar waren.

Sowohl für das Lebensalter der Probanden (RR-Abstand, Schiefe, SDNN, SDANN, PNN50) als auch für das Geschlecht (RR-Abstand, Wölbung, SDANN) konnten statistisch signifikante Einflüsse auf Parameter der Herzfrequenzvariabilität nachgewiesen

werden. Um den Einfluss dieser Größen rechnerisch zu kontrollieren, wurde eine multifaktorielle Auswertung (allgemeines lineares Modell) durchgeführt, bei der neben diesen beiden Parametern die Diagnose sowie die Einnahme einer der 5 Wirkstoffgruppen auf die Herzfrequenzparameter untersucht wurden. Dabei ergab sich, dass die Studiengruppe (Epilepsie, Schmerz) auf keine der untersuchten Frequenzkenngrößen einen statistisch nachweisbaren Einfluss ausübte. Allerdings erhöhten sich sowohl der RR-Abstand als auch die Variabilität der Herzfrequenz bei Patienten, die Medikamente der Gruppe 5 (SV2A-Ligant) erhielten, gegenüber denen, die diese nicht erhielten. Bei Einnahme der Wirkstoffe aus Gruppe 3 (Barbital) war eine Tendenz zu niedrigerer Frequenz mit ebenfalls höherer Variabilität zu erkennen. Bei Patienten mit Antikonvulsiva-Medikation der Gruppe 5 (SV2A-Ligant) bestand zudem eine positive Korrelation zwischen den gemessenen Wirkstoffspiegeln und einzelnen Parametern der Variabilität (SDNN-Index, PNN50, RMSSD). Daneben zeigt sich auch in der multifaktoriellen Auswertung der Einfluss von Alter und Geschlecht auf die untersuchten Parameter.

## 4 Diskussion

Die Mortalität der Epilepsie-Patienten ist im Vergleich zur Gesamtpopulation in etwa um den Faktor 2-3 erhöht (Johnston und Smith 2007; Scorza et al. 2008). Haupttodesursache ist der SUDEP, dessen Ätiologie und Pathogenese bis heute nur sehr unvollkommen verstanden sind. Da der SUDEP als grundsätzlich vermeidbar angesehen wird (Nashef und Ryvlin 2009), wird international intensiv nach Möglichkeiten der Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko sowie praktikablen und wirksamen Verfahren zur Prävention und Behandlung gesucht (Lathers 2009).

In zahlreichen Untersuchungen werden ventrikuläre Arrhythmien als mögliche Ursache des SUDEP impliziert. Auch wenn die Evidenz für diese Annahme – wie im Übrigen auch für alle anderen möglichen Ursachen – lückenhaft ist, so gibt es doch eine Reihe von sehr ernst zu nehmenden Hinweisen auf kardiale Rhythmusstörungen als unmittelbare Todesursache (z. B. Nei et al. 2004; Leung et al. 2006). Ebenfalls deutliche Hinweise finden sich in der Literatur darauf, dass diese durch starke peri- oder postiktale vegetative Einflüsse verursacht werden (Darbin et al. 2003; Naritoku et al. 2003; Darbin und Naritoku 2004). Es gibt allerdings derzeit keine gesicherten Erkenntnisse darüber, ob und ggf. anhand welcher EKG-Anomalien eine Vorhersage des SUDEP-Risikos möglich ist (Surges et al. 2010), und der Stellenwert einzelner Arrhythmieformen im pathogenetischen Geschehen ist ebenfalls unklar (Leung et al. 2006). Zudem ist unklar, zu welchem Anteil kardiale und zu welchem Anteil pulmonale Faktoren am kausalen Geschehen beteiligt sind (So 2008). Zwar sind diese *post hoc* oft nicht sicher zu differenzieren; eine Untersuchung von 15 Todesfällen im Beisein von Zeugen, von denen in 12 Fällen erhebliche Atembeschwerden des Patienten vor dem Tod berichtet wurden (Langan et al. 2000), lässt allerdings Zweifel an der zentralen kausalen Bedeutung kardialer Arrhythmien zu.

Unter der Annahme, dass die Hypothese einer primär kardial-rhythmologischen, vegetativ medierten Todesursache beim SUDEP zutrifft – was keinesfalls gesichert ist –, müssen zwei grundsätzlich unterschiedliche Erklärungsansätze für den zugrunde liegenden Mechanismus diskutiert werden:

- Die vegetative Imbalance, die die Arrhythmie auslöst, kann Folge des Anfallsgeschehens selbst sein,
- sie kann aber auch Folge von mit dem Grundleiden einhergehenden Kofaktoren sein, also etwa der antikonvulsiven Pharmakotherapie.

In der vorliegenden, im Grenzgebiet zwischen der Neurologie und Kardiologie durchgeführten, Studie wurde der Versuch unternommen, die Frage zu beantworten, ob durch die Therapie mit Antiepileptika Parameter der Herzfrequenzvariabilität – die als Parameter für den vegetativen Tonus des Herzens und seine mögliche medikamentöse Beeinflussung seit geraumer Zeit validiert sind (Stein et al. 1994) – in einer Weise beeinflusst werden, die als iatrogen gesteigerte Bereitschaft für Arrhythmien bei Epilepsie-Patienten zu deuten wäre.

Um das potenziell erhöhte Arrhythmierisiko nachzuweisen, wurde für die Analyse die Herzfrequenzvariabilität gewählt, ein in der Kardiologie bewährtes Verfahren für den Nachweis eines erhöhten Risikos für einen plötzlichen Herztod; das diesem Verfahren zugrunde liegende Konzept basiert auf der Annahme, dass eine subnormale kardiale parasymphatische Adaptabilität in Situationen mit erhöhter sympathischer Stimulation zur Entstehung maligner ventrikulärer Arrhythmien prädestiniert (Billman 2009). Da eine reduzierte Variabilität der Herzfrequenz die Fähigkeit des Organismus reduziert, Stresssituationen – wie sie der epileptische Anfall beispielhaft darstellt – zu kompensieren, ist diese grundsätzlich als Risikofaktor für den SUDEP in Erwägung zu ziehen (Surges et al. 2009b).

Die Diskrimination zwischen dem Grundleiden einerseits und der Therapie andererseits als möglicher Ursache von Änderungen der Herzfrequenzvariabilität hat erhebliche therapeutische Implikationen: Ist die medikamentöse Therapie verantwortlich, müsste man die Dosierung in Risikofällen zurückhaltend gestalten, ist es dagegen das Anfallsleiden selbst, dann ist die Konsequenz exakt entgegengesetzt, d. h. eine maximale Unterdrückung der Krampfbereitschaft wäre dann imperativ.

Die Beantwortung dieser Frage in einer empirischen Untersuchung erfordert naturgemäß eine Gruppe von Patienten, die zwar antiepileptische Medikamente einnehmen, aber nicht an einer zerebralen Anfallsneigung leiden; daher wurden in die vorliegende Untersuchung neben 110 Epilepsie-Patienten auch 42 Patienten einbezogen, die im Rahmen einer Be-

handlung chronischer Schmerzsyndrome Antikonvulsiva einnehmen. Auf diese Weise hätten eventuell auftretende Abweichungen der Herzfrequenzvariabilität auf das Grundleiden oder auf die Medikation zurückgeführt werden können.

Ein solcher Einfluss fand sich jedoch insgesamt bei beiden Patientengruppen nicht in überzeugender Weise. Nach Korrektur gegen die beobachteten Einflüsse von Alter und Geschlecht auf die Herzfrequenzvariabilität gab es keine signifikanten Gruppenunterschiede; allerdings erhöhten sich sowohl der RR-Abstand als auch die Variabilität der Herzfrequenz bei Patienten, die Medikamente der Gruppe 5 (SV2A-Ligant) erhielten, und bei Einnahme der Wirkstoffe aus Gruppe 3 (Barbital) war eine Tendenz zu niedrigerer Frequenz mit ebenfalls höherer Variabilität zu erkennen. Bei Patienten mit Antikonvulsiva-Medikation der Gruppe 5 (SV2A-Ligant) bestand zudem eine positive Korrelation zwischen den gemessenen Wirkstoffspiegeln und einzelnen Parametern der Variabilität (SDNN-Index, PNN50, RMSSD).

Solche punktuellen Korrelationen sind allerdings mit Vorsicht zu betrachten, da sie zufällig zustande gekommen sein können: Stellt man – wie in der vorliegenden Arbeit – eine Vielzahl von statistischen Prüfungen an, so ergibt sich mit einer berechenbaren Wahrscheinlichkeit ein signifikantes Ergebnis, ohne dass diesem eine systematische Korrelation zugrunde liegt. Dieses in der Medizin oft unterschätzte Phänomen der „zufälligen Signifikanz“ lässt sich mit folgendem Beispiel einer Zufallsstichprobe aus einer bekannten Grundgesamtheit illustrieren: Aus einem Behälter mit gleich vielen schwarzen und weißen Kugeln werden zwanzig Kugeln gezogen. Der Behälter ist, analog zu den meisten realen Grundgesamtheiten, als unbegrenzt zu denken, so dass sich durch eine Ziehung das Verhältnis der Kugeln im Behälter nicht verändert. Aufgrund des Chi-Quadrat-Tests wäre auf ein (auf 5 %-Niveau) „signifikantes“ Übergewicht der Farbe Weiß dann zu schließen, wenn mindestens 16 weiße und höchstens 4 schwarze Kugeln gezogen würden. Ein solches Ergebnis ist nach der Chi-Quadrat-Verteilung bei 3 von 100 Ziehungen zu erwarten.

In etwa jedem dreißigsten Fall kommt es also zum  $\alpha$ -Fehler oder „Fehler erster Art“: Obwohl die Nullhypothese (wie in diesem Fall bekannt ist) in der Grundgesamtheit zutrifft, wird sie aufgrund des Stichprobenergebnisses verworfen. Dabei sind die Verhältnisse im Experiment bei nur 20 Kugeln und nur zwei Ausprägungen des Parameters Farbe (1 Freiheitsgrad) noch günstig. Bei komplexeren Fragestellungen, wie sie in dieser Arbeit diskutiert werden, treten zufällige Verzerrungen noch öfter auf. Bei einer Unter-

suchung von 20 und mehr Tabellen ist also damit zu rechnen, dass eine von ihnen rein zufällig auf 5 %-Niveau signifikant ist. Dabei ist es unerheblich, ob jedes Mal der gleiche Zusammenhang inferenzstatistisch geprüft wird oder, wie in der Praxis üblich, eine Vielzahl möglicher Beziehungen.

Über diesen statistischen Aspekt hinaus sind bei der Interpretation der Befunde weitere methodisch bedingte Limitationen zu bedenken:

- Die drei Studiengruppen wiesen bezüglich des Alters signifikante Unterschiede auf; diese lagen allerdings quantitativ unter 15 Jahren, und die Epilepsie-Patienten lagen zwischen den beiden anderen Gruppen. Nach Perini und Veicsteinas (2003) ist zudem bei Erwachsenen kein relevanter Einfluss des Alters auf die HRV nachzuweisen.
- Die Untersuchung konnte gerätebedingt nur mit der zeitabhängigen Analyse durchgeführt werden, frequenzabhängige oder neuere, nichtlineare Verfahren standen nicht zur Verfügung. Es ist allerdings nicht sicher, welches der Analyseverfahren am besten geeignet ist und ob die zeitabhängige gegenüber der frequenzabhängigen Analyse oder anderen Verfahren Nachteile hat (Huikuri et al. 2009).
- Die HRV als Messgröße der vegetativen Aktivität ist zwar weitgehend akzeptiert; es gibt aber durchaus auch andere Verfahren, etwa die MSNA („muscle sympathetic nerve activity“ [Andreas et al. 2003]). Auch die MSNA wurde als Parameter mit einer prognostischen Aussagekraft für kardiale Zwischenfälle beschrieben (Barretto et al. 2009; Munhoz et al. 2009); es ist daher nicht auszuschließen, dass bei Verwendung anderer Zielgrößen eine Risikoerhöhung durch antiepileptische Medikation zu erkennen gewesen wäre. Direkt wurde diese Frage bislang allerdings nicht untersucht.

Trotz der durch diese Betrachtungen gebotenen Zurückhaltung in der Interpretation insbesondere auch der nicht signifikanten, lediglich tendenziell vorhandenen Zusammenhänge steht die Untersuchung durchaus in Einklang mit einer Arbeit von Persson et al. (2003), die bei Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie nach der medikamentösen Einstellung mit Carbamazepin (entspricht der Medikamentengruppe 1 in der vorliegenden Untersuchung) eine deutliche Erniedrigung der Standardabweichung der RR-



Intervalle beschrieben. Im Unterschied zur vorliegenden Untersuchung erfolgte aber keine multivariate Prüfung, was aufgrund der sehr heterogenen Altersstruktur der Stichprobe von Persson et al. (2003) – 15 Patienten zwischen 24 und 76 Jahren – sicher sinnvoll gewesen wäre, und überdies ergab die Nachrechnung des Unterschiedes in der Standardabweichung der RR-Intervalle –  $63 \pm 24$  ms vor bzw.  $56 \pm 23$  ms nach medikamentöser Einstellung – mit einem p von 0,4216 im t-Test keine Signifikanz.

Es ist natürlich nicht ausgeschlossen, dass die Untersuchung einer größeren Stichprobe deutlichere Aufschlüsse erbringen würde; der damit verbundene Aufwand wäre aber nur dann gerechtfertigt, wenn sich aus der Literatur deutliche und konsistente Hinweise auf das Zutreffen der putativen Kausalkette „antiepileptische Medikation → Reduktion der Herzfrequenzvariabilität → Erhöhung des SUDEP-Risikos“ ergeben würden.

Dies ist aber in der neueren Literatur eher nicht der Fall; im Gegenteil verdichten sich besonders in den letzten Jahren die Hinweise darauf, dass das Anfallsgeschehen selbst und nicht die Medikation für den SUDEP verantwortlich ist (Lathers und Schraeder 2002; Opekin und Berkovic 2003; Surges et al. 2009b): So ergab eine langfristige Fall-Kontroll-Studie ein deutlich erhöhtes SUDEP-Risiko bei Patienten, bei denen die Epilepsie frühzeitig begonnen hatte, bei hoher Anfallsfrequenz (über 50/Jahr), bei häufigem Wechsel der antiepileptischen Medikation und bei Kombinationsbehandlung mit mehr als 2 Medikamenten gegenüber der Monotherapie (Nilsson et al. 1999).

Es gibt allerdings auch diametral entgegengesetzte Befunde: P-Codrea (Tigaran) et al. (2005) berichteten bei SUDEP-Fällen von einem erhöhten Risiko bei *spätem* Epilepsiebeginn und *niedrigerer* Anfallsfrequenz, und Hitiris et al. (2007) widersprachen der prognostisch ungünstigen Wirkung der Kombinationstherapie. Vlooswijk et al. (2007) konnten in einer retrospektiven vergleichenden Untersuchung an SUDEP verstorbener und gleich schwer erkrankter überlebender Patienten keinen der in der Literatur häufig genannten Risikofaktoren – männliches Geschlecht, generalisierte Krämpfe, hohe Anfallsfrequenz, bestimmte Einzelsubstanzen, Kombinationstherapien oder psychiatrische Komorbidität – bestätigen.

In der genannten Studie von P-Codrea (Tigaran) et al. (2005) fand sich autoptisch bei einer Mehrzahl der Patienten eine deutliche myokardiale Fibrose, die eine erhöhte Vulnerabilität des Reizleitungssystems gegenüber Arrhythmien sowie das Auftreten einer elektrophysiologischen Instabilität auf morphologische Weise erklären würde. Nach Scorza et

al. (2009) sind für die Myokardfibrose möglicherweise die Thalamus-Dysfunktion sowie vegetative Einflüsse, die im Verlauf des Anfallsleidens auftreten, verantwortlich.

In der Literatur wird in der Regel die iktale vegetative Aktivierung als kardialer Risikomechanismus für den SUDEP diskutiert; nach Schuele (2009) ist aber die vorliegende Evidenz ebenso mit der postiktalen Deaktivierung als Auslöser vereinbar.

Abweichungen in der Variabilität der Herzfrequenz – seien diese nun durch die antiepileptische Medikation induziert oder nicht – wurden zwar verschiedentlich mit dem SUDEP in Verbindung gebracht (Kennebäck et al. 1997; Tomson et al. 1998; Persson et al. 2003); eine ausreichende Evidenz für eine kausale Bedeutung gibt es aber in der Literatur derzeit nicht (Stöllberger und Finsterer 2004; So 2008). In einer Fall-Kontroll-Studie an insgesamt 14 Patienten, von denen 7 einen SUDEP erlitten hatten, fanden Surges et al. (2009a) keinerlei Unterschiede der interiktalen Herzfrequenzvariabilität zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten, was als deutlicher Hinweis gegen eine prognostische Bedeutung dieses Parameters zu werten ist. In einem weiteren Sinne spricht eine im gleichen Jahr publizierte Studie an 38 Patienten (Surges et al. 2010) eher gegen ein primär Arrhythmie-bedingtes Geschehen beim SUDEP: Hier waren beim Vergleich von je 19 Patienten weder Repolarisations- noch andere EKG-Anomalien mit dem SUDEP assoziiert.

Eine Untersuchung von Hallioglul et al. (2008) bestätigt unsere skeptische Einschätzung der medikamentös bedingten HRV-Änderung als möglichen SUDEP-Risikofaktor: Die Autoren fanden an einer Stichprobe von 78 behandelten und 14 unbehandelten Patienten mit Epilepsie eine gegenüber 83 gesunden Kontrollen gleichermaßen reduzierte Herzfrequenzvariabilität, was als deutlicher Hinweis auf die Epilepsie als Ursache zu bewerten ist; dieser wird unterstützt durch die Beobachtung, dass in dieser Studie die behandelten gegenüber den unbehandelten Epileptikern *günstigere* Befunde aufwiesen.

Diese Beobachtung steht in Einklang mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, aber in direktem Widerspruch zu einer Untersuchung von Lossius et al. (2007), die bei langsamem Entzug einer antiepileptischen Medikation eine deutliche Zunahme der HRV beobachteten. Insgesamt ist der jeweilige Einfluss von Epilepsie und antiepileptischer Me-

dikation auf die HRV derzeit nicht zu beurteilen, diese scheint aber keine zentrale Rolle in der Entstehung des SUDEP zu spielen.

Die moderne Sichtweise der Ursachen des SUDEP lässt sich am ehesten als „*fatale Koexistenz mehrerer prädisponierender und auslösender Faktoren*“ (Surges et al. 2009b) zusammenfassen; nach der vorliegenden Untersuchung und der einschlägigen Literatur spielt die antiepileptische Medikation in diesem System keine Schlüsselrolle, indem sie die Herzfrequenzvariabilität reduziert.

Im Gegenteil gibt es sehr ernstzunehmende Hinweise darauf, dass eine unzureichende antiepileptische Medikation in die Pathogenese des SUDEP involviert ist: Nach einer Literaturübersicht von Hughes (2009) ist die Non-Compliance bei der Einnahme von Antikonvulsiva der insgesamt bedeutendste identifizierbare SUDEP-Risikofaktor. Eine Haaranalyse auf Antiepileptika-Konzentrationen bei Patienten mit Epilepsie zeigte in SUDEP-Fällen eine gegenüber an anderen Ursachen verstorbenen und überlebenden Patienten signifikant erhöhte Variabilität, was auf eine unregelmäßige Einnahme der Medikation schließen lässt (Williams et al. 2006).

Die Beobachtung von Kennebäck et al. (1997), die nach Absetzen der antiepileptischen Medikation (wegen Nebenwirkungen) einen sprunghaften Anstieg der ventrikulären Extrasystolie und eine Reduktion der HRV fanden, bietet für die Risikoerhöhung durch inkonsequente Medikamenteneinnahme einen zusätzlichen Erklärungsansatz. In diesem Zusammenhang wäre die Untersuchung von Änderungen der Herzfrequenzvariabilitätsparameter bei der Einleitung oder beim Absetzen der Antikonvulsiva von weiterem Interesse.

Auch diese Annahme ist aber nicht Konsens: Opeskin et al. (1999) fanden in einer Fall-Kontroll-Autopsiestudie (44 Patienten nach SUDEP und 44 Patienten unter antiepileptischer Behandlung, die an anderen Ursachen verstorben waren) keinerlei Unterschiede in den Konzentrationen der verschiedenen Wirkstoffe und damit weder Hinweise auf einen schädlichen noch auf einen schützenden Einfluss der Medikation.

Es ist insgesamt vor dem Hintergrund der bislang publizierten Literatur nach der vorliegenden Untersuchung sehr fraglich, ob sich die Herzfrequenzvariabilität als Zielparame-ter für die SUDEP-Risikostratifizierung eignet; eine Untersuchung von Persson et al. (2007) zeigte etwa, dass Patienten mit Epilepsie sich von Gesunden in diesem Punkt nicht unterscheiden. Diese Studie bestätigte das bereits früher publizierte Ergebnis, dass eine chirurgische Behandlung der Epilepsie die HRV nicht beeinflusst (Persson et al. 2006); dass diese nach einigen Untersuchungen dagegen dem SUDEP vorbeugt (Jehi und Najm 2008), spricht ebenfalls gegen eine bedeutende prognostische Bedeutung die- ses Parameters.

In zukünftigen Untersuchungen, die sich dem Thema „Antikonvulsiva, Epilepsie und Ar-rythmierisiko“ widmen, sollten daher auch andere kardiologische Verfahren, wie Spät-potentiale, T-Wellen-Alternation und Barorezeptorfunktion, zur Risikostratifizierung eingesetzt werden.

Insgesamt sind die Ursachen des SUDEP bis heute weitgehend unklar (Monté et al. 2007; Lathers 2009; Scorza et al. 2009; So et al. 2009; Surges et al. 2009b); alle ent-sprechenden Untersuchungen kranken zudem an der Tatsache, dass nach einer Untersu-chung von Schraeder et al. (2006) die Todesursache SUDEP bei der Feststellung des Todes häufig nicht diagnostiziert wird; dieses Risiko ist besonders hoch, wenn der Leichnam nicht obduziert wird, was in Deutschland bekanntlich sehr häufig der Fall ist. Der Wert epidemiologisch-empirischer Daten zum SUDEP wird durch die unzureichen-de Fallerfassung, unzutreffende Todesursachenfeststellung und ungenügende Obdukti-onsfrequenz entscheidend gemindert (Johnston und Smith 2007). Lathers und Schraeder (2009) forderten in diesem Zusammenhang den Aufbau einer weltweiten Datenbank von Patienten mit Epilepsie, die plötzlich und unerwartet versterben; diese sei, soweit tech-nisch und sozioökonomisch möglich, auf Sektionsbefunden aufzubauen und überall dort, wo dies nicht in Frage kommt, durch akribische Befragung von Familienangehörigen zu ergänzen.

Derzeit dürfte die zuverlässigste Methode zur Vorbeugung des SUDEP in einer konse-quenten, raschen und effektiven Unterdrückung der Anfälle, besonders vom *Grand mal*-Typ, liegen (Tomson et al. 2005; So et al. 2009). Bedenken bezüglich einer Risikoerhö-hung durch antiepileptische Medikamente sind nach der vorliegenden Untersuchung und

dem Stand der Wissenschaft sehr wahrscheinlich unbegründet und dürfen auf keinen Fall dazu führen, dass in der Anfallskontrolle inkonsequent vorgegangen wird. Es erscheint aber aufgrund verschiedener Hinweise auf den ungünstigen Einfluss von Kombinationsbehandlungen (siehe etwa Nilsson et al. 1999, 2001; Opeskin et al. 1999; Opeskin und Berkovic 2003; Tomson et al. 2005; Scorza et al. 2008; Asadi-Pooya und Sperling 2009) ratsam, die effektive Anfallskontrolle mit so wenig Einzelsubstanzen wie möglich – aber so vielen, wie nötig – sicherzustellen (Walczak 2003).

## 5 Zusammenfassung


Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Daten zur Herzfrequenzvariabilität an 175 Probanden ausgewertet, die zwischen Oktober 2000 und Dezember 2002 in der Hardtwaldklinik I, Neurologisches Zentrum Bad Zwesten, erhoben worden waren. Dabei handelte es sich um Langzeit-EKG-Messungen an 110 Epilepsie-Patienten, 42 Patienten unter Schmerzmedikation und 23 gesunden Kontroll-Probanden. Der Anteil weiblicher Probanden betrug 61,7 % und war nicht statistisch signifikant verschieden bei beiden Gruppen. Die Kontroll-Probanden waren mit durchschnittlich 38,2 Jahren allerdings deutlich jünger als Epilepsie-Patienten (46,3 Jahre) und Schmerzpatienten (51,1 Jahre). Die Patienten beider Studiengruppen standen unter Antikonvulsiva-Medikation, wobei 5 Gruppen von Wirkstoffen unterschieden wurden: Gruppe 1: Medikamente zur Beeinflussung der Na-Kanäle der neuronalen Membran (n=103 Patienten), Gruppe 2: Wirkung auf GABA (n=61), Gruppe 3: Barbitat (n=4), Gruppe 4: Hemmung der Freisetzung von Glutamat (n=18), Gruppe 5: SV2A-Ligant (n=9). Ziel der Untersuchung war der Vergleich statistischer Kenngrößen von Langzeit-EKG-Parametern im Hinblick auf Unterschiede zwischen den drei Probandengruppen und den Gruppen unterschiedlicher Antikonvulsiva. Dazu wurden bei jedem Probanden ein 12-Kanal-EKG über 24 Stunden abgeleitet und die Parameter RR-Abstand, Schiefe, Wölbung, SDNN, SDANN, SDNN-Index, Heart Rate Variability Triangular Index, PNN50 und RMSSD aus der Häufigkeitsverteilung der aufgezeichneten Herzaktivität bestimmt. Während der Versuchsphase traten bei keinem Probanden klinisch relevante Herzrhythmusstörungen auf.

Bei der Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität mittels 24-Stunden-LZ-EKG konnte bei den Patienten insgesamt kein negativer Einfluss der antiepileptischen Medikation festgestellt werden.

Die Hypothese, dass Antikonvulsiva über Effekte auf das autonome Nervensystem das Auftreten von Arrhythmien begünstigen können, konnte somit nicht unterstützt werden. Weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven und mit Einbeziehung der weiteren diagnostischen Verfahren sind notwendig, um diese Frage abschließend zu beantworten.

## 6 Anhang

### 6.1 Einwilligungserklärung



NEUROLOGISCHE AKUTKLINIK - BAD ZWESTEN  
WERNER WICKER KG

CHEFARZT  
PROF. DR. MED. F. L. WELTER  
VERWALTUNGSLEITERIN  
ANNELIE BAKSIC  
IK 2406 2121 6

**Einwilligungserklärung:** für internistische Befunderhebung, Ruhe- und 24-Stunden-EKG, Bläntnahme.

**Studie:** Werden statistische Parameter des 24-Stunden-EKG's durch neurologische Medikamente beeinflusst? \_\_\_\_\_

Hiermit erkläre ich, geboren am 25/06/64, mich einverstanden, bei mir o.g. Untersuchungen durchführen zu lassen. Bei der Blutprobe handelt es sich um Medikamentenspiegel, evtl. Nieren- und Leberwerte, Blutzucker und Blutbild.

Ich wurde darüber aufgeklärt, daß das Material anonymisiert und für Forschungszwecke verwendet wird.


Ich bin damit einverstanden, das die Befunde den zuständigen Ärzten mitgeteilt werden.

Ich behalte mir vor, die Erlaubnis zur Verwendung von mir gewonnenen Daten jederzeit und ohne Angaben von Gründen widerrufen zu können, ohne daß mir daraus Nachteile erwachsen.

Ich wurde durch Herrn Eugen Minkov über die Studie aufgeklärt.

Bad Zwesten, den 03.02.2007.

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der/des Patientin/ten



NEUROLOGISCHE AKUTKLINIK • WERNER WICKER KG • HARDSTRASSE 31 A • 34596 BAD ZWESTEN  
TEL. 0 56 26 / 87-8 00 • FAX 0 56 26 / 87-8 23 • KREISSPARKASSE SCHWALM-EDER BLZ 520 521 54 KONTO 175 465 707  
RAIFFEISENBANK BAD ZWESTEN BI Z. 520 613 03 KONTO 0003 714 740

## 6.2 Tabellarium

Tabelle 8: Ergebnisse der multifaktoriellen Auswertung zum Zusammenhang zwischen Geschlecht, Diagnosegruppe, verabreichtem Wirkstoff und Alter einerseits sowie den Parametern des Langzeit-EKG andererseits

	Kategorie	RR-Abstand Mittelwert		RR-Abstand Median		Wölbung	
		Schätzwert	p-Wert	Schätzwert	p-Wert	Schätzwert	p-Wert
<b>Geschlecht</b>	männlich	0,02077	0,029	0,01872	0,055	-0,250076	0,13
<b>Diagnose</b>	Epilepsie	0,01181	0,29	0,00873	0,44	0,198757	0,25
<b>Wirkstoffgruppe 1</b>	ja	-0,00341	0,81	-0,00639	0,66	0,015748	0,94
<b>Wirkstoffgruppe 2</b>	ja	0,00435	0,73	0,00127	0,92	0,018316	0,92
<b>Wirkstoffgruppe 3</b>	ja	-0,06717	0,038	-0,06964	0,038	0,029591	0,93
<b>Wirkstoffgruppe 4</b>	ja	-0,01767	0,26	-0,02552	0,12	0,047983	0,83
<b>Wirkstoffgruppe 5</b>	ja	0,03857	0,038	0,03501	0,070	-0,642831	0,49
<b>Alter</b>	(pro Jahr)	0,00193	0,030	0,00237	0,0098	0,012202	0,33
		SDNN		SDANN		SDNN Index	
	Kategorie	Schätzwert	p-Wert	Schätzwert	p-Wert	Schätzwert	p-Wert
<b>Geschlecht</b>	männlich	0,05134	0,035	0,06315	0,011	0,0437	0,25
<b>Diagnose</b>	Epilepsie	-0,01671	0,57	-0,00607	0,84	-0,01254	0,78
<b>Wirkstoffgruppe 1</b>	ja	-0,0364	0,30	-0,01267	0,72	-0,05839	0,27
<b>Wirkstoffgruppe 2</b>	ja	-0,00775	0,81	0,00932	0,78	0,01045	0,83
<b>Wirkstoffgruppe 3</b>	ja	0,04889	0,49	0,04471	0,54	0,15446	0,079
<b>Wirkstoffgruppe 4</b>	ja	0,01106	0,78	-0,02063	0,61	0,07472	0,18
<b>Wirkstoffgruppe 5</b>	ja	0,04023	0,39	0,08576	0,056	-0,07331	0,40
<b>Alter</b>	(pro Jahr)	-0,0036	0,12	-0,00419	0,078	-0,00392	0,28
		HRV-TI		PNN50		RMSSD	
	Kategorie	Schätzwert	p-Wert	Schätzwert	p-Wert	Schätzwert	p-Wert
<b>Geschlecht</b>	männlich	0,047843	0,10	0,050153	0,38	0,04245	0,37
<b>Diagnose</b>	Epilepsie	0,015447	0,66	-0,025404	0,72	-0,02357	0,68
<b>Wirkstoffgruppe 1</b>	ja	0,00605	0,89	-0,070836	0,36	-0,07453	0,26
<b>Wirkstoffgruppe 2</b>	ja	0,008494	0,82	0,034024	0,64	0,01306	0,83
<b>Wirkstoffgruppe 3</b>	ja	-0,047142	0,63	0,161951	0,24	0,06516	0,61
<b>Wirkstoffgruppe 4</b>	ja	-0,012651	0,79	0,114278	0,16	0,11231	0,096
<b>Wirkstoffgruppe 5</b>	ja	0,107824	0,036	-0,053945	0,66	-0,06654	0,53
<b>Alter</b>	(pro Jahr)	0,001497	0,59	-0,013729	0,016	-0,00471	0,30



### 6.3 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

ABBILDUNG 1: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER STUDIENGRUPPEN IN DER STICHPROBE ALLER 175 UNTERSUCHTEN PROBANDEN.....	21
ABBILDUNG 2: MITTLERES LEBENSALTER DER PROBANDEN IN DEN DREI STUDIENGRUPPEN ZUM ZEITPUNKT DER UNTERSUCHUNG .....	23
ABBILDUNG 3: STANDARDABWEICHUNG DES MITTELWERTES ALLER 5 MIN-NN-INTERVALLE DER PROBANDEN IN DEN DREI STUDIENGRUPPEN.....	26
ABBILDUNG 4: ANTEIL DER INTERVALLE MIT MINDESTENS 50 MS ABWEICHUNG ZUM VORAUSGEHENDEN INTERVALL (%) DER PROBANDEN IN DEN DREI STUDIENGRUPPEN.....	27
ABBILDUNG 5: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM ALTER UND DEM MEDIANEN ABSTAND DER RR-INTERVALLE. DIE EINGEZEICHNETE LINIE IST DIE BESTE AUSGLEICHSGERADE ZWISCHEN DEN DATENPUNKTEN.....	34
ABBILDUNG 6: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM ALTER UND DER STREUUNG SDANN DER RR-INTERVALLE. DIE EINGEZEICHNETE LINIE IST DIE BESTE AUSGLEICHSGERADE ZWISCHEN DEN DATENPUNKTEN.....	35
TABELLE 1: HÄUFIGKEITSVERTEILUNG DER GESCHLECHTER IN DEN DREI STUDIENGRUPPEN.....	22
TABELLE 2: ERGEBNISSE DER LANGZEIT-EKG-PARAMETER IM VERGLEICH DER STUDIENGRUPPEN.....	25
TABELLE 3: HÄUFIGKEIT DER VERORDNUNG UNTERSCHIEDLICHER ARTEN VON ANTIKONVULSIVA UND ZUSAMMENFASSUNG ZU WIRKSTOFFGRUPPEN, MEHRFACHNENNUNGEN MÖGLICH .....	29

---

<b>TABELLE 4: ERGEBNISSE DER LANGZEIT-EKG-PARAMETER IM VERGLEICH DER PATIENTEN MIT BZW. OHNE MEDIKATION BESTIMMTER WIRKSTOFFGRUPPEN SOWIE ZWISCHEN DEN GESCHLECHTERN. ANGEGBEN IST ZUDEM DER P-WERT DES MANN-WHITNEY-U-TESTS ZUM VERGLEICH DER JEWEILS ZWEI GRUPPEN. ....</b>	<b>30</b>
<b>TABELLE 5: ERGEBNISSE DER UNTERSUCHUNG DES ZUSAMMENHANGES ZWISCHEN DEM PATIENTENALTER UND DEN LANGZEIT-EKG-PARAMETERN. ANGEGBEN SIND DER KORRELATIONS-KOEFFIZIENT NACH SPEARMAN SOWIE DER P-WERT. ....</b>	<b>33</b>
<b>TABELLE 6: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DER MULTIFAKTORIELLEN AUSWERTUNG ZUM EINFLUSS VON GESCHLECHT, DIAGNOSE (SCHMERZEN / EPILEPSIE), WIRKSTOFFGRUPPE UND ALTER AUF DIE PARAMETER DES LANGZEIT-EKGS. PLUSZEICHEN DEUTEN AUF EINE TENDENZIELLE (EINGEKLAMMERT) ODER STATISTISCH SIGNIFIKANTE (*) POSITIVE, MINUSZEICHEN AUF EINE NEGATIVE KORRELATION HIN (P-WERTE IN KLAMMERN). ....</b>	<b>37</b>
<b>TABELLE 7: SPEARMAN-KORRELATIONS-KOEFFIZIENTEN ZUR CHARAKTERISIERUNG DES ZUSAMMENHANGES ZWISCHEN WIRKSTOFFSPIEGELN EINZELNER ANTIKONVULSIVA UND DEN PARAMETERN DES LANGZEIT-EKGS. ....</b>	<b>38</b>
<b>TABELLE 8: ERGEBNISSE DER MULTIFAKTORIELLEN AUSWERTUNG ZUM ZUSAMMENHANG ZWISCHEN GESCHLECHT, DIAGNOSEGRUPPE, VERABREICHTEM WIRKSTOFF UND ALTER EINERSEITS SOWIE DEN PARAMETERN DES LANGZEIT-EKG ANDERERSEITS .....</b>	<b>52</b>

## 7 Literaturverzeichnis

Advani SV, Singh BN (1995): Pharmacodynamic, pharmacokinetic and antiarrhythmic properties of d-sotalol, the dextro-isomer of sotalol. *Drugs* 49, 664-679

Almoznino-Sarafian D, Sarafian G, Zyssman I, Shteinshnaider M, Tzur I, Kaplan BZ, Berman S, Cohen N, Gorelik O (2009): Application of HRV-CD for estimation of life expectancy in various clinical disorders. *Eur J Intern Med* 20, 779-783

Andreas S, Bingeli C, Mohacsi P, Lüscher TF, Noll G (2003): Nasal oxygen and muscle sympathetic nerve activity in heart failure. *Chest* 123, 366-371

Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK (2005): Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 128, 3618-3624

Annegers JF, Coan SP (1999): SUDEP: Overview of definitions and review of incidence data. *Seizure* 8, 347-352

Asadi-Pooya AA, Sperling MR (2009): Clinical features of sudden unexpected death in epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 26, 297-301

Aurilio C, Pota V, Pace MC, Passavanti MB, Barbarisi M (2008): Ionic channels and neuropathic pain: Physiopathology and applications. *J Cell Physiol* 215, 8-14

Barnes BJ, Hollands JM (2010): Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med* 38 (6 Suppl), 188-197

Baron R (2006): Diagnostik und Therapie neuropathischer Schmerzen. *Dtsch Arztebl* 41, 2362-2371

- Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Middlekauff HR, Negrão CE (2009): Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol* 135, 302-307
- Beghi E (2009): Accidents and injuries in patients with epilepsy. *Expert Rev Neurother* 9, 291-298
- Bermejo PE, Anciones B (2009): Neuromodulators and therapeutic targets in neuropathic pain: From molecules to man. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 8, 175-183
- Billman GE (2009): Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: Effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297, 1171-1193
- Brown SW: Risk of early death in epilepsy; in: *Epilepsy and risks: A first-step evaluation*; hrsg. v. Cornaggia CM, Beghi E, Hauser AW; Ghedini Editore, Milano 1993, 21-29
- Buccelletti E, Gilardi E, Scaini E, Galiuto L, Persiani R, Biondi A, Basile F, Silveri NG (2009): Heart rate variability and myocardial infarction: Systematic literature review and metanalysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 13, 299-307
- Chen JL, Chiu HW, Tseng YJ, Chu WC (2006): Hyperthyroidism is characterized by both increased sympathetic and decreased vagal modulation of heart rate: Evidence from spectral analysis of heart rate variability. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64, 611-616
- Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E (2007): Epilepsy and risk of suicide: A population-based case-control study. *Lancet Neurol* 6, 693-698

- Corday E, Enescu V, Vyden JK, Serruya A, Lang TW, Carvalho M (1971):  
Antiarrhythmic properties of carbamazepine. *Geriatrics* 26, 78-81
- Darbin O, Naritoku DK (2004): Pharmacologic evidence for a parasympathetic role in  
seizure-induced neurocardiac regulatory abnormalities. *Epilepsy Behav* 5, 28-30
- Darbin O, Casebeer D, Naritoku DK (2003): Effects of seizure severity and seizure  
repetition on postictal cardiac arrhythmia following maximal electroshock. *Exp  
Neurol* 181, 327-331
- Devos D, Kroumova M, Bordet R, Vodougnon H, Guieu JD, Libersa C, Destee A  
(2003): Heart rate variability and Parkinson's disease severity. *J Neural Transm*  
110, 997-1011
- Epstein AE, Bigger JT Jr, Wyse DG, Romhilt DW, Reynolds-Haertle RA, Hallstrom AP  
(1991): Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): Mortality  
in the entire population enrolled. *J Am Coll Cardiol* 18, 14-19
- Esperer HD (1992): Die Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die  
nichtinvasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und arrhythmogener  
Synkope. Gegenwärtiger Stand und Perspektiven. *Herzchr Elektrophysiol* 3, 1-16
- Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J (2009): Clozapine versus typical  
neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 1,  
CD000059
- Ewing DJ, Campbell IW, Burt AA, Clarke BF (1973): Vascular reflexes in diabetic  
autonomic neuropathy. *Lancet* 1973,2, 1354-1356
- Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF (1985): The value of cardiovascular  
autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 8, 491-  
498

- Ferini-Strambi L, Manconi M, Castronovo V, Riva L, Bianchi A (2004): Effects of reboxetine on sleep and nocturnal cardiac autonomic activity in patients with dysthymia. *J Psychopharmacol* 18, 417-422
- Giubilei F, Strano S, Imbimbo BP, Tisei P, Calcagnini G, Lino S, Frontoni M, Santini M, Fieschi C (1998): Cardiac autonomic dysfunction in patients with Alzheimer disease: Possible pathogenetic mechanisms. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 12, 356-361
- Goff DC, Keefe R, Citrome L, Davy K, Krystal JH, Large C, Thompson TR, Volavka J, Webster EL (2007): Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: Results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 27, 582-589
- Greiser KH, Kluttig A, Schumann B, Swenne CA, Kors JA, Kuss O, Haerting J, Schmidt H, Thiery J, Werdan K (2009): Cardiovascular diseases, risk factors and short-term heart rate variability in an elderly general population: The CARLA study 2002-2006. *Eur J Epidemiol* 24, 123-142
- Haapaniemi TH, Pursiainen V, Korpelainen JT, Huikuri HV, Sotaniemi KA, Myllyla VV (2001): Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70, 305-310
- Hallioglu O, Okuyaz C, Mert E, Makharoblidze K (2008): Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy. *Epilepsy Res* 79, 49-54
- Hennersdorf MG, Strauer BE (2002): Autonome Dysfunktion bei Herzerkrankungen und Diabetes mellitus. Monitoring und Diagnostik. *Internist* 43, 1065-1075
- Hennessy MJ, Tighe MG, Binnie CD, Nashef L (2001): Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology* 57, 1650-1654

- Hitiris N, Suratman S, Kelly K, Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ (2007): Sudden unexpected death in epilepsy: A search for risk factors. *Epilepsy Behav* 10, 138-141
- Hon EH, Lee ST (1965): Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: Further observations. *Am J Obstet Gynecol* 87, 814-826
- Honerjäger P: Herzwirksame Pharmaka; in: *Lehrbuch der allgemeinen und systematischen Pharmakologie*; hrsg. v. Estler CJ; Schattauer, Stuttgart 1983, 5-25
- Honerjäger P: Zusammenhänge zwischen elektrischen und mechanischen Herzwirkungen von Antiarrhythmika; in: *Antiarrhythmische Therapie. Kardiodepressive Nebenwirkungen*; hrsg. v. Schmidt G; Schattauer, Stuttgart 1989, 1-6
- Hughes JR (2009): A review of sudden unexpected death in epilepsy: Prediction of patients at risk. *Epilepsy Behav* 14, 280-287
- Huikuri HV, Perkiömäki JS, Maestri R, Pinna GD (2009): Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 367, 1223-1238
- Jehi L, Najm IM (2008): Sudden unexpected death in epilepsy: Impact, mechanisms, and prevention. *Cleve Clin J Med* 75 Suppl 2, 66-70
- Jobst BC (2009): Treatment algorithms in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 50 Suppl 8, 51-56
- Johnston A, Smith P (2007): Sudden unexpected death in epilepsy. *Expert Rev Neurother* 7, 1751-1761
- Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ (2003): Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 4 Suppl 3, 31-38

- Kalinin VV (2007): Suicidality and antiepileptic drugs: Is there a link? *Drug Saf* 30, 123-142
- Kallio M, Suominen K, Bianchi AM, Makikallio T, Haapaniemi T, Astafiev S, Sotaniemi KA, Myllylä VV, Tolonen U (2002): Comparison of heart rate variability analysis methods in patients with Parkinson's disease. *Med Biol Eng Comput* 40, 408-414
- Kallio M, Suominen K, Haapaniemi T, Sotaniemi K, Myllylä VV, Astafiev S, Tolonen U (2004): Nocturnal cardiac autonomic regulation in Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 14, 119-124
- Kamath GS, Mittal S (2008): The role of antiarrhythmic drug therapy for the prevention of sudden cardiac death. *Prog Cardiovasc Dis* 50, 439-448
- Kasarskis EJ, Kuo CS, Berger R, Nelson KR (1992): Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes. *Arch Intern Med* 152, 186-191
- Kawano Y, Makino Y, Okuda N, Takishita S, Omae T (2000): Effects of diltiazem retard on ambulatory blood pressure and heart rate variability in patients with essential hypertension. *Blood Press Monit* 5, 181-185
- Kennebäck G, Bergfeldt L, Tomson T, Spina E, Edhag O (1992): Carbamazepine induced bradycardia – a problem in general or only in susceptible patients? A 24-h long-term electrocardiogram study. *Epilepsy Res* 13, 141-145
- Kennebäck G, Ericson M, Tomson T, Bergfeldt L (1997): Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of antiepileptic drugs. Implications for sudden death. *Seizure* 6, 369-375
- Ketter TA, Brooks JO, Hoblyn JC, Champion LM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC (2008): Effectiveness of lamotrigine in bipolar disorder in a clinical setting. *J Psychiatr Res* 43, 13-23



- Korpelainen JT, Sotaniemi KA, Huikuri HV, Myllylä VV (1997): Circadian rhythm of heart rate variability is reversibly abolished in ischemic stroke. *Stroke* 28, 2150-2154
- Krygowska-Wajs A, Grabowska-Maslanka H, Tabor S, Sobocki J, Szczudlik A, Thor P (1997): Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease evaluated by heart rhythm variability test. *Folia Med Cracov* 38, 47-52
- Kwan P, Sperling MR (2009): Refractory seizures: Try additional antiepileptic drugs (after two have failed) or go directly to early surgery evaluation? *Epilepsia* 50 Suppl 8, 57-62
- Langan Y, Nashef L, Sander JW (2000): Sudden unexpected death in epilepsy: A series of witnessed deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68, 211-213
- Lathers CM (2009): Epilepsy and sudden death: Personal reflections and call for global action. *Epilepsy Behav* 15, 269-277
- Lathers CM, Schraeder PL (2002): Clinical pharmacology: Drugs as a benefit and/or risk in sudden unexpected death in epilepsy? *J Clin Pharmacol* 42, 123-136
- Lathers CM, Schraeder PL (2009): Verbal autopsies and SUDEP. *Epilepsy Behav* 14, 573-576
- Lauer MS (2009): Autonomic function and prognosis. *Cleve Clin J Med* 76 Suppl 2, 18-22
- Leung H, Kwan P, Elger CE (2006): Finding the missing link between ictal bradyarrhythmia, ictal asystole, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav* 9, 19-30
- Löllgen H (1999): Herzfrequenzvariabilität. *Dtsch Arztebl* 96, 2029-2032

- Lossius MI, Erikssen JE, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Gjerstad L (2007): Changes in autonomic cardiac control in patients with epilepsy after discontinuation of antiepileptic drugs: A randomized controlled withdrawal study. *Eur J Neurol* 14, 1022-1028
- Luczak H, Laurig W (1973): An analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16, 85-97
- Lüderitz B: *Herzrhythmusstörungen, Diagnostik und Therapie*; Springer, Berlin 1998
- Malhi GS, Adams D, Cahill CM, Dodd S, Berk M (2009): The management of individuals with bipolar disorder: A review of the evidence and its integration into clinical practice. *Drugs* 69, 2063-2101
- Monté CP, Arends JB, Tan IY, Aldenkamp AP, Limburg M, de Krom MC (2007): Sudden unexpected death in epilepsy patients: Risk factors. A systematic review. *Seizure* 16, 1-7
- Mostarda C, Rodrigues B, Vane M, Moreira ED, Rosa KT, Moraes-Silva IC, Lacchini S, Casarini DE, De Angelis K, Irigoyen MC (2010): Autonomic impairment after myocardial infarction: Role in cardiac remodeling and mortality. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 37, 447-452
- Mujica-Parodi LR, Yeragani V, Malaspina D (2005): Nonlinear complexity and spectral analyses of heart rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 51, 10-15
- Munhoz RT, Negrão CE, Barretto AC, Ochiai ME, Cardoso JN, Morgado PC, Del Carlo CH, Ramires JA (2009): Microneurography and venous occlusion plethysmography in heart failure: Correlation with prognosis. *Arq Bras Cardiol* 92, 46-53
- Naritoku DK, Casebeer DJ, Darbin O (2003): Effects of seizure repetition on postictal and interictal neurocardiac regulation in the rat. *Epilepsia* 44, 912-916

- Nashef L (1997): Sudden unexpected death in epilepsy: Terminology and definitions. *Epilepsia* 38 (Suppl 11), 6-8
- Nashef L, Ryvlin P (2009): Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Update and reflections. *Neurol Clin* 27, 1063-1074
- Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR (1996): Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: Relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60, 297-300
- Nei M, Bagla R (2007): Seizure-related injury and death. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7, 335-341
- Nei M, Ho RT, Abou-Khalil BW, Drislane FW, Liporace J, Romeo A, Sperling MR (2004): EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia* 45, 338-345
- Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T (1999): Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study. *Lancet* 353, 888-893
- Nilsson L, Bergman U, Diwan V, Farahmand BY, Persson PG, Tomson T (2001): Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study. *Epilepsia* 42, 667-673
- O'Connor AB, Dworkin RH (2009): Treatment of neuropathic pain: An overview of recent guidelines. *Am J Med* 122 (10 Suppl), 22-32
- Opeskin K, Berkovic SF (2003): Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: A controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure* 12, 456-464
- Opeskin K, Burke MP, Cordner SM, Berkovic SF (1999): Comparison of antiepileptic drug levels in sudden unexpected deaths in epilepsy with deaths from other causes. *Epilepsia* 40, 1795-1798

- Opmeer CH (1973): The information content of successive RR-interval times in the ECG. Preliminary results using factor analysis and frequency analysis. *Ergonomics* 16, 105-112
- P-Codrea (Tigaran) S, Dalager-Pedersen S, Baandrup U, Dam M, Vesterby-Charles A (2005): Sudden unexpected death in epilepsy: Is death by seizures a cardiac disease? *Am J Forensic Med Pathol* 26, 99-105
- Pappagallo M (2003): Newer antiepileptic drugs: Possible uses in the treatment of neuropathic pain and migraine. *Clin Ther* 25, 2506-2538
- Penaz J, Roukenz J, van der Waal HJ: Spectral analysis of some spontaneous rhythms in the circulation; in: *Biokybernetik*; hrsg. v. Drischel H, Tiedt N; Karl-Marx-Universität, Leipzig 1968, 233-241
- Perini R, Veicsteinas A (2003): Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 90, 317-325
- Persson H, Ericson M, Tomson T (2003): Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 57, 69-75
- Persson H, Kumlien E, Ericson M, Tomson T (2006): No apparent effect of surgery for temporal lobe epilepsy on heart rate variability. *Epilepsy Res* 70, 127-132
- Persson H, Ericson M, Tomson T (2007): Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure* 16, 504-508
- Poeck K, Hacke W: *Neurologie*. 12. Auflage; Springer, Heidelberg 2006
- Pospeschill M: *Statistische Methoden*; Elsevier, Heidelberg 2006
- Premkumar TS, Pick J (2006): Lamotrigine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD005962

- Pursiainen V, Haapaniemi TH, Korpelainen JT, Huikuri HV, Sotaniemi KA, Myllylä VV (2002): Circadian heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol* 249, 1535-1540
- Quint SR, Messenheimer JA, Tennison MB: Power spectral analysis: A procedure for assessing autonomic activity related to risk factors for sudden and unexplained death in epilepsy; in: *Epilepsy and sudden death*; hrsg. v. Lathers CM, Schraeder PL; Marcel Dekker, New York 1990, 261-291
- Raupach T, Bahr F, Herrmann P, Luethje L, Heusser K, Hasenfuß G, Bernardi L, Andreas S (2008): Slow breathing reduces sympathoexcitation in COPD. *Eur Respir J* 32, 387-392
- Rodríguez M, Sabaté M, Troncoso E (1996): Time and frequency domain analysis for the assessment of heart autonomic control in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 103, 447-454
- Rohmert W, Laurig W, Philipp U, Luczak H (1973): Heart rate variability and workload measurements. *Ergonomics* 16, 33-44
- Sachs L: *Angewandte Statistik*, 11. Auflage; Springer, Berlin 2004
- Santiago-Figueroa J, Kuffler DP (2009): Reducing and eliminating neuropathic pain. *P R Health Sci J* 28, 289-300
- Sayers BM (1973): Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16, 17-32
- Schachter SC, Gutttag J, Schiff SJ, Schomer DL, Summit Contributors (2009): Advances in the application of technology to epilepsy: The CIMIT/NIO Epilepsy Innovation Summit. *Epilepsy Behav* 16, 3-46
- Schraeder PL, Delin K, McClelland RL, So EL (2006): Coroner and medical examiner documentation of sudden unexplained deaths in epilepsy. *Epilepsy Res* 68, 137-143

- Schuele SU (2009): Effects of seizures on cardiac function. *J Clin Neurophysiol* 26, 302-308
- Scorza FA, Colugnati DB, Pansani AP, Sonoda EY, Arida RM, Cavalheiro EA (2008): Preventing tomorrow's sudden cardiac death in epilepsy today: What should physicians know about this? *Clinics (Sao Paulo)* 63, 389-394
- Scorza FA, Arida RM, Cysneiros RM, Terra VC, Sonoda EY, de Albuquerque M, Cavalheiro EA (2009): The brain-heart connection: Implications for understanding sudden unexpected death in epilepsy. *Cardiol J* 16, 394-399
- Shorvon SD (1997): Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 38 (Suppl 11), 20-22
- Singh BN, Hauswirth O (1974): Comparative mechanisms of action of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J* 87, 367-382
- So EL (2008): What is known about the mechanisms underlying SUDEP? *Epilepsia* 49 Suppl 9, 93-98
- So EL, Bainbridge J, Buchhalter JR, Donalty J, Donner EJ, Finucane A, Graves NM, Hirsch LJ, Montouris GD, Temkin NR, Wiebe S, Sierzant TL (2009): Report of the American Epilepsy Society and the Epilepsy Foundation joint task force on sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia* 50, 917-922
- Statsoft: STATISTICA für Windows. Programmsystem zur Datenanalyse, Version 7.1; Statsoft, Tulsa 2005
- Stein PK, Bosner MS, Kleiger RE, Conger BM (1994): Heart rate variability: A measure of cardiac autonomic tone. *Am Heart J* 127, 1376-1381
- Steiner C, Wit AL, Weiss MB, Damato AN (1970): The antiarrhythmic actions of carbamazepine (Tegretol). *J Pharmacol Exp Ther* 173, 323-335

- Stöllberger C, Finsterer J (2004): Cardiorespiratory findings in sudden unexplained/unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Res* 59, 51-60
- Surges R, Henneberger C, Adjei P, Scott CA, Sander JW, Walker MC (2009a): Do alterations in inter-ictal heart rate variability predict sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Res* 87, 277-280
- Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW; Medscape (2009b): Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol* 5, 492-504
- Surges R, Adjei P, Kallis C, Erhuero J, Scott CA, Bell GS, Sander JW, Walker MC (2010): Pathologic cardiac repolarization in pharmaco-resistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study. *Epilepsia* 51, 233-242
- Télez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S (2005): Sudden unexpected death in epilepsy: Evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res* 65, 101-115
- Tettenborn B: Mortalität und Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patienten (SUDEP); in: *Klinische Neurologie*, 2. Auflage; hrsg. v. Berlit P; Springer, Berlin 2006, 749
- Tettenborn B, Bredel-Geissler AE: Klassifikation der Anfälle; in: *Klinische Neurologie*, 2. Auflage; hrsg. v. Berlit P; Springer, Berlin 2006, 743-748
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V (2009): The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 109, 10-14
- Timmings PL (1998): Sudden unexpected death in epilepsy: Is carbamazepine implicated? *Seizure* 7, 289-291

- Tomson T, Nilsson L, Tibblin I, Diwan V, Persson G (1994): Postmortem blood concentrations of phenytoin in sudden unexpected death. *Epilepsia* 35 (Suppl 7), 62
- Tomson T, Ericson M, Ihrman C, Lindblad LE (1998): Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 30, 77-83
- Tomson T, Walczak T, Sillanpaa M, Sander JW (2005): Sudden unexpected death in epilepsy: A review of incidence and risk factors. *Epilepsia* 46 Suppl 11, 54-61
- Tomson T, Nashef L, Ryvlin P (2008): Sudden unexpected death in epilepsy: Current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 7, 1021-1031
- Trappe HJ (2010): Concept of the five 'A's for treating emergency arrhythmias. *J Emerg Trauma Shock* 3, 129-136
- Tükek T, Yildiz P, Atilgan D, Tuzcu V, Eren M, Erk O, Demirel S, Akkaya V, Dilmener M, Korkut F (2003): Effect of diurnal variability of heart rate on development of arrhythmia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Cardiol* 88, 199-206
- Turcani M (2008): Biphasic dose-dependent modulation of cardiac parasympathetic activity by moxonidine, an imidazoline I1-receptor agonist. *J Cardiovasc Pharmacol* 52, 524-535
- Vaughan Williams EM: Classification of antiarrhythmic drugs; in: *Cardiac arrhythmias*; hrsg. v. Sandoe E, Flensted-Jensen E, Olsen KH; Astra, Södertälje 1970
- Vigo DV, Baldessarini RJ (2009): Anticonvulsants in the treatment of major depressive disorder: An overview. *Harv Rev Psychiatry* 17, 231-241
- Vlooswijk MC, Majoie HJ, De Krom MC, Tan IY, Aldenkamp AP (2007): SUDEP in the Netherlands: A retrospective study in a tertiary referral center. *Seizure* 16, 153-159



- Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA (2000): Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2, CD000059
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali MA (2009): Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 1, CD000059
- Walczak T (2003): Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? *Drug Saf* 26, 673-683
- Wang YC, Yang CC, Bai YM, Kuo TB (2008): Heart rate variability in schizophrenic patients switched from typical antipsychotic agents to amisulpride and olanzapine. 3-month follow-up. *Neuropsychobiology* 57, 200-205
- Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W (1999): Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; Influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 20, 38-50
- Williams J, Lawthom C, Dunstan FD, Dawson TP, Kerr MP, Wilson JF, Smith PE (2006): Variability of antiepileptic medication taking behaviour in sudden unexplained death in epilepsy: Hair analysis at autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77, 481-484
- Willow M, Catterall WA (1982): Inhibition of binding of [3H]batrachotoxinin A 20-alpha-benzoate to sodium channels by the anticonvulsant drugs diphenylhydantoin and carbamazepine. *Mol Pharmacol* 22, 627-635
- Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG (1978): Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 2, 52-53

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Frank-L. Welter, Neurologisches Zentrum Bad Zwesten, für die Anregung und die Möglichkeit zur Durchführung der Untersuchung und Herrn Prof. Dr. med. Stefan Andreas, Lungenfachklinik Immenhausen, für die abschließende Betreuung und Beratung beim Abfassen dieser Arbeit.

## Lebenslauf

Ich, Eugen David Minkov, bin am 4.2.1958 in Moskau als Sohn von David Minkov, Dipl.-Ing. und Frida Minkova, Dipl.-Historikerin, geboren. Mein Familienstand ist verwitwet und geschieden, ich habe vier Kinder.

Mein Medizinstudium absolvierte ich von 1975 bis 1981 an der Medizinischen Hochschule Moskau, von 1979 bis 1981 war ich als stellvertretender Notarzt im Moskauer Rettungsdienst, 1981-1982 in Internatur am Städtischen Klinikum Moskau, 1982-1989 als Assistenzarzt am Klinikum für Akute Kardiologie des Städtischen Klinikums Moskau und 1989-1993 als Funktionsoberarzt am Onkologischen Zentrum der Sowjetunion, Moskau, tätig. Im Dezember 1993 erhielt ich die Anerkennung als Kardiologe in Moskau.

Nach meiner Übersiedlung nach Deutschland war ich 1994-1995 als Gastarzt an der I. Medizinischen Klinik des Städtischen Klinikums Karlsruhe und 1996-1999 als Assistenzarzt an der AHB-Klinik „Der Fürstenhof“ in Bad Wildungen tätig. Im Juni 1998 habe ich den Fachkundenachweis Rettungsdienst der Landesärztekammer Hessen abgelegt. Weitere Tätigkeiten übte ich 1999-2002 als Assistenzarzt in der Neurologie am Neurologischen Zentrum Bad Zwesten und 2002-April 2005 als Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik im Marienkrankenhaus Kassel aus. Im September 2004 erhielt ich die Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin durch die Landesärztekammer Hessen. Es folgte eine Tätigkeit als Oberarzt an der Medizinischen Klinik im Marienkrankenhaus Kassel (April 2005 bis August 2008); von September 2008 bis 31.5.2011 war ich als Assistenzarzt an der Lungenfachklinik Immenhausen tätig. Im April 2011 habe ich die Prüfung zum Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie bei der Hessischen Landesärztekammer bestanden.

Ab dem 1.7.2011 werde ich meine Arbeit in der pneumologischen Praxis Dr. Feußner in Kassel aufnehmen.