

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
des Klinikums rechts der Isar

**Demenz und Epilepsie: Epidemiologische und neurobiologische Evidenz
mit Fokus auf die Demenz vom Alzheimer Typ (DAT)**

Marie-Aline Eden

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. J. Förstl
2. apl. Prof. Dr. St. M. Leucht

Die Dissertation wurde am 04.06.12 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 21.11.12 angenommen.

Meinen Großmüttern:

Anke Eden und Annemarie Pohlmann

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	Methode	10
3	Ergebnisse	15
3.1	Epilepsiebereitschaft im Zusammenhang mit.....	15
3.1.1	Unklassifizierte Demenz	15
3.1.2	Lewy-Körperchen Demenz (DLB)	16
3.1.3	Frontotemporale Demenz (FTD).....	17
3.1.4	Creutzfeldt-Jakob Erkrankung (CJD)	18
3.1.5	Vaskuläre Hirnveränderungen	20
3.1.6	Sonstige Demenzen, inkl. sehr seltene.....	21
3.1.7	Alzheimer Demenz (DAT)	23
3.1.7.1	<i>Epidemiologische Ergebnisse</i>	23
3.1.7.2	<i>Neurobiologische Konzepte</i>	29
3.1.7.3	<i>Zusammenhang mit Trisomie-21 („Down-Syndrom“)</i>	38
3.1.7.4	<i>Therapieprognose epileptischer Anfälle bei DAT</i>	40
4	Diskussion	43
4.1	Methodische Limitationen und Studienkritik	43
4.2	Neurobiologie der Anfallsbereitschaft bei DAT - eine Sonderform der Epilepsie oder epileptische Anfälle als sporadische Symptome pathologischer Netzwerke	48
4.3	Ausblick: Was sind die zukünftigen Fragestellungen?	51
5	Zusammenfassung	54
6	Literaturverzeichnis	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MeSH „Epilepsy“	11
Tabelle 2: Emtree „Epilepsy“	13
Tabelle 3: Ergebnisse Literaturrecherche	14
Tabelle 4: Epidemiologische Studien zu DAT und epileptischen Anfällen	24
Tabelle 5: FAD und epileptische Anfälle	35
Tabelle 6: Demenzen: Untergruppen, Prävalenzraten und Anfallsrisiko (<i>modifiziert nach Mendez und Lim 2003</i>)	44

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Suchstrategie für Gliederungspunkt 3.1.7	12
Abbildung 2: Anfallsbereitschaft bei DAT - Hypothetisches Konzept.....	37
Abbildung 3: Angriffspunkte von A β	50

Abkürzungsverzeichnis

AA	„Alzheimer’s Association“
A β	β -Amyloid
ADRDA	„Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association“
AED	„antiepileptic drugs“/Antiepileptika
ApoE4	Apolipoprotein E4
APP	„Amyloid-Precursor-Protein“/Amyloid-Vorläufer-Protein
CJD	Creutzfeldt-Jakob-Disease, Creutzfeldt-Jakob Erkrankung
DAT	Demenz vom Alzheimer Typ
DLB	„Lewy-Body-Dementia“/Lewy-Körperchen-Demenz
EEG	Elektroenzephalogramm
EOAD	„early-onset Alzheimer Dementia“
FAD	Familiäre Form der DAT
FDG	Fluordesoxyglucose
FTD	Frontotemporale Demenz
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ILAE	„International League against Epilepsy“
MCI	„mild cognitive impairment“
MRT	Magnetresonanztomographie
MSA	Multisystematrophie
NIA	„National Institute on Aging“
NINCDS	„National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke“
NLB	„United States National Library of Medicine“
NPY	Neuropeptid Y
PET	Positronenemissionstomographie
PSD	„post stroke dementia“
PSP	Progressive Supranukleäre Ophthalmoplegie
SVE	Subkortikale Vaskuläre Enzephalopathie
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die Population der westlichen Industrienationen wird sich in absehbarer Zeit zunehmend wandeln. Laut den United Nations ist in den kommenden Jahren mit einer dramatischen Veränderung der demografischen Altersstruktur in den westlichen Industrienationen aufgrund der stetig wachsenden Lebenserwartung zu rechnen. Schon in 40 Jahren wird der Anteil der 60-Jährigen von über 12 Prozent auf 32 Prozent steigen (Secretariat 2007). Allein diese Veränderung wird zu einer zunehmenden Inzidenz von demenziellen Erkrankungen führen, von welchen fast ausschließlich Menschen höheren Alters betroffen sind. In den westlichen Nationen ist die Demenz vom Alzheimer Typ (DAT) mit 60 Prozent aller Demenzerkrankungen die vorherrschende Form der Demenz (Ferri, et al. 2006). Schon jetzt sind in der Altersgruppe der 75- bis 84-jährigen 17 Prozent, bei den über 85-jährigen bereits 46 Prozent der Menschen von einer Alzheimer Krankheit betroffen (Hebert, et al. 2003). Im Jahre 2006 lag die weltweite Prävalenz der Alzheimer Krankheit bei 26,6 Millionen. Schätzungen zufolge wird sich diese Zahl bis zum Jahre 2050 vervierfachen, sodass ein Patient mit Alzheimer Krankheit auf 85 Personen kommen wird (Brookmeyer, et al. 2007). Diese gravierenden Veränderungen werden, in Anbetracht des finanziellen und menschlichen Aufwandes für die Gesellschaft, eine große Herausforderung darstellen. Die Krankheit Alzheimer führt zu einem chronisch progredienten, gelegentlich rapiden Verfall multipler höherer kortikalen Funktionen. Eine zunehmende Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit ist charakteristisch (Alzheimer 1907). Da die Erkrankung nur durch eine neuropathologische Untersuchung des Gehirns post mortem sicher zu diagnostizieren ist, wurden von McKhann et al. im Jahre 1984 klinische Kriterien, die „*NINCDS-ADRDA-criteria*“ (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) zur Diagnostik der Alzheimer Krankheit entwickelt. Es müssen zwei Faktoren auf den Patienten zutreffen. Zum einem muss eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses, die mit einem Unvermögen neue Informationen oder im Vorfeld gelernte Informationen abzuspeichern

einhergeht, vorliegen. Zum anderen muss mindestens ein weiteres Kriterium der folgenden Störungen: Aphasie, Apraxie, Agnosie oder der Verlust normale Aktivitäten zu planen, vorliegen. Alle Veränderungen bedeuten erhebliche Verschlechterungen früherer Fähigkeiten und verursachen signifikante Probleme im Alltag des Patienten, beginnen langsam und schrittweise und werden stets schwerwiegender.

Bereits viele Jahre vor dem Eintreten von ersten klinischen Symptomen, lassen sich im Gehirn typische histologische Veränderungen feststellen: Es bilden sich die für das Krankheitsbild der DAT typischen intrazerebralen senilen Plaques und Neurofibrillenbündel. Senile Plaques sind Proteinablagerungen, die hauptsächlich aus dem höchst unlöslichen β -Amyloid-Peptid ($A\beta$), welches 39 bis 43 Aminosäuren lang ist, bestehen (Iwatsubo, et al. 1994). $A\beta$ ist ein Produkt aus der Spaltung des Amyloid-Vorläufer-Proteins (APP), welches ein integrales Membranprotein des Typ I ist. Es besteht aus einer großen extrazellulären Domäne, einer transmembranären Domäne, welche zum Teil aus der $A\beta$ -Sequenz besteht und aus einer kleinen intrazellulären Domäne (AICD) (Reinhard, et al. 2005). APP kann auf zwei verschiedene Arten, einem nicht-amyloidogenen und einem amyloidogenen Weg, durch verschiedene Protein-spaltende Enzyme entstehen. Beim nicht-amyloidogenen Weg wird APP durch die α -Sekretase in der $A\beta$ -Sequenz gespalten. Hierbei entsteht eine lösliche Form von APP ($sAPP\alpha$), welches sezerniert und ein intrazelluläres Fragment (α -C-terminal-fragment, α CTF), welches später durch die γ -Sekretase unter anderem zu AICD gespalten wird. Die γ -Sekretase besteht aus einem hochmolekularen Komplex aus den Proteinen Präsenilin 1, bzw. 2 (PS1 bzw. PS2), PEN-2, APH-1 und Nicastrin. Beim amyloidogenen Weg wird APP zunächst durch die β -Sekretase, einem Protein mit dem Namen BACE1, in die Produkte $sAPP\beta$, welches sezerniert wird, und in β CTF gespalten (Vassar, et al. 1999). Die γ -Sekretase spaltet nun β CTF in die Produkte $A\beta$ und AICD auf. Mutationen in den Genen PS1 und PS2 sind für den Großteil von familiären DAT-Formen verantwortlich (Campion, et al. 1999). Weitere familiäre Formen der DAT werden durch Mutationen im APP-Gen verursacht (Lindquist, et al. 2008). Im

Jahre 1987 konnte ein pathogener Locus auf dem Chromosom 21 neben dem APP-Gen ausgemacht werden (St George-Hyslop, et al. 1987).

Des Weiteren stellt eine positive Familienanamnese ein wichtiger Risikofaktor hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit an einer DAT zu erkranken dar (Fratiglioni, et al. 1993). Insgesamt jedoch liegt circa in Zweidrittel der Fälle ein sporadischer Fall von DAT vor (Duara, et al. 1993). Folglich sind nur ein Drittel aller DAT-Fälle mit einer familiären Vorbelastung assoziiert.

Neurofibrillenbündel („*neurofibrillary tangles*“, NFT) bestehen aus intrazellulärem hyperphosphoryliertem Tau-Protein und sind pathognomonisch für die DAT (Brion 2000). Die Akkumulation von NFT korreliert mit dem Schweregrad des kognitiven Verfalls eines Einzelnen (Braak und Braak 1991).

Nach 27 Jahren der klinischen Erfahrung und der breiten Anwendung der klinischen Kriterien zur Diagnostik der Alzheimer Krankheit, sowie einem erheblichem wissenschaftlichem Fortschritt, wurden die oben genannten NINCDS-ADRDA-Kriterien von 1984 im Jahre 2011 überarbeitet. Das „*National Institute on Aging*“ (NIA) und die „*Alzheimer’s Association*“ (AA) begannen 2009 mit der Formierung dreier Arbeitsgruppen. Hierfür wurde jeder Gruppe ein unterschiedliches Stadium der Erkrankung zugeordnet: das Stadium der Demenz, das Stadium der Prä-Demenz und das asymptotische präklinische Stadium der Alzheimer Krankheit (Sperling, et al. 2011). Insbesondere auf folgenden Punkt wurde Wert gelegt: Unterschieden wird zwischen der Bezeichnung eines pathophysiologischen Prozesses der Alzheimer Krankheit, welcher die biologischen Veränderungen ante mortem beschreibt. Diese gehen den post mortem nachweisbaren neuropathologischen Veränderungen voraus. Die Bezeichnung der Alzheimer Demenz (DAT) bezieht sich somit auf das klinische Syndrom, welches im Rahmen der pathophysiologischen Veränderungen der Alzheimer Krankheit entsteht (McKhann, et al. 2011). Weiterhin wurde der Nachweis von Biomarkern (erniedrigtes Amyloid- β im Liquor, positiver Amyloid-Nachweis in der Positronenemissionstomographie (PET), erhöhtes Tau-Protein im Liquor, erniedrigte Fluorodesoxyglukose (FDG)-Aufnahme in der PET und unverhältnismäßige Atrophie des Temporallappens und des parietalen

Kortexes in der Magnetresonanztomographie) in die diagnostischen Kriterien für „probable“ und „possible“ DAT im wissenschaftlichen Rahmen ergänzt.

Da sich die vorliegende Literaturrecherche auf die Jahre 1989-2010 bezieht, sind die überarbeiteten Diagnosekriterien und die Unterscheidung zwischen der DAT und der Alzheimer Krankheit in den entsprechenden Studien nicht vorgenommen worden. Es wird stets von einer Alzheimer Demenz im Rahmen der klinischen Symptomatik gesprochen und gegebenenfalls eine neuropathologische Untersuchung, zum Nachweis der für die Alzheimer Krankheit eingangs genannten typischen neuropathologischen Veränderungen, ergänzt.

Von den typischen neurologischen und neuropsychologischen Veränderungen, wie beispielweise dem Untergang von Kurz- und Langzeitgedächtnis, aphasischen Sprachstörungen, Apraxien, Agnosien und räumlichen Orientierungsstörungen abgesehen, zeigen ein Teil der Patienten zusätzlich eine erhöhte Bereitschaft zur Anfallsentstehung (Hauser, et al. 1986).

Interessanterweise ist in beiden Fällen, der DAT und dem epileptischen Anfall, der Ausgangsort des pathologischen Geschehens der Kortex. Nicht verständlich bleibt jedoch die Tatsache warum nur ein Teil der Patienten mit einer DAT von epileptischen Anfällen betroffen ist und welcher pathophysiologischer Mechanismus hinter diesem Phänomen steckt. Dieser Zusammenhang wurde bislang bemerkenswerter nicht wissenschaftlich intensiv untersucht; neuere neurobiologische experimentelle Studien zeigen interessante Einsichten, die möglicherweise für das Verständnis der Krankheitsentstehung einer DAT und einem epileptischen Anfall und deren möglicher Überlappung hochrelevant sind. Epilepsien sind -wie Demenzen- gerade im Alter vermehrt anzutreffen. Die dritthäufigste neurologische Erkrankung im höheren Lebensalter ist Epilepsie (Tallis, et al. 1991). Die jährliche Inzidenz von Epilepsien steigt mit höherem Alter stark an, wobei insbesondere nach dem 75. Lebensjahr ein gesteigertes Auftreten dieser beobachtet wird (Hauser 1992). In der Gruppe der 65- bis 69-jährigen wird sie mit 85,9 pro 100 000 angegeben und steigt auf mehr als 135 pro 100 000 in der Altersgruppe der über 80-jährigen (Wallace, et al. 1998). Obwohl in den meisten Fällen von Epilepsien im Alter die Ursache

symptomatisch ist, lässt sich ein beachtlicher Anteil ätiologisch nicht erklären. Zerebrovaskuläre Veränderungen sind mit einem Drittel der über 64-jährigen die häufigste Ursache für Epilepsien im Alter. Neurodegenerative Erkrankungen machen 11,5 Prozent der Fälle aus (Hauser 1992).

Nach der neuesten Definition der International League Against Epilepsy (ILAE) und des International Bureau for Epilepsy (IBE) ist ein einzelner epileptischer Anfall eine transiente kurzdauernde klinische Symptomatik, die das Resultat exzessiver synchronisierter neuronaler Aktivität der Hirnrinde ist (Fisher, et al. 2005). Je nach betroffener Hirnregion kann sich der epileptische Anfall in Störungen der Motorik, Sensibilität, Sensorik, Psyche und des Bewusstseins äußern.

Epilepsie dagegen wird nach den ILAE Kriterien als ein fortbestehender Zustand des Gehirns mit Disposition zur Anfallsbereitschaft definiert: *„Epilepsy is a disorder of the brain characterized by an enduring predisposition to generate epileptic seizures and by the neurobiologic, cognitive, psychological, and social consequences of this condition. The definition of epilepsy requires the occurrence of at least one epileptic seizure“* (Fisher, et al. 2005). Mit dieser konzeptionellen Definition kann in Ausnahmefällen dann bereits von Epilepsie gesprochen werden, wenn nach einem einzelnen Anfall klare Zeichen weiterer bestehender Anfallsbereitschaft (zum Beispiel im EEG) vorliegen. Als operationale Definition und als Behandlungsindikation hat sich pragmatisch durchgesetzt dann von Epilepsie zu sprechen, wenn mindestens zwei unprovizierte Anfälle aufgetreten sind. Nach der Klassifikation der ILAE können bei unprovizierten Anfällen keine akut wirksamen Provokationsfaktoren (wie Schlaf-, Medikamenten-, oder Alkoholentzug oder prokonvulsive Medikamente, hohes Fieber, eine aktuelle Meningitis) nachgewiesen werden. Vielmehr sind oft jahrelang zurückliegende strukturelle oder funktionelle Dispositionen für die Anfallsentstehung entscheidend (Fisher, et al. 2005). Die Klassifikation wurde wiederholt als zu vereinfachend kritisiert, da es sich bei der Differenzierung zwischen provozierten und unprovizierten Anfällen mehr um Endpunkte eines Spektrums als um distinkte Kategorien handelt (Pohlmann-Eden und Newton 2008).

Bei der zunehmend älter werdenden Bevölkerung und den ebenfalls ansteigenden Inzidenzen von Demenzen und Epilepsien im Alter, ist es von großer Bedeutung einen Zusammenhang beider Erkrankungen genauer zu beleuchten. Auffallend wenige Publikationen setzen sich mit dieser Überlappung auseinander. Wie groß der Anteil der Patienten mit einer DAT ist, welche epileptische Anfälle präsentieren, ist Bestandteil der aktuellen Forschung und soll in den folgenden Kapiteln veranschaulicht werden.

Diese Arbeit gibt einen gesamten Überblick über die aktuellen wissenschaftlichen Untersuchungen zu Demenzen und epileptischen Anfällen in den letzten 20 Jahren. Der inhaltliche Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der Vorstellung der Demenz vom Alzheimer-Typ (DAT), da dies die häufigste Form von Demenz ist. Neurobiologische neueste experimentelle Untersuchungen werden besonders betrachtet und ausgewertet. Der Vollständigkeit halber werden auch andere Demenzformen hinsichtlich ihres Auftretens von epileptischen Anfällen untersucht. Somit wird auch der Frage zur Wirkbeziehung von Epilepsiebereitschaft und Demenz Rechnung getragen.

In dieser Arbeit wird nicht auf die umgekehrte Wechselbeziehung, das heißt unter welchen Bedingungen Epilepsien Bilder einer Demenz generieren, eingegangen. Hier führen einerseits epileptische Anfälle zu kognitiven Verschlechterungen, die sogar als Demenz fehl gedeutet werden können (Hogh, et al. 2002), andererseits kann auch eine Therapie mit Antiepileptika kognitive Einschränkungen bis hin zur Demenz hervorrufen (Aldenkamp, et al. 2003, Kwan und Brodie 2001, Motamedi und Meador 2003). Carter et al. publizierten im Jahre 2007, dass ältere Patienten unter der Therapie mit Antiepileptika einem signifikant größerem Risiko ausgesetzt sind eine Demenz zu entwickeln als Patienten, die keine Antiepileptika einnehmen.

Diese vorliegende Arbeit versucht auf der Grundlage aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse systematisch zu analysieren, wann und wie es bei einer vorliegenden Demenz zum Auftreten epileptischer Anfälle beziehungsweise zu einer Reduktion der Anfallsschwelle kommt.

2 Methode

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es aus zwei Perspektiven (neuroepidemiologisch und neurobiologisch) die Überlappung von Epilepsieerkrankungen und dementiellen Erkrankungen, ihre Wechselbeziehungen und eventuelle kausale Zusammenhänge zu untersuchen.

Im Vorfeld ist zu antizipieren, dass es zu dieser Thematik nur sehr wenige gezielt angelegte Untersuchungsdesigns gibt, sodass eine wesentliche Aufgabe dieser Arbeit in der Sichtung und in der kritischen Bewertung der bisherigen Darstellung und ihrer Zusammenhänge besteht.

Inhaltliche Schwerpunkte sind dabei auf folgende Bereiche gelegt: Epidemiologie (Prävalenz, Inzidenz, Altersverteilung, klinische Symptome), Neurobiologie und Neuropathologie, Prognose und Behandlung. Innerhalb der Demenzen ist der Fokus auf die Alzheimer Demenz als häufigste Form der Demenz gesetzt.

Ziel ist es möglichst viele Originalarbeiten zu erfassen und in Beziehung zu setzen. Aus der Fülle von experimentellen Untersuchungen sind solche ausgewählt, bei denen im Abstract Beziehungen zwischen epileptischen Prozessen und Demenzentstehung hergestellt werden. Explizit ausgeschlossen sind Editorials, Letters und Kasuistiken (mit Ausnahme solcher, welche genetisch oder histopathologisch sorgfältig dokumentiert sind). Mehrere Reviews stellen eine Grundlage für die weitere Recherche und werden berücksichtigt (Caramelli und Castro 2005, Hommet, et al. 2008, Larner 2009, Mendez und Lim 2003, Palop und Mucke 2009, Palop und Mucke 2010, Reinsberger, et al. 2008, Vercueil 2006).

Der systematischen Literaturrecherche wird eine Schlüsselrolle beigemessen. Sie ist durch eine wissenschaftliche Beratung der Kellogg Library der Dalhousie University Halifax, Canada unterstützt. In einem ersten Schritt ist eine umfangreiche Literaturrecherche unter Nutzung der Datenbanken Pubmed und Embase durchgeführt worden. Angelehnt an die Gliederung der Arbeit ist für jede Unterform der Demenz mit Hinblick auf den Zusammenhang

mit Epilepsie bzw. epileptischen Anfällen eine eigene Suche konzipiert worden. Jeder Suchvorgang ist auf den Zeitraum von 1989-2010 und auf die englische und deutsche Sprache beschränkt.

In der Datenbank Pubmed ist jede Suche mit Hilfe der Medical Subject Headings (MeSH) durchgeführt worden. Bei MeSH handelt es sich um einen Thesaurus, welcher von der United States National Library of Medicine (NLB) erstellt wurde und fortlaufend gepflegt wird. Er dient zur Indexierung der von der NLB geführten Datenbank Pubmed. Jede Suche wurde mit dem MeSH „Epilepsy“ und zusätzlich, um kürzlich publizierte und noch nicht mit dem MeSH versehende Artikel einzuschließen, mit den Abkürzungen „epilep* or convuls* or seizure*“ ausgeführt (Tabelle 1).

<p>Epilepsies, Myoclonic Myoclonic Epilepsies, Progressive Myoclonic Epilepsy, Juvenile Epilepsies, Partial Epilepsy, Complex Partial Epilepsy, Frontal Lobe Epilepsy, Partial, Motor Epilepsy, Partial, Sensory Epilepsy, Rolandic Epilepsy, Temporal Lobe Epilepsy, Benign Neonatal</p>	<p>Epilepsy, Generalized Epilepsy, Absence Epilepsy, Tonic-Clonic Spasms, Infantile Epilepsy, Post-Traumatic Epilepsy, Reflex Landau-Kleffner Syndrome Seizures Seizures, Febrile Status Epilepticus Epilepsia Partialis Continua</p>
--	--

Tabelle 1 : MeSH „Epilepsy“

Ein Beispiel für eine Suchstrategie von Unterpunkt 3.1.7 gibt Abbildung 1:

<p><u>Datenbank Pubmed:</u></p> <pre>((("Epilepsy"[Mesh]) OR (epilep* OR convuls* OR seizure*)) AND (("Alzheimer Disease"[Mesh]) OR (alzheimer*)) AND (("1989"[EDat] : "3000"[EDat]) AND (English[lang]) OR German [lang])) NOT (("Review "[Publication Type] OR "Case Reports "[Publication Type]) OR ("Editorial "[Publication Type] OR "Letter "[Publication Type]))</pre>
<p><u>Datenbank Embase:</u></p> <pre>((('epilepsy'/exp) OR (epilep* OR convuls* OR seizure*)) AND (('alzheimer disease'/exp) OR (alzheimer*)) AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND [1989-2009]/py) NOT (((('epilepsy'/exp) OR (epilep* OR convuls* OR seizure*)) AND (('alzheimer disease'/exp) OR (alzheimer*)) AND ([english]/lim OR [german]/lim) AND ([editorial]/lim OR [letter]/lim OR [review]/lim) AND [1989-2009]/py) AND [1989-2009]/py</pre>

Abbildung 1: Suchstrategie für Gliederungspunkt 3.1.7

Für die Recherche nach dem Zusammenhang von Alzheimer Demenz und Epilepsie sind oben genannte Abkürzungen und das MeSH „Alzheimer Disease“ sowie das Suchwort „Alzheimer*“ verwendet worden. Anhand der gleichen Suchstrategien folgten Recherchen zur Vaskulären Demenz, zur Frontotemporalen Demenz, zur Lewy-Body Demenz und zur Creutzfeldt-Jakob Erkrankung. Jedes Suchergebnis ist anschließend in das Literaturverwaltungsprogramm Endnote importiert worden. Für jedes Kapitel der Arbeit ist ein digitaler Ordner hinterlegt worden, in welchem die relevanten Artikel einsortiert wurden. Artikel, die keinen direkten Zusammenhang zwischen Epilepsiebereitschaft und der jeweiligen Demenz beinhalten, sind aussortiert worden.

Nach Vollendung der Literaturrecherche in der Datenbank Pubmed ist eine weitere Recherche mit den gleichen Suchstrategien in der Datenbank Embase ausgeführt worden. Das Äquivalent zum MeSH stellt in der Datenbank Embase der „Emtree“ dar. Auch hier ist von diesem Thesaurus

Gebrauch gemacht worden, um eine möglichst genaue Recherche zu erzielen (Tabelle 2).

<p>focal epilepsy</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ complex partial seizure ○ frontal lobe epilepsy ○ gelastic seizure ○ Rasmussen syndrome ○ rolandic epilepsy ○ simple partial seizure ○ temporal lobe epilepsy <p>generalized epilepsy</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ absence ○ Alpers disease ○ atonic seizure ○ benign childhood epilepsy ○ clonic seizure ○ grand mal epilepsy ○ grand mal seizure ○ hypsarrhythmia ○ infantile spasm ○ Lennox Gastaut syndrome ○ MERRF syndrome ○ myoclonic astatic epilepsy ○ myoclonus ○ myoclonus epilepsy ○ myoclonus seizure ○ petit mal ○ tonic clonic seizure ○ tonic seizure 	<p>audiogenic seizure</p> <p>catamenial epilepsy</p> <p>epileptic aura</p> <p>epileptic discharge</p> <p>epileptic focus</p> <p>epileptic nerve cell</p> <p>epileptic state</p> <p>intractable epilepsy</p> <p>matutinal seizure</p> <p>mixed seizure</p> <p>neuronal ceroid lipofuscinosis</p> <p>nocturnal seizure</p> <p>photosensitive epilepsy</p> <p>reflex epilepsy</p> <p>startle epilepsy</p> <p>symptomatic epilepsy</p> <p>traumatic epilepsy</p>
---	---

Tabelle 2: Emtree „Epilepsy“

Kapitel	3.1.7	3.15	3.1.4	3.1.3	3.1.2
	Alzheimer Demenz	Vaskuläre Hirnveränderungen	Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung	Frontotemporale Demenz	Lewy-Körperchen-Demenz
Datenbank Pubmed	565	108	92	140	18
Datenbank Embase	1120	530	333	132	116
Hiervon verwendet	145	29	48	13	11

Tabelle 3: Ergebnisse Literaturrecherche

Eine Übersicht über die Anzahl der identifizierten, recherchierten und letztendlich verwendeten Artikel gibt Tabelle 3.

3 Ergebnisse

3.1 Epilepsiebereitschaft im Zusammenhang mit

3.1.1 Unklassifizierte Demenz

In zahlreichen Studien, welche die Anfallsinzidenz bei dementiellen Erkrankungen untersuchen, steht die Klassifikation und Differenzierung von Demenzen im Hintergrund. Der Begriff „Demenz“ wird pauschalisiert, das heißt Kausalbeziehungen zu Untergruppen von Demenzen sind nicht herzustellen. Diese Studien mit Mischpopulationen sind von epidemiologischen Interesse, können aber nicht zur neurobiologischen Diskussion beitragen.

In einer retrospektiven Studie von Rao et al. aus dem Jahre 2009 sind Patienten mit Demenz und Epilepsie mithilfe der „*Mayo Alzheimer Disease Patient Registry*“ und des „*Alzheimer Disease Research Center*“ identifiziert worden. Von insgesamt 1738 Patienten hatten 3,6 Prozent der Patienten wiederkehrende Anfälle. Von der Studie sind 63 Patienten aufgrund von unzureichenden Informationen bezüglich der Epilepsie ausgeschlossen worden. Das Durchschnittsalter zu Beginn der Demenz der 39 verbliebenen Patienten lag bei 71 Jahren, das Durchschnittsalter bei Auftreten von epileptischen Anfällen bei 61 Jahren. Unter den neurodegenerativen Erkrankungen waren „mild cognitive impairment“ (n=10), DAT (n=9), vaskuläre Demenz (n=6) und Lewy-Body-Demenz (n=5) aufzufinden. 72 Prozent der Patienten zeigten wiederkehrende komplex-fokale Anfälle, 52 Prozent präsentierten generalisierte tonisch-klonische Anfälle. In 80 Prozent der Fälle konnte eine MRT-Aufnahme des Gehirns gemacht werden, welche in 36 Prozent der Fälle strukturelle Läsionen wie Schlaganfallnarben und vorausgehende intrazerebrale Blutungen aufwies. Die in 74 Prozent der Fälle geschriebenen EEG's zeigten bei 38 Prozent der Patienten epileptische Potentiale (uni- und bitemporale spike und sharp waves). Eine Differenzierung dieser EEG-Befunde in Untergruppen der Demenz erfolgte nicht. 79 Prozent der Patienten wurden mittels einer antiepileptischen Therapie (größtenteils Monotherapie (72 Prozent)) anfallsfrei. In 95 Prozent der Fälle konnte eine

Reduktion der Anfallsfrequenz erreicht werden. Phenytoin stellte das meist verwendete Antiepileptikum dar (38,5 Prozent) (Rao, et al. 2009).

In einer populations-basierten Fall-Kontroll-Studie aus dem Jahre 1996 wird die Folgerichtigkeit der Hypothese, dass Demenz das Risiko für unprovizierte Anfälle erhöhe, untersucht. Es ist zwischen DAT und „anderen“ Demenzformen unterschieden worden, welche nicht näher klassifiziert worden sind. Hierzu sind 145 Fälle von Patienten über 55 Jahren nach einem ersten unprovizierten Anfall untersucht worden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Schlaganfall, einem Schädel-Hirn-Trauma, einem Hirntumor, ZNS-Infektionen und anderen Erkrankungen des Gehirns in der Vorgeschichte. Die Kontrollgruppe beinhaltete 290 Personen, welche der Fallgruppe in Alter, Geschlecht und Dauer der Nachbetreuung glichen. Die Diagnose DAT erhöhte das Anfallsrisiko sechsfach, andere Demenzformen führten zu einer achtfach erhöhten Anfallsbereitschaft. Durchschnittlich verging ein Zeitraum von 3,3 Jahren zwischen dem Beginn von DAT und einem ersten unprovizierten Anfall, bei den unklassifizierten Demenzen betrug dieser Zeitraum durchschnittlich 4 Jahre. Hinsichtlich der Anfallssemiologie waren generalisierte Anfälle bei DAT siebenmal häufiger, und fokale Anfälle fünfmal häufiger als in der Kontrollgruppe. Unklassifizierte Demenzen wiesen ein elffach erhöhtes Risiko für fokale Anfälle und ein siebenfach erhöhtes Risiko für generalisierte Anfälle auf (Hesdorffer, et al. 1996).

3.1.2 Lewy-Körperchen Demenz (DLB)

Lewy-Körperchen-Demenz, auch Lewy-Body-Demenz genannt, kann sowohl als eigenständiges Krankheitsbild als auch sekundär beim Morbus Parkinson auftreten und ist mit einem Anteil von circa 15-20 Prozent die zweithäufigste Form der neurodegenerativen Demenzen (McKeith, et al. 1996, Shergill, et al. 1994). Lewy-Körperchen bestehen aus abnormalen Aggregationen eines synaptischen Proteins, dem α -Synuclein. Sie treten ebenso bei bis zu zwei Drittel aller Fälle bei Patienten mit „*early-onset Alzheimer Dementia*“ (EOAD), sporadischer DAT, sowie bei Trisomie-21-Patienten mit DAT und Patienten mit Frontotemporaler Demenz (FTD) auf (Hamilton 2000, Lippa, et al. 1999, Lippa, et al. 1998). Explizit angelegte Studien zur Anfallshäufigkeit bei

Patienten mit Lewy-Körperchen-Demenz sind nicht vorzufinden. Die Autoren Peset et al. und Weiner et al. erwähnen in Ihren Veröffentlichungen eine signifikante Häufung von epileptischen Anfällen bei Patienten mit Lewy-Body-Demenz.

3.1.3 Frontotemporale Demenz (FTD)

Eine Form der Frontotemporalen Demenz, welche mit umschriebenen Atrophien des Stirn- und Schläfenlappens einhergeht, wurde erstmals von Pick im Jahre 1892 mit den klinischen Gesichtspunkten Aphasie und Apraxie beschrieben (Pick 1892). Es herrschen unterschiedliche Ansichten zur Begriffsdefinition von Frontotemporaler Demenz. Während manche Autoren die Erkrankung aufgrund ihrer Klinik betiteln, beschreiben andere Autoren die vorherrschende Neuropathologie (Pick's-Krankheit, Tauopathie). Auf der „Frontotemporal Dementia & Pick's Disease Conference“ im Jahre 2003, konnte sich darauf geeinigt werden, dass die FTD das häufigste von drei klinischen Syndromen ist, welche bei einer frontotemporalen Degeneration in Abhängigkeit von der Lokalisation entstehen kann (Diehl, et al. 2003). Bei den beiden weiteren Syndromen handelt es sich um die semantische Demenz und um die primär progressive Aphasie. Alle drei Varianten haben ein charakteristisches klinisches Profil und können mit jeder von fünf unterschiedlichen neuropathologischen „nicht-DAT-ähnlichen“-Veränderungen vergesellschaftet sein. Am häufigsten ist der „unspezifische Typ“, welcher durch Ablagerungen von Tau-Protein zu Neuronenverlust im oberflächlichen Kortex mit reaktiver Gliose und einem spongiösen Umbau der Rinde und somit zur Atrophie des Frontal- und Temporallappens führt (Diehl, et al. 2003). Nach heutiger Sicht macht der sogenannte Pick-Typ, welcher mit intrazellulären tau- und ubiquitinpositiven Einschlusskörperchen einhergeht, 15 Prozent der frontotemporalen Atrophien aus (Diehl, et al. 2003). Die genetische Variante, FTD-17, welche mit einer Mutation im Tau-Gen auf Chromosom 17 vergesellschaftet ist, der kortikobasale und der Motoneuronen-Typ unterscheiden sich in der Art der Einschlusskörperchen (Hodges und Miller 2001). Unter den gesamten Demenzen hat die FTD einen Anteil von circa 15 Prozent und steht nach der DAT und der Lewy-

Körperchen-Krankheit an dritter Stelle der neurodegenerativen Ursachen für Demenzen (Brun, et al. 1994, Miller 1997). Eine populationsbezogene Studie aus dem Jahre 2002 schätzt die Prävalenz in den Niederlanden auf 3,4 pro 100 000 Einwohner (Rosso, et al. 2002). Es sind keine Studien bekannt, welche den Zusammenhang zwischen Frontotemporaler Demenz und epileptischen Anfällen im Speziellen untersuchen. Große deskriptive Studien über frontotemporale Demenz berichten nicht von aufgetretenen epileptischen Anfällen. Sie sind nicht Bestandteil des klassischen klinischen Profils (Hodges und Miller 2001, Spillantini, et al. 2000). Sperfeld et al. veröffentlichten im Jahre 1999 den Fall einer Familie mit FTDP-17 („*frontotemporal dementia and parkinsonism*“ assoziiert mit einer Mutation des Tau-Proteins auf Chromosom 17). In der Familie sind in sechs Generationen acht Personen erkrankt. Ausführliche Berichte liegen von drei Betroffenen vor, welche epileptische Anfälle, fokal oder generalisiert tonisch-klonischer Art, im späten Stadium der Erkrankung zeigten. Zwei der Patienten verstarben an einem Status epilepticus. EEG's waren klar pathologisch und zeigten fokale und generalisierte epileptische Potentiale. Chow et al. untersuchten im Jahre 2010 in einer Fallserie mit fünf Patienten und der klinischen Diagnose einer Semantischen Demenz, welche weiteren klinischen Symptome schon im Vorhinein auf die letztendlich im Verlauf bei vier der fünf Patienten neuropathologisch gesicherte Diagnose DAT hingewiesen hätten. Drei der vier neuropathologisch gesicherten Patienten mit DAT zeigten generalisierte Anfälle. Der fünfte Patient, welcher mit FTL-D („*frontotemporal lobar degeneration-ubiquitin*“) diagnostiziert wurde, zeigte keine Anfälle. Es werden Fälle von FTD berichtet, welche klinisch mit Demenz bei Hippokampussklerose verwechselt werden (Hatanpaa, et al. 2004).

3.1.4 Creutzfeldt-Jakob Erkrankung (CJD)

Myoklonien und epileptische Anfälle sind häufige Symptome bei Patienten mit der Prionenerkrankung CJD. In einer Serie von 230 neuropathologisch untersuchten Patienten mit CJD, traten bei acht Prozent der Patienten epileptische Anfälle auf (Brown, et al. 1986). Das Ergebnis einer weiteren Studie mit 21 von CJD betroffenen Patienten im Zeitraum von 1975 bis 1996, wies ein Auftreten von epileptischen Anfällen bei 24 Prozent der

Patienten nach. Bei einem Patienten manifestierte sich die Erkrankung mit einem Status epilepticus (Cokgor, et al. 1999). In einer prospektiven Studie von Poser und Mollenhauer 1999 wurden 364 Patienten mit der initialen Diagnose einer CJD regelmäßig zur Wiedervorstellung eingeladen. Bei 201 Patienten mit bestätigter CJD traten in 12 Prozent der Fälle epileptische Anfälle auf. Anderweitige neurologische Symptome, neben epileptischen Anfällen, traten bei den Patienten mit Creutzfeldt-Jakob-Patienten deutlich häufiger auf. Epileptische Anfälle waren mit einem Anteil von 27 Prozent bei den übrigen im Verlauf diagnostizierten Erkrankungen (in der jüngeren Altersgruppe stellte die häufigste Diagnose eine chronische inflammatorische Erkrankung dar, in der älteren Altersgruppe wurde gehäuft eine progressive Form von DAT festgestellt), welche sich nicht als eine CJD herausstellten, deutlich häufiger. Bei einer Patientin, mit zunächst im Vorfeld diagnostizierter möglicher CJD, stellte sich post mortem die Diagnose einer DAT heraus. In zwei unterschiedlichen EEG-Aufnahmen waren hier klare „*periodic sharp waves*“ nachweisbar. Lee, et al. berichten über eine Epilepsia partialis continua als Erstsymptom einer CJD mit einhergehenden komplex-fokalen Anfällen im Verlauf. Fortlaufende EEG-Untersuchungen zeigten progressive Veränderungen wie initiale „*periodic lateralizing epileptiform discharges (PLEDs)*“ in der linken Hemisphäre, welche sich im Verlauf zu generalisierten „*periodic sharp wave complexes (PSWCs)*“ entwickelten. Die komplex-fokalen Anfälle und die Epilepsia partialis continua zeigten ebenfalls ihren Ursprung von der linken Hemisphäre. Veröffentlicht wurden auch Fälle von Patienten mit einer CJD und dokumentiertem nicht-convulsiven Status epilepticus (Fernandez-Torre 2006), wobei auch generalisierte tonisch-klonische Status epileptici bei Patienten mit einer CJD in der Literatur zu finden sind (Karatas, et al. 2007, Neufeld, et al. 2003). Eine antikonvulsive Therapie verbessert nachweislich das klinische Bild von Patienten mit einer CJD (Floel, et al. 2003). Im Falle von progressiver Demenz und erstmaligen Anfällen sind EEG-Aufzeichnungen bei der Diagnosestellung einer CJD hilfreich (Hung, et al. 2007).

3.1.5 Vaskuläre Hirnveränderungen

Vaskuläre Epilepsien stellen mit 25-30 Prozent den Hauptanteil aller symptomatischen Epilepsien im Alter dar (Hauser 1992, Pohlmann-Eden 2005). Multiple Risikofaktoren wurden für die *“poststroke epilepsy”* identifiziert: zu nennen sind Ischämien mit kortikaler Beteiligung, hämorrhagische Ischämien, und vaskuläre Malformationen als Hauptrisikofaktoren (Pohlmann-Eden 1997). Subkortikale Läsionen sind ebenfalls im Zusammenhang mit Epilepsiebereitschaft beschrieben worden: In einer prospektiven Vergleichsuntersuchung an einer Gruppe von 18 Patienten mit vaskulärer Enzephalopathie (SVE) und assoziierten epileptischen Anfällen versus einer Kontrollgruppe mit Patienten mit SVE und ohne nachgewiesene epileptische Anfälle, konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der magnetresonanztomographisch dokumentierten Lakunen der Hauptrisikofaktor für das Auftreten von Anfällen darstellte (Schreiner, et al. 1995).

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten epileptischer Anfälle im Alter und der gleichzeitigen oder folgenden Diagnose einer Demenz ist in Originalarbeiten sehr wenig untersucht oder kaum spezifisch adressiert. Jedoch rangiert die Demenz nach Schlaganfällen, die *“poststroke dementia”* (PSD) in ihrer Häufigkeit gleich nach der Alzheimer Demenz. Es ist wahrscheinlich, dass die PSD nicht die Folge einzelner vaskulärer Ereignisse darstellt, sondern vielmehr das Ergebnis einer Kumulation zahlreicher Variablen wie mikroangiopathischen Veränderungen, sogenannten *“white matter changes”*, arteriellem Hypertonus und Amyloiddeposits ist (Iadecola, et al. 2009). Die Heterogenität der Studien zur PSD bezüglich der untersuchten Patientengruppen, der Messinstrumente und des methodischen Designs erlauben es derzeit nicht ein schlüssiges Konzept zur Pathogenese der PSD vorzustellen. Die derzeitige Datenlage lässt allerdings erkennen, dass es signifikante Variablen gibt, die auf eine Demenz bereits vor dem Schlaganfall hinweisen, wie eine mediale temporale Atrophie oder eine positive Familienanamnese, während das Ausmaß und die Schwere der Demenz korrelierten (Pendlebury und Rothwell 2009). Die Komplexität der involvierten multiplen Faktoren in der Genese der PSD lassen es derzeit unmöglich

erscheinen, einzelne Faktoren selektiv auch für die Genese von Epilepsiebereitschaft zu diskutieren. Lediglich eine einzige prospektive Untersuchung an 165 Patienten mit zerebralen Ischämien zeigte in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren initiale epileptische Anfälle als Prädiktoren für eine Früh-Demenz (*“new-onset dementia”*) (Cordonnier, et al. 2007).

3.1.6 Sonstige Demenzen, inkl. sehr seltene

Zu den Tauopathien, welche nicht unter den obigen Punkten erwähnt wurden, zählen des weiteren das Steel-Richardson-Olszewski-Syndrom, auch Progressive Supranukleäre Ophthalmoplegie (PSP) genannt, und die Kortikobasale Degeneration. Es wurden vereinzelt epileptische Anfälle bei PSP-Patienten beobachtet (Daniel, et al. 1995, Nygaard, et al. 1989). Ein Zusammenhang zwischen Kortikobasaler Degeneration und epileptischen Anfällen konnte nicht hergestellt werden (Mahapatra, et al. 2004).

Unter die Rubrik Synucleinopathien fallen der Morbus Parkinson, die unter dem Gliederungspunkt 3.1.2 besprochene Lewy-Body-Demenz und die Multisystematrophie. Im Jahre 1928 publizierte Yakovlev erstmals über eine negative Assoziation von Morbus Parkinson und epileptischen Anfällen. Dies konnte von Vercueil bei einem Patienten mit idiopathischer generalisierter Epilepsie bestätigt werden, nachdem bei Auftreten von ersten Parkinsonsymptomen die Frequenz der epileptischen Anfälle abnahm. Zusätzlich linderte sich die Parkinsonsymptomatik in postiktalen Phasen. Weiterhin unterliegen epileptische Anfälle einer Kontrollfunktion durch die Basalganglien (Deransart und Depaulis 2002).

Koinzidentelle epileptische Anfälle bei der adulten Form des M. Huntington sind eine Rarität und nur kasuistisch belegt (Bengel, et al. 1997). Bei der juvenilen Form des M. Huntington wurde in einer Fallserie von 65 Patienten in 30 Prozent der betroffenen Kindern und Jugendlichen eine Epilepsie diagnostiziert (Siesling, et al. 1997).

Ein Auftreten von epileptischen Anfällen bei Multisystematrophie ist bis heute nicht publiziert worden (Quinn 1989).

Über die Prionenerkrankung Gerstmann-Straussler-Scheinker-Krankheit gibt es wenige Kasuistiken, die von epileptischen Anfällen berichten, wobei bei

familiärer fataler Insomnie das Auftreten von epileptischen Anfällen nicht bekannt ist (Collins, et al. 2001).

3.1.7 Alzheimer Demenz (DAT)

3.1.7.1 Epidemiologische Ergebnisse

Die wichtigsten Ergebnisse zur Epidemiologie von Anfällen bei Alzheimer Demenz (DAT) sind in der Tabelle 4 „Epidemiologische Studien zu DAT und epileptischen Anfällen“ zusammengestellt. Schwerpunkte wurden auf das Studiendesign, den Anfallstyp, auf das Durchschnittsalter zu Beginn der DAT und auf das Durchschnittsalter zu Anfallsbeginn gelegt. In den unterschiedlichen Studien lässt sich eine Anfallshäufigkeit zwischen 1,5 Prozent und 64 Prozent nachweisen. Diese stark abweichenden Ergebnisse sind Resultat einer hohen Variation von Terminologie, Einschlusskriterien und methodischem Ansatz. Nicht immer wird beispielsweise in diesen Prävalenzzahlen terminologisch unterschieden, ob es sich um singuläre Anfallsereignisse oder um wiederholte unprovokierte epileptische Anfälle, das heißt um Epilepsien handelt. Die meisten Studien sind Untersuchungen mit kleineren Patientenkollektiven. Überwiegend sind die Studien entweder als Fall-Kontroll-Studie oder retrospektiv angelegt. Es fehlen zuverlässige Daten zur Anfalls- und Epilepsiedynamik bei Patienten mit DAT, das heißt initiale und fortlaufende Frequenz und Schwere der Anfälle, Aussagen zur Dauer anfallsfreier Intervalle im Zeitverlauf (Verkürzung über die Zeit?), Auftreten als Cluster von Anfällen, Serie oder Status epilepticus. Aus den wenigen klinischen Studien die sich zur Anfallsdynamik überhaupt äußern geht hervor, dass epileptische Anfälle eher sporadisch vereinzelt und in geringer Anzahl über einen längeren Zeitraum auftreten. Es mangelt eklatant an longitudinalen, prospektiven Studien.

Einschlusskriterien bei allen hier berücksichtigten Untersuchungen war die Diagnose DAT, welche klinisch, vorwiegend über die alten NINCDS-ADRA-Kriterien (McKhann, et al. 1984), oder durch eine Autopsie neuropathologisch gesichert wurde. Mehrere Studien (McAreevey, et al. 1992, Mendez, et al. 1994) berichten über ein signifikant niedrigeres Durchschnittsalter zu Beginn der DAT bei Patienten, welche epileptische Anfälle zeigen. In der Fall-Kontroll-Studie von Hauser et al. konnte dies jedoch nicht bestätigt werden (Hauser, et al. 1986). Auch das Durchschnittsalter zum Todeszeitpunkt

Autor	n Patienten	Klinische Diagnose (KD) / Autopsie (A)	Anfallshäufigkeit in %	Studien-design K=Kontrollgruppe	gen. ton. klon. (GTKA) / fokaler Anfall	EEG Ja / Nein	Ø-Alter Beginn DAT	Ø-Alter Beginn Anfälle	zusätzl. Informationen
Amatniek et al. 2006	233	KD (NINCDS-ADRA and modified MMSE)	7,75 % (kumulative Inzidenz bei 7 Jahren Follow-Up, 12 von 233 Pat.)	prospektiv	k.A.	Ja in 58%	n.u.	n.u.	Prädiiktoren: Afrik.-Amerik. Hintergrund * initialer MMSE (initial) * fortgeschritt. Stadium der DAT * fokale epilept. Symptome * niedriger Bildungsgrad * 87-fach erhöhtes Risiko im Alter von 50-59 Jahren
Burns et al. 1991	178	KD (NINCDS-ADRA)	2,8% (5 von 178 Pat.)	Fall-Kontroll-Studie	k.A.	Nein	75,2 Jahre	k.A.	* Unterscheidung "probable" (138 Pat.) und "possible" (40 Pat.) * Pat. mit epilept. Anfällen hatten ausgeprägtere Atrophie in der Region d. linken sylvanischen Fissur
Förstl et al. 1992	56	A	10,7% (6 von 56 Pat.)	prospektiv	GTKA	Nein	75,4 Jahre	76,2 Jahre	* signifikant erniedrigte Anzahl von Pyramidenzellen in den Kortexschichten III bis IV des Parietallappens * leicht verminderte Anzahl an Pyramidenzellen im parahippocampalen Kortex
Hauser et al. 1992	81	A	8% (8 von 81 Pat.)	Fall-Kontroll-Studie	GTKA	k.A.	69,1 Jahre	75,6 Jahre	* Anfälle in allen Stadien der DAT

Tabelle 4 (1/3): Epidemiologische Studien zu DAT und epileptischen Anfällen

Hommet et al. 197	197	KD (NINCDS-ADRA)	2,5% (5 von 197 Pat.)	retrospektiv	GTKA, sekundär generalisiert	in manchen Fällen	k.A.	k.A.	* alle Patienten mit DAT> 65 Jahre, hospitalisiert aufgrund von 1. Anfall * 2 Pat. hatten provozierten Anfall * 2 Pat. ahitten symptomatischen Anfall
Lozsadi et al. 2006	177	KD (NINCDS-ADRA)	6,8% (12 von 177 Pat.)	Beobach- tungsstudie	GTKA, sekundär generalisiert	k.A.	k.A.	k.A.	* 4 Pat. mit EOAD, 8 Pat. mit LOAD * 6 von 12 Pat. hatten Anfälle schon vor DAT Diagnose o. sympt. Anfälle * 3,4 % d. Anfälle zeitgleich mit kognitivem Verfall
Malone et al. 2009	10576	KD	4,4 %	retrospektiv, <i>population- based</i> (K)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	* Untersuchung von Komorbiditäten von DAT
Mc Areavy et al. 1992	208	KD (ICD 9 Kriterien)	9,1 % (7,7% abzüglich der 3 Nicht-DAT- Patienten)	Fall-Kontroll- Studie	63% GTKA	k.A.	72,2 Jahre K: 82 Jahre	74,4 Jahre	* 19 von 208 Patienten mit Demen hatten Anfälle * 16 von 19 Patienten hatten DAT * 3 von 19 Patienten hatten Multiinfarkt- Demenz * höhere Dosis von Neuroleptika in der Anfalls-Gruppe
Mendez et al. 1994	446	A	17,3 %	Fall-Kontroll- Studie?	88% GTKA	Ja, in 86%	64,1 Jahre	71,0 Jahre	* 24 Pat. hatten einen Anfall * 55 Pat. mehr als einen Anfall 65 Pat. erhielten Antikonvulsiva * Pat mit Anfällen -> früherer Beginn von DAT * keine Unterschiede zur K, weder medikamentös, noch neuropathologisch

Tabelle 4 (2/3): Epidemiologische Studien zu DAT und epileptischen Anfällen

Risse et al. 1990	22	KD (NINCDS-ADRA) und A	64%	prospektiv	k.A.	k.A.	60,7 Jahre	67,8 Jahre	* EOAD: 10/16 (63%) * LOAD: 4/6 (67%)
Romanelli et al. 1990	44	KD (Clinical Dementia Rating) und 50% A	16%* 23%	Fall-Kontroll-Studie	GTKA	GTKA	65,9 Jahre	* 74,1 Jahre	* Autoren geben Zahlen nur für schwer demente Pat. an, n=31 * 5 von 7 nur einen Anfall * 2 von 7 zwei Anfälle * 3 von 7 DAT Autopsie-gesichert
Scarmeas et al. 2009	453	KD (modified MMSE, Blessed Dementia Rating Scale)	1,5%	prospektiv	6 von 7 GTKA	Ja, in 40%	k.A.	k.A.	* von 7 Pat. mit Anfällen hatten 4 nur einen, 3 mehrere * höheres Risiko von Anfällen in jungen Pat. * Untersuchungen von 2 Epileptologen * keine Assoziation zw. Anfällen+Erkrankungsdauer o. kognitiver Funktion
Stern et al. 1993	224	KD (NINCDS-ADRA)	1,8%	prospektiv	k.A.	Ja, in 60%	k.A.	k.A.	* in 2,2 % der EEG's epileptische Aktivität * in 1,3 % der EEG's Anfall
Vollicer et al. 1995	27	KD (NINCDS-ADRA) und in 75% A	21%	Fall-Kontroll-Studie	GTKA	Ja	68,8 Jahre	k.A.	* Verschlechterung des AZ mit Beginn der Anfälle * Anfälle vorwiegend im fortgeschrittenen Stadium

Tabelle 4 (3/3): Epidemiologische Studien zu DAT und epileptischen Anfällen

unterschied sich in dieser Studie nicht von der Kontrollgruppe. Amatriek et al. wiederum veröffentlichten Ergebnisse einer prospektiven Studie mit 236 von einer DAT betroffenen Patienten, in der jüngere Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der DAT ein erhöhtes Anfallsrisiko aufwiesen. Auch in der prospektiv angelegten Studie von Scarneas et al. aus dem Jahre 2009 wird ein jüngeres Manifestations-Alter als Risikofaktor für epileptische Anfälle bestätigt. Das Auftreten von epileptischen Anfällen manifestiert sich meist spät im Krankheitsverlauf (Mendez und Lim 2003). Wie aus der Übersicht der epidemiologischen Studien ersichtlich, beträgt der durchschnittliche Zeitraum vom erstmaligen Auftreten der DAT bis zum Auftreten von epileptischen Anfällen circa sechs Jahre.

In allen genannten Studien wurden überwiegend generalisiert tonisch-klonische Anfälle „beobachtet“, wobei nicht auszuschließen oder sogar zu erwarten ist, dass ein Großteil dieser epileptischen Anfälle fokal entstanden und dann sekundär generalisiert ist, ohne dass dies klinisch erfasst wurde.

Volicer et al. weisen auf einen stärkeren kognitiven Verfall bei Patienten mit DAT und epileptischen Anfällen hin (Volicer, et al. 1995). Dies wird auch in der Studie von McAreavey et al. aus dem Jahre 1992 bestätigt.

Patienten mit DAT, welche in jungem Alter erkranken, scheinen ein höheres Risiko für bevorstehende Anfälle zu haben, als im Vergleich Patienten mit später auftretender DAT (Amatriek, et al. 2006, Mendez, et al. 1994). Dies mag daran liegen, dass jüngere Patienten mit DAT öfter an einer genetischen Variante von DAT leiden, worauf näher unter Punkt 3.1.7.2 eingegangen wird. Aufgrund von hohen Autopsie-Raten von Patienten mit DAT, soll auf die prospektive Studie von Risse et al. und die Fall-Kontroll-Studie von Mendez et al. näher eingegangen werden. In erst genannter Studie wurden 28 Patienten mit der klinischen Diagnose DAT einer speziell eingerichteten wissenschaftlichen Station bis zu ihrem Tode hin untersucht und beobachtet. Alle Patienten wurden anschließend obduziert, wovon 20 Patienten die neuropathologischen Kriterien für DAT erfüllten. Weitere zwei Patienten wurden der DAT-Gruppe zugeteilt, da sie außer DAT-ähnlichen Veränderungen keine andere Neuropathologie aufwiesen. Bei 21 von 22 an DAT erkrankten Untersuchten konnte ein Schnitt der Substantia nigra erstellt werden, welcher in vier Fällen Neuronenverlust in der Substantia Nigra und in

zwei Fällen zusätzlich Lewy-Bodies aufwies. Die restlichen sechs Patienten, die nicht der DAT-Gruppe zugeordnet wurden, hatten nur wenige oder keine DAT-typischen Veränderungen und unterschieden sich nicht hinsichtlich des Beginns der Erkrankung, der Dauer und der Familienanamnese von den Übrigen. Bei zwei dieser Patienten wurde eine kortikostriatale Degeneration, bei einem Patient eine Multisystematrophie, bei zwei weiteren Patienten ein Morbus Parkinson und bei letzterem eine Pick's-Krankheit diagnostiziert. Epileptische Anfälle wurden bei Patienten mit DAT gehäuft vorgefunden und traten überwiegend in späteren Phasen der Erkrankung auf. Durchschnittlich begannen die Symptome zwei bis drei Jahre bevor der Tod eintrat. Ihr Alter zu Beginn der DAT war durchschnittlich 60,7 Jahre, das Alter zu Beginn der Anfälle durchschnittlich 67,8 Jahre. Anfälle wurden bei 15 (64 Prozent) Patienten beobachtet, wobei die durchschnittliche Häufigkeit bei 2,4 epileptischen Anfällen lag. Weiterhin liegt der Arbeit von Risse et al. eine sorgfältige Übersicht der Studien vor 1990 bei, welche eine Anfallshäufigkeit von 0,2 bis 67 Prozent beschreibt. Auffällig in jener Übersicht ist ein erhöhter Prozentsatz für epileptische Anfälle in den Autopsie-gesicherten Studien von 6 bis 67 Prozent (Studien mit ausschließlicher Diagnose durch Hirnbiopsie: 20,0-22,2 Prozent), welcher auch in den späteren Studien der Jahre 1989 bis 2010 deutlich auffällig ist (8 bis 64 Prozent) (Amatniek, et al. 2006, Forstl, et al. 1992, Lampe, et al. 1994, Mendez, et al. 1994, Romanelli, et al. 1990).

Mendez et al. weisen in ihrer Fall-Kontroll-Studie eine Anfallshäufigkeit von 17 Prozent nach. Bei allen Patienten wurde post mortem die Diagnose einer DAT mittels neuropathologischer Untersuchung gesichert. Von 77 Patienten hatten 24 Patienten nur einen epileptischen Anfall, 55 Patienten einen oder zwei epileptische Anfälle. Auffällig wenige Studien beinhalten einen Diagnostik-Nachweis mittels EEG. In dieser Studie von Mendez et al. konnte bei 52 Patienten innerhalb der nächsten Tage ein EEG nach einem epileptischen Anfall geschrieben werden, welches in 39 Fällen „*focal and generalized slowing*“, in vier Fällen „*slowing with sharp waves*“, in zwei Fällen „*periodic complexes*“, in weiteren zwei Fällen „*spike waves and epileptiform changes*“ und in fünf Fällen normale Aktivität zeigte. Die große Mehrheit der Patienten hatte generalisierte tonisch-klonische Anfälle. Auffällig ist das schon oben genannte jüngere Durchschnittsalter bei Beginn der DAT bei Anfallspatienten.

In 84,4 Prozent der Fälle wurde antikonvulsiv behandelt. Es konnten keine Unterschiede zwischen Anfalls- und Kontrollgruppe hinsichtlich Medikation oder Neuropathologie ausgemacht werden.

Die Datenlage zu EEG-Auffälligkeiten ist absolut unzureichend und beschränkt sich auf wenige kleine Serien und anekdotische Mitteilungen.

Alexopoulos et al. führten in einer 2009 veröffentlichten prospektiven Studie bei 264 an DAT erkrankten Patienten, welche anamnestisch keine epileptischen Anfälle aufwiesen, 60-minütige EEG-Ableitungen durch und konnten in 3,5 Prozent der Fälle epileptiforme Abnormalitäten feststellen.

Armon et al. berichten über zwei 70- und 85-jährige Patienten mit DAT und Auftreten eines komplex-fokalen Status epilepticus. Beide Erkrankten wiesen in der Bildgebung eine zentrale und periphere Gehirnatrophie auf, welche sich an den ausgeprägtesten Regionen mit dem Anfallsfokus links temporal im EEG überschnitt. Auffällig ist auch die neuropathologische Untersuchung eines der Patienten, welche ebenso die maximalste Rindenatrophie im Bereich des Anfallsfokus zeigte. In einer Studie über EEG-Veränderungen bei unterschiedlichen Demenztypen fand sich bei Patienten mit DAT eine verlangsamte alpha-Aktivität, eine erhöhte theta- und delta-Aktivität und eine erniedrigte beta-Aktivität. Epilepsie-typische Potentiale traten nicht auf (Jenssen 2005).

3.1.7.2 Neurobiologische Konzepte

Die Mechanismen, welche bei Patienten mit DAT zu gehäuften epileptischen Anfällen führen, sind noch nicht ins Detail verstanden. Es gibt mehrere Hypothesen, welche Ursachen zu einer erhöhten neuronalen Aktivität führen können.

Epileptische Anfälle im Zusammenhang mit der DAT wurden bislang von mehreren Autoren als Konsequenz der neuronalen Degeneration und der glialen Veränderungen im Hippokampus und des Neokortex in Kombination mit erhöhtem Alter, Komorbiditäten und prokonvulsiver Medikation erachtet (Hauser, et al. 1986, Risse, et al. 1990, Romanelli, et al. 1990). In der Gruppe der von DAT betroffenen Patienten mit epileptischen Anfällen zeigten sich jedoch in mehreren Studien keine neuropathologischen Unterschiede gegenüber anfallsfreien Patienten mit DAT hinsichtlich Untergang von

Neuronen, Neurofibrillen, β -Amyloid-Plaques und der Anzahl der gefundenen Lewy-Körperchen (Armon, et al. 2000, Mendez, et al. 1994, Romanelli, et al. 1990). Gleichwohl beschreiben Förstl et al. in einer Studie mit 56 histologisch gesicherten Fällen von DAT aus dem Jahre 2009 signifikant reduzierte Pyramidenzellen im Hippokampus und Parietallappen bei sechs Patienten mit DAT und epileptischen Anfällen.

Ein weiterer möglicher Ansatz zur Entstehung von neuronaler Hyperexzitabilität ist ein „Aussproießen“ (*“Sprouting“*) von Neuronen nach neuronaler Schädigung. Es kommt hierbei zu einem Verlust von Molekülen, welche Neuronenwachstum inhibieren. Diese fehlende Inhibierung führt zu einer Neubildung von Axonen, vor allem von aberranten Interneuronen, welche ein mögliches pathologisches Korrelat für die Epilepsie-Entstehung darstellen (Larner 1995 a). *“Sprouting“* und Neubildung aberranter Neurone werden sowohl im Kortex von Patienten mit DAT, als auch bei Patienten mit Temporallappenepilepsien beschrieben (Larner 1995 b). Hauptaugenmerk der aktuellen Forschung liegt auf der Funktion von A β und seiner vermuteten neurotoxischen Wirkung. Hohe A β -Spiegel erhöhen den hippocampalen und entorhinalen Met-Enkephalin-Spiegel, welcher die Aktivität von inhibitorischen Interneuronen über μ -Opioid-Rezeptoren senkt. Das Blockieren dieser Rezeptoren mit β -Funaltrexamin führt zu einer Verbesserung von Gedächtnisfunktionen in hAPP-Mäusen (Meilandt, et al. 2008). Es gibt Hinweise, dass A β auch auf synaptischer Ebene einen pro-exzitatorischen Effekt hat. In Gehirnschnitten steigert A β die NMDA-abhängige Signalübertragung in hippocampalen Regionen (Wu, et al. 1995). Weiterhin lässt sich eine Erhöhung der Anzahl von AMPA-Rezeptoren, welche zur Untergruppe der Glutamat-Rezeptoren gehören, nach Applikation von A β nachweisen (Palop und Mucke 2010, Palop, et al. 2007). In einem tierexperimentellen Versuch mit transgenen Mäusen, welche eine doppelte Mutation im Amyloid-Vorläufer-Protein (APP) tragen, beschreiben (Del Vecchio, et al. 2004) eine niedrigere Krampfschwelle und schwerwiegende epileptische Anfälle, welche unabhängig von Plaque-Ablagerungen feststellbar sind. Minkeviciene et al. (Minkeviciene, et al. 2009) führten Video-EEG-Aufzeichnungen bei Mäusen, welche die humanen mutierten

APP^{swE}- und PS1^{dE9}-Gene (AP^{dE9}-Mäuse) tragen, und Wildtyp-Mäusen durch und bestimmten die Häufigkeit von unprovokierten epileptischen Anfällen. 65 Prozent der AP^{dE9}-Mäuse zeigten nach zwei Aufzeichnungs-Abschnitten einen unprovokierten epileptischen Anfall, welcher mit der Entstehung von A β (nach drei und viereinhalb Monaten) assoziiert war. Gleich mehrere epileptische Anfälle wurden bei 46 Prozent der AP^{dE9}-Mäuse beobachtet, wovon 38 Prozent generalisierte epileptische Anfälle zeigten. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass sowohl endogen produzierte A β -Aggregate als auch von extern appliziertes A β die Exzitabilität der Pyramidenzellen der Schichten 2 und 3 und der Körnerzellen des Gyrus dentatus durch anhaltende Depolarisation des Membranpotentials fördert und somit neuronale Netzwerke für epileptische Aktivität empfänglich machen. Untersuchungen zeigen weiterhin, dass hyperaktive Neurone in hAPP/PS1-Mäusen in naher Nachbarschaft zu A β -Ablagerungen zu finden waren (Busche, et al. 2008). Patienten mit „*mild cognitive impairment*“ (MCI) zeigten eine veränderte Aktivität im lateralen parietalen und posterioren zingulären Kortex, welche mit dem Ausmaß der A β -Ablagerungen korrelierte (Sperling, et al. 2009). Der kausale Zusammenhang zwischen der Akkumulation von A β und der Entstehung von epileptischer Aktivität wird auch in der Studie von Palop et al. aus dem Jahre 2007 tierexperimentell untersucht. Genetisch veränderte Mäuse mit drei verschiedenen APP-Mutationen, welche einen hohen Spiegel an A β aufwiesen, zeigten hier nicht nur DAT-ähnliche pathologische Veränderungen, sondern auch spontane nicht-convulsive epileptische Anfallsaktivität in kortikalen und hippocampalen Regionen (Palop, et al. 2007).

Eine weitere tierexperimentelle Studie mit in vivo Ca²⁺-Photon-Bildgebung und Darstellung von Amyloid-Plaques zeigte eine vierfach erhöhte Anzahl von kortikalen „stillen“ Neuronen, welche keine messbaren Ca²⁺-Ströme in den Aufzeichnungen präsentierten. Darüber hinaus wurden vermehrt hyperaktive Neurone, welche zu mehr als 20 Prozent in den kortikalen Schichten 2 und 3 vorkamen und eine erhöhte Frequenz des Ca²⁺-Fluss zeigten, nur in enger Nachbarschaft zu Amyloid-Plaques gefunden. Die hyperaktiven Neurone traten nur in Mäusen auf, welche A β -Ablagern aufwiesen. Die Autoren gehen

hier vielmehr von einer Umverteilung von stillen und hyperaktiven Neuronen als von einer gesamten Steigerung neuronaler Aktivität aus (Garaschuk 2009). Neueste experimentelle Hinweise weisen darauf hin, dass A β nicht nur die Anfallsbereitschaft und Anfälle fördert, sondern dass umgekehrt epileptische Anfälle und erhöhte neuronale Aktivität zur Produktion und Akkumulation von A β führen können und somit A β seine eigene Produktion durch erhöhte neuronale Aktivität begünstigt (Cirrito, et al. 2008, Cirrito, et al. 2005, Mackenzie und Miller 1994). Gegenwärtig ist es allerdings absolut spekulativ zu sagen, ob sich aus den oben genannten experimentellen Hinweisen, dass epileptische Prozesse ein Grundmechanismus für die Akkumulation von A β bei Patienten mit DAT darstellen, pragmatische Aspekte einer frühen Behandlung mit Antiepileptika bei DAT ergeben. Experimentelle Untersuchungen leisten hierzu einen Beitrag. Der bereits beschriebene Zusammenhang von A β -Ablagerungen und der daraus wahrscheinlich resultierenden Prädisposition zu epileptischen Anfällen, spielt möglicherweise eine große Rolle in der weiteren Entwicklung von Therapiestrategien.

Um die Aggregation von A β zu verhindern, wurden in einer Studie von Hu et al. aus dem Jahre 2010 in einem tierexperimentellen Versuch Mäuse mit fehlendem BACE1-Enzym gezüchtet. Wie in der Einleitung besprochen ist BACE1 eine β -Sekretase, welche APP zu A β spaltet. Der Ausfall von BACE1 führt in transgenen Mäusen, welche eine familiäre Mutation im APP-Gen tragen zu einer kompletten Unterdrückung der A β -Produktion und A β ist somit nicht länger nachweisbar. Dies jedoch führte zu gehäuft auftretenden Anfällen, hervorgerufen durch eine erhöhte Aktivität von Natrium-Kanälen, und Hypomyelinationen. Diese Tatsache weist auf multiple anderweitige Funktionen des Enzyms BACE1 hin und es sollte somit in weiteren Studien geklärt werden, ob eine Inhibition von BACE1 die Inzidenz von epileptischen Anfällen, sensomotorischen Einschränkungen und Gedächtnisdefiziten erhöhen kann (Kobayashi, et al. 2008). Larner et al. weisen in ihrem ausführlichem Review von 2009 auf eine Therapiemöglichkeit mit Nephilysin (NEP) hin, einer A β -abbauenden Protease. Auch fokale Anfälle, die durch erhöhte synaptische Aktivität verursacht werden, führen zu einem erhöhten Gehalt an A β im interstitiellen Raum, welcher wahrscheinlich durch erhöhte

Endozytose von APP von der Zelloberfläche verursacht wird (Cirrito, et al. 2008, Cirrito, et al. 2005). NEP wird in weiteren Studien eine Neuropeptid-bildende Funktion zugesprochen. Meilandt, et al. zeigten jedoch, dass eine Überexpression an NEP zwar Plaques, jedoch nicht die Anzahl von β -Oligomeren vermindern und somit nicht zu einer Verbesserung von kognitiven Funktionen führen konnte. Eine Reduktion von Tau-Protein führte jedoch in einem Mausmodell mit APP-Mäusen, welche mit Tau-Knock-Out-Mäusen gekreuzt wurden, zur Reduktion von epileptischer Aktivität (Roberson, et al. 2008). Neuropeptide wie Neuropeptid Y (NPY) besitzen neuroprotektive und neuroaktive Fähigkeiten und rufen eine Verbesserung der Neuroplastizität hervor. Veränderungen in NPY-Regelkreisen spielen hinsichtlich Neurodegeneration, „aberrant sprouting“ und Epilepsieentstehung, durch Imbalancen zwischen exzitatorischer und inhibitorischer neuronaler Aktivität, eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der DAT (Masliah 2009, Vezzani, et al. 1999).

Bis heute sind drei verschiedene Gene bekannt, die im Falle einer Mutation zur Entstehung von DAT führen können: PS1 auf dem Chromosom 14, PS2 auf dem Chromosom 1 (Campion, et al. 1999) und APP auf dem Chromosom 21 (Murrell, et al. 1991). Zusammen machen PS1- und APP-Mutationen 71% Prozent der genetischen Fälle aus (Campion, et al. 1999). Einige Autoren sprechen hier auch von *early-onset Alzheimer dementia* (EOAD), da vererbte Varianten von DAT in den meisten Fällen einen erheblich früheren Zeitpunkt der Erstmanifestation aufweisen (Farrer, et al. 1990). Zum aktuellen Zeitpunkt (November 2010) sind 32 Mutationen im APP-Gen, 181 in PS1-Gen und 14 Mutationen im PS2-Gen bekannt (www.molgen.ua.ac.be/admutations). Der Apolipoprotein-E (APOE) Genotyp auf Chromosom 19 kann das Alter der Erstmanifestation bei Familien mit APP-Mutationen beeinflussen, wobei dieser bei Chromosom-14- gekoppelter FAD keine Rolle spielt (Saunders, et al. 1993, van Duijn, et al. 1994). Viele Mutationstypen gehen mit einem gehäuften Auftreten von epileptischen Anfällen einher. Eine Übersicht der Veröffentlichungen von FAD und epileptischen Anfällen gibt die Tabelle 5 „FAD und epileptische Anfälle“. Sie ist eine Zusammenstellung der

Literaturrecherche und enthält die wesentlichen Veröffentlichungen der letzten 20 Jahre.

Publikationen aus den Jahren 1934 bis 1991 sind in einer Tabelle der Veröffentlichung von Kennedy et al. aus dem Jahre 1993 berücksichtigt. Aus dieser geht hervor, dass von 25 betroffenen Familien mit FAD in 11 Familien epileptischen Anfälle auftraten. Snider et al. stellen in ihrer Publikation aus dem Jahre 2005 ebenfalls eine übersichtliche Tabelle hinsichtlich klinischer Kriterien von „*very early-onset AD*“ (Krankheitsbeginn unter 40 Jahren) zur Verfügung. In 9 von 18 einbezogenen Familien waren epileptische Anfälle nachweisbar.

In einer neuropathologischen Studie mit Patienten, welche von der E280A-PSEN1-Mutation betroffen waren und bei welchen epileptische Anfälle auftraten, wurde ein Verlust von Neuronen im hippokampalen Gebiet CA1 festgestellt, die den Veränderungen bei Hippokampussklerose sehr ähnlich waren. Patienten mit der selben Mutation, die aber nicht von Anfällen betroffen waren, zeigten nur stellenweise diffusen Neuronenverlust in der oben genannten Region (Velez-Pardo, et al. 2004). Eine weitere neuropathologische Studie zur Hippokampussklerose mit acht dementen Patienten, zeigte in den neuropsychologischen Untersuchungen vergleichbare Ergebnisse zu Patienten mit einer DAT. Neuropathologische Untersuchungen zeigten im Hippocampus einen Neuronenverlust, schwammartige Veränderungen und eine Gliose im Gebiet CA1. Vier Patienten wiesen neuritische Plaques nach den CERAD-Kriterien auf und erfüllten somit die neuropathologischen Kriterien für eine DAT (Corey-Bloom, et al. 1997). Mackenzie und Miller untersuchten in einer Studie das Auftreten von senilen Plaques in Lobektomie-Proben von 101 Patienten mit Temporallappenepilepsie. In zehn Proben wurden senile Plaques nachgewiesen. In der Kontrollgruppe waren Dichte und Verteilung der senilen Plaques gleich hoch, wohingegen die altersbezogene Inzidenz der Patienten mit Temporallappenepilepsie signifikant höher war. Das schon unter dem Abschnitt der familiären Varianten genannte Apolipoprotein E4 (ApoE4) ist der wichtigste bekannte genetische Risikofaktor für eine sporadische DAT.

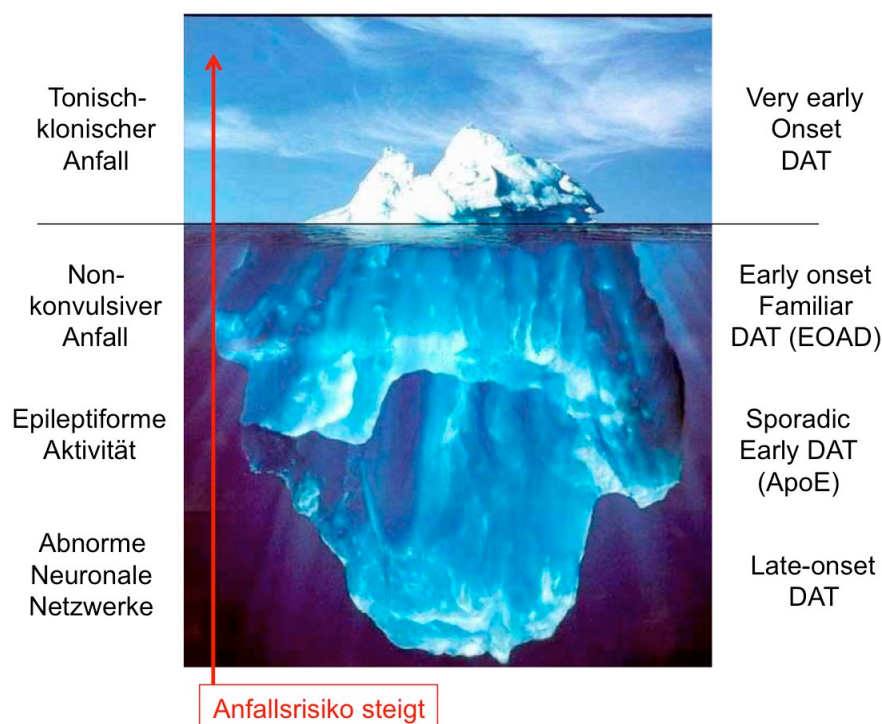
Autor	Mutation	Ø-Beginn DAT	Ø-Dauer	Gesamtzahl der Fälle	Anfälle der FAD-Patienten	Zeitpunkt der Anfälle	Diagnostik Anfälle	zusätzl. Information
Axelman et al. 1994	Codon 670/671 APP-Mutation, autosomal-dominant	54 Jahre	3-13 Jahre	20	in 50%	k.A.	Interviews, Krankenakten	keine Assoziation zw. Beginn und Dauer
Axelman et al. 1998	His163Tyr.Mutation PS1-Gen	54 Jahre	♂ 5-12 Jahre ♀ 11-23 Jahre	16	in 50%	spät im Krankheitsverlauf	Interviews, Krankenakten	keine Assoziation zw. Beginn und Dauer
Campion et al. 1999	langer Arm des Chromosoms 14 (14q24.3), autosomal-dominant	46 Jahre	3-18 Jahre	12	in 100%	spät im Krankheitsverlauf	Interviews, Krankenakten	
Ezquerro et al. 1999	PS1-Mutation (Ser169Pro)	31-35 Jahre	k.A.	4	in 75%	spät im Krankheitsverlauf	Interviews, EEG	generalisierte myoklonische Anfälle
Fox et al. 1997	PS1-Mutation (M139V)	Familie 1: 44,3 Jahre Familie 2: 37,7 Jahre	6-10 Jahre	Familie1: 6 Familie2: 7	Familie 1: 17% Familie2: 86%	spät im Krankheitsverlauf	Interviews, Krankenakten	generalisierte Anfälle, meist in Folge von Myoklonien
Furuya et al. 2003	PS1-Mutation (L250V)	ca. 50 Jahre	k.A.	1	100%	1-7 Jahre nach Krankheitsbeginn	EEG	tonisch-klonische Anfälle
Gustafson et al. 1998	PS1-Mutation (Met146Ile)	42,6 Jahre	10,2 Jahre	6	34%	k.A.	EEG	
Harvey et al. 1998	PS1-Mutation (L250S)	52 Jahre	6-15 Jahre	5	0%	k.A. möglich	k.A. möglich	

Tabelle 5 (1/2): FAD und epileptische Anfälle

Janssen et al. 2000	PS1-Mutation (intron4)	37,4 Jahre	7,3 Jahre	21	70%	spät im Krankheitsverlauf	Interviews, Krankenakten	generalisierte Anfälle
Janssen et al. 2001	PS1-Mutation (L153V)	35,3 Jahre	8,3 Jahre	5	0%	k.A. möglich	k.A. möglich	
Kennedy et al. 1993	APP-mis-sense-Mutation (717 valine->glycine)	52 Jahre (40-67 Jahre)	11 Jahre (7-16 Jahre)	10	50%	k.A.	Observation ohne EEG-Nachweis	komplex-fokale Anfälle? Temporallappenanfälle?
Lampe et al. 1994	Chomosom 14-linked (14qFAD)	41,6 Jahre (30-48 Jahre)	5,8 Jahre (2-10 Jahre)	16	69%	2-5 Jahre vor dem Tod	Interviews, Krankenakten	generalisierte Anfälle
Lopera et al. 1997	PS1-Mutation (E280A)	46,8 Jahre (34-62 Jahre)	8 Jahre	118 (5 Familien)	45% (convulsions and myoclonus)	spät im Krankheitsverlauf	Interviews, Krankenakten	
Mangone et al. 1995	autosomal-dominant ohne Mutation im APP-Gen	38,9 Jahre (33-45 Jahre)	8 Jahre	10	häufig	k.A.	Interviews, Krankenakten, EEG	generalisierte Anfälle
Snider et al. 2005	PS1-Mutation (S170F)	27 Jahre	11 Jahre	3	66%	früh und spät im Krankheitsverlauf	Interviews, Krankenakten	generalisierte tonisch-klonische Anfälle

Tabelle 5 (2/2): FAD und epileptische Anfälle

Der Mechanismus dieses Zusammenhanges ist noch ungeklärt, wobei die Fachwelt davon ausgeht, dass ApoE4 $A\beta$ -abhängig sowie $A\beta$ -unabhängig zur Pathogenese der DAT beiträgt (Mahley, et al. 2006). Ponomareva et al. veröffentlichten im Jahre 2008, dass nicht-demente Träger des ApoE4-Gens im EEG Zeichen epileptischer Aktivität und „sharp waves“ nach Hyperventilation aufwiesen, welche ohne Provokationsmaßnahmen nicht mehr nachweisbar waren. Auch Verwandte ersten Grades von Patienten mit EOAD und somit mit erhöhtem familiären Risiko, wiesen ähnliche Veränderungen im EEG auf (Ponomareva, et al. 2000). Ein Nachweis von ApoE4 bei Patienten mit langjähriger schwierig einzustellender Temporallappenepilepsie zeigte eine erhöhte Anfallsbereitschaft und eine Begünstigung von Gedächtnisstörungen auf (Busch, et al. 2007). Eine synoptische graphische Darstellung zur Anfallsbereitschaft bei der DAT unter Berücksichtigung letzter experimenteller Untersuchungen wurde kürzlich von Palop et al. im Sinne eines hypothetischen Konzepts vorgestellt (Abbildung 2).



Palop , F: American Epilepsy Society 2010,
6. Dezember 2010

Abbildung 2: Anfallsbereitschaft bei DAT - Hypothetisches Konzept (modifiziert nach Palop et al.)

3.1.7.3 Zusammenhang mit Trisomie-21 („Down-Syndrom“)

Bei Menschen mit Trisomie-21, auch Down-Syndrom genannt, liegt eine Genommutation mit vollständiger oder teilweiser Verdreifachung des 21. Chromosoms vor. Bei 15 bis 45 Prozent der Menschen mit Trisomie-21 tritt im mittleren Lebensalter von durchschnittlich 51,7 Jahren eine Form von Demenz auf (Prasher und Krishnan 1993). In fast allen Fällen von Trisomie-21 sind ab dem 40. Lebensjahr typische neuropathologischen Veränderungen von DAT nachzuweisen (Mann und Esiri 1989, Wisniewski, et al. 1985 b). A β -Protein-Ablagerungen treten schon ab dem achten Lebensjahr auf und sind mit höherem Lebensalter vermehrt nachweisbar (Leverenz und Raskind 1998). Im Alter von 35 bis 45 Jahren steigt das Auftreten von Alzheimer-typischen Veränderungen stark an, sodass auch Neurofibrillen und andere Entzündungsmarker neuroinflammatorischer Genese nachweisbar sind (Wisniewski, et al. 1985). In einer Querschnittsstudie aus dem Jahre 2001 von Tyrell et al. wurden 285 an Trisomie-21 Erkrankte hinsichtlich Demenz untersucht. In 13,3 Prozent der Fälle wurde eine Demenz mithilfe von „*modified DSMIV criteria*“ festgestellt. Auffällig war ein signifikanter höherer Anteil an epileptischen Anfällen in der Gruppe der Dementen als in der Gruppe der Nicht-Dementen. Die Gruppe der dementen Trisomie-21-Patienten war signifikant älter als die der Nicht-Dementen. In 64 Prozent der Fälle traten epileptische Anfälle nach dem 35. Lebensjahr auf. Der häufigste Anfallstyp war tonisch-klonischer Art. Die Fragestellung nach einer erhöhten Assoziation zwischen Epilepsie und Demenz in Trisomie-21-Erkrankten ist schon länger Bestandteil wissenschaftlicher Forschung. Prasher und Corbet untersuchten diesen in einer retrospektiven Studie aus dem Jahre 1993. Von elf in die Studie eingebundenen Patienten mit Trisomie-21 zeigten 82 Prozent epileptische Anfälle bei einem durchschnittlichen Alter von 51,3 Jahren zu Beginn der Demenz, welche mithilfe der „*modified DSM-III-R*“-Kriterien diagnostiziert wurde. Durchschnittlich betrug die Dauer der Demenz 4,9 Jahre, wobei das Auftreten von epileptischen Anfällen einen prognostischer Faktor bezüglich der weiteren Lebenserwartung darstellte. Das Eintreten des Todes innerhalb von drei Jahren nach Beginn der epileptischen Anfälle ist wahrscheinlich, nach fünf Jahren ausnahmslos der Fall gewesen (Prasher

und Corbett 1993). Neun bis zehn Prozent der Nicht-Dementen Trisomie-21-Patienten sind von Epilepsie betroffen (McVicker, et al. 1994). 96 der über 35-jährigen an Trisomie-21 erkrankte Personen wurden in einer prospektiven Studie hinsichtlich des Auftretens von DAT und ihrer klinischen Befunde untersucht. 49 Patienten erfüllten die Kriterien für Demenz bei einem durchschnittlichen Krankheitsbeginn von 54,2 Jahren. Epileptische Anfälle präsentierten 80 Prozent der dementen Patienten, wobei vier Patienten ein vorbestehendes Anfallsleiden aufwiesen. Bei 23 Patienten traten epileptische Anfälle erstmals zwei Jahre nach dem Beginn von kognitiven Beeinträchtigungen auf, bei 14 Patienten drei Jahre nach der Erstdiagnose Demenz. Der Großteil der Anfälle war tonisch-klonisch generalisiert, wenige komplex-fokaler Art. Eine antikonvulsive Therapie war in allen Fällen erfolgreich. Bei 38 Patienten wurde ein EEG durchgeführt. Es zeigte in 30 Fällen „*slow waves*“, in 16 Fällen „*spikes or sharp waves*“ und in 6 Fällen keine Auffälligkeiten. Neuropathologisch konnten zwölf demente Patienten post mortem untersucht werden. Es zeigten sich im Vergleich zu Patienten mit DAT zahlreiche neuritische Plaques und Neurofibrillen an den gleichen Stellen. Sie waren jedoch stärker ausgeprägt als bei DAT-Patienten, welche nicht von Trisomie-21 betroffen waren (Lai und Williams 1989).

In der aussagekräftigen prospektiven longitudinalen Studie von Evenhuis wurden 14 Patienten mit Trisomie-21 bis zum Tode hin untersucht, wobei bei 10 Patienten (8 demente, 2 nicht-demente Patienten) post mortem eine neuropathologische Untersuchung durchgeführt wurde. Neun Patienten zeigten Alzheimer-typische Veränderungen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen, eine Gruppe mit moderater Demenz (n=9) und eine Gruppe mit schwerer Demenz (n=5), unterteilt. In der Gruppe der Patienten mit moderater Demenz betrug das durchschnittliche Alter zu Beginn der Demenz 51,3 Jahre, 66 Prozent zeigten hauptsächlich während des dritten Jahres nach Beginn oder später epileptische Anfälle. In der Gruppe der schwer dementen Patienten konnte ein durchschnittlicher Beginn von 52,6 Jahren festgestellt werden, wobei hier alle Patienten vorwiegend im ersten Jahr nach Beginn der Demenz von epileptischen Anfällen betroffen waren. Die Ergebnisse dieser Studie bekräftigen, dass die DAT in Trisomie-21-Patienten 10-15 Jahre früher auftritt und es zu einem schwerwiegenderen Verlauf als bei Patienten mit

DAT, welche nicht von Trisomie-21 betroffen sind, kommt (Lott und Lai 1982, Wisniewski, et al. 1985 a). Die Inzidenz von epileptischen Anfällen bei dementen Trisomie-21-Patienten ist verglichen mit an DAT erkrankten Patienten, welche nicht an Trisomie-21 erkrankt sind, um das achtfache erhöht (Evenhuis 1990).

Manche Autoren bewerten das Auftreten von epileptischen Anfällen bei Trisomie-21 als Indikator für eine beginnende Demenz (Collacott 1993). Eine retrospektive Untersuchung von 20 Trisomie-21-Patienten, die post mortem die Kriterien für eine DAT erfüllten, zeigte in 85 Prozent der Fälle (n=20) ein Auftreten von generalisierten epileptischen Anfällen in den letzten sechs Monaten vor dem Tod (Prasher 1995). Genton und Paglia veröffentlichten 1994 zum ersten Mal zwei Fälle von myoklonischer Epilepsie bei älteren (56 Jahre alten) Down-Syndrom-Patienten, welche von einer DAT betroffen waren, auch „*senile myoclonic epilepsy of Genton*“ (Genton und Paglia 1994) oder „*late onset myoclonic epilepsy in Down-Syndrom (LOMEDS)*“ genannt (Moller, et al. 2001). In der Literatur sind mehrere Fälle diesbezüglich beschrieben (Crespel, et al. 2007, De Simone, et al. 2006, De Simone, et al. 2010, Li, et al. 1995). Es gibt keine Studien, die spät auftretende epileptische Anfälle bei Patienten mit Trisomie-21, welche nicht dement sind, untersucht.

3.1.7.4 Therapieprognose epileptischer Anfälle bei DAT

Daten zur spezifischen Behandlungsprognose bei DAT-assoziierten epileptischen Anfällen mit Antiepileptika (AED) fehlen nahezu vollständig. Bei der medikamentösen Behandlung von epileptischen Anfällen bei Patienten mit DAT muss bedacht werden, dass gerade diese Patientengruppe sehr vulnerabel gegenüber medikamenteninduzierten Nebenwirkungen wie kognitiven Beeinträchtigungen und Verhaltensauffälligkeiten ist. Außerdem handelt es sich in der Regel um alte Menschen mit einer veränderter Resorption und Verstoffwechslung (reduzierte Leber- und Nierenclearance). Bezüglich der Therapie bei Altersepilepsien (die alle Alterserkrankungen inklusive Demenzen betreffen) liegen inzwischen zahlreiche Übersichtsarbeiten und Empfehlungen vor: Die zitierte Datenlage (Originalarbeiten) ist allerdings sehr gering und Aussagen sind mit großer Vorsicht zu treffen (Pohlmann-Eden 2005). Bei unbehandelten epileptischen

Anfällen im Alter geht man generell von einem Anfallsrezidivrisiko, welches etwa im Bereich von 80 Prozent liegt, aus. Dies wird auf die erworbenen Hirnpathologien (Schlaganfallnarbe, Tumoren, Traumata, Demenzen) zurückgeführt. Einzelne Autoren empfehlen schon nach einem einmaligen epileptischen Anfall die Therapie mit AED, welche schon in geringen Dosen einen positiven Effekt in dieser Altersgruppe zeigen (Ramsay, et al. 2004). Die Therapie-Prognose ist wahrscheinlich besser als bei Epilepsien in anderen Lebensabschnitten.

In der Studie von Rao et al. aus dem Jahre 2009 zeigten 79 Prozent der Patienten mit einer DAT und wiederkehrenden epileptischen Anfällen ein sehr gutes Ansprechen auf die Therapie mit AED. Empfohlen werden Medikamente, die keine Enzym-induzierende Wirkung haben und nicht über das Cytochrom-p450-System metabolisiert werden, da ältere Patienten oft polytherapiert sind und mit Interaktionen (Heteroinduktionen) zu rechnen ist (Pohlmann-Eden 2005). Belcastro et al. empfehlen nach Durchführung einer prospektiven Beobachtungsstudie mit von DAT betroffenen Patienten aus dem Jahre 2007, welche epileptische Anfälle vom „late-onset“-Typ präsentierten, die Monotherapie mit Levetiracetam, welche bei einer Dosis von 1000-1500 mg bei 72 Prozent der Patienten zur Anfallsfreiheit führte. Aus der prospektiv, randomisierten Fall-Kontroll-Studie von Cumbo et al. aus dem Jahre 2010 resultiert aus den angestellten Untersuchungen, dass Levetiracetam ein positives neuropsychologisches Nebenwirkungsprofil zugesprochen wird und somit die Kognition betrachtend ein empfehlenswertes Medikament für Patienten mit DAT und epileptischen Anfällen darstellt. 28,9 Prozent der Patienten wurden auf Anhieb anfallsfrei, bei 42,0 Prozent konnte eine über 50-prozentige Anfallsreduktion erreicht werden. Einzelne Medikamente erreichten eine deutlich höhere Responderquote: Levetiracetam 71,1 Prozent, Phenobarbital 64,3 Prozent und Lamotrigin 58.6 Prozent. Bei nicht zu kontrollierenden epileptischen Anfällen ist es wichtig an Acetylcholinesterase-Inhibitoren als eine mögliche prokonvulsive Medikation zu denken (Babic und Zurak 1999, Fisher, et al. 2001, Greenberg, et al. 2000). In der kontrollierten experimentellen Studie von (Bonary, et al. 2009) konnten keine signifikanten Veränderungen von

Plasmakonzentrationen von Carbamazepin, von CBZ-10,11-Epoxid und von Phenytoin bei gleichzeitiger Gabe von Memantinen festgestellt werden.

4 Diskussion

4.1 Methodische Limitationen und Studienkritik

Durch die spärliche Datenlage und die wenigen vorliegenden prospektiven Studien ist es schwierig eine eindeutige Aussage bezüglich der Häufigkeit von epileptischen Anfällen bei den unterschiedlichen Formen von Demenz zu treffen. Tabelle 6 gibt eine semiquantitative Übersicht. Wie die Auswertung der durchgeführten Recherchen zeigen, sind die meisten Studien sehr klein angelegt, die Patienten werden nur kurze Zeit nachbetreut und es werden Patienten aller Krankheitsstadien integriert. Des weiteren verfolgen nicht alle Studien die Patienten bis zum Tode, sodass Veränderungen in Anzahl oder Schweregrad der epileptischen Anfälle oder Verschlechterung der Demenz in späteren Lebensabschnitten unberücksichtigt bleiben. Klinische und elektrophysiologische Untersuchungen werden oft unregelmäßig durchgeführt.

Die Auswahl der Studienpopulation ist entscheidend und ein Selektions-Bias. Scarmeas et al. vertreten die Ansicht, dass unter anderem die Einbeziehung von Patienten in frühen Stadien der DAT ein Grund für eine niedriger ausfallende Häufigkeit von epileptischen Anfällen darstellen könnte. Außerdem zeigt die Art der Diagnostik der epileptischen Anfälle einen weiteren differenzierenden Faktor zu anderen Studien auf. In der oben genannten Studie werden zusätzlich strenge Kriterien für die klinische Diagnose der Anfälle angewendet (zwei Epileptologen mussten gleicher Meinung bezüglich der Diagnose eines epileptischen Anfalls sein), woraufhin 36 fragliche epileptische Ereignisse von Patienten, welche mindestens eine Frage bezüglich eines Anfallsauftretens positiv beantwortet hatten, nicht berücksichtigt wurden. Es ist immer auch eine subjektive Komponente in der Diagnostik mit einzukalkulieren, obwohl eine typische klinische Anfallsbeschreibung zur Diagnostik eines epileptischen Anfalls ausreichend ist und in 50 Prozent der Fälle auch bei nachgewiesenen epileptischen Anfällen das EEG nicht pathologisch ist. Es ist wahrscheinlich, dass komplex-fokale Anfälle, die keine eindeutige motorische Komponente haben und sich eher in reduzierter Aufmerksamkeit und Verwirrtheit widerspiegeln, übersehen

Demenz-Untergruppen	Prävalenz in (%) aller Untergruppen	Anfallsrisiko*
Alzheimer Demenz	50 bis 70	xx
Vaskuläre Demenz	15 bis 30	xx
Neurodegenerative Demenzen bei M. Parkinson, M. Huntington	5 bis 10	x
Frontotemporale Demenz	5 bis 10	x
Toxisch-metabolische Demenzen	< 2	xx
Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung und andere Prionenerkrankung	< 2	xxx
Chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankungen (HIV, Neurosyphilis, Neuroborreliose, Meningitis)	< 2	xx
Normaldruckhydrozephalus	< 2	xx
Andere	< 2	x

* Graduierung des Anfallsrisikos (publizierte Evidenz)

(x)

(xx)

(xxx)

Niedriges Risiko

Mittleres Risiko

Hohes Risiko

Prävalenz < 2%

Prävalenz: 2 to 15%

Prävalenz > 15%

Tabelle 6: Demenzen: Untergruppen, Prävalenzraten und Anfallsrisiko (modifiziert nach Mendez und Lim 2003)

werden oder von Angehörigen als ein Symptom der bestehenden Demenz gedeutet werden. Eine erschwerte Anamneseerhebung bei Demenz-Erkrankten und somit eingeschränkter Schilderung bezüglich möglicher epileptischer Anfälle, Anfallsart und weiteren Differentialdiagnosen ist ein erschwerender Faktor. Sogar Patienten, die an Epilepsie leiden, nicht aber an einer Demenz, haben oft Schwierigkeiten stattgefundene Anfälle zu beschreiben (Corey, et al. 2009). Es ist geradezu charakteristisch für epileptische Anfälle, dass die Phänomene im Anfallserleben sprachlich nicht gefasst werden können (Schwabe, et al. 2008). Auch sind epileptische Anfälle im Alter oft atypisch bezüglich ihrer Anfallssemiologie und reichen von „blackouts“, „Schwindel“, zu Verwirrtheit und plötzlicher Verlangsamung. Aus diesem Grund werden Epilepsien im Alter oft unterdiagnostiziert (Flierl-Hecht, et al. 2003). Häufig werden epileptische Anfälle auch trotz stationärer Beobachtung und Betreuung von medizinischem Personal nicht diagnostiziert (Flierl-Hecht, et al. 2003).

In vielen Studien wird das Auftreten von epileptischen Anfällen retrospektiv mithilfe von Aufzeichnungen in Krankenakten untersucht. Ein solcher methodischer Ansatz birgt offensichtlich zahlreiche Risiken und führt leicht zu unvollständigen oder fehlerhaften Angaben. Es ist häufig schwierig zwischen einem generalisierten Anfall und einem fokalen Anfall, der sekundär generalisiert, zu unterscheiden. Es ist deshalb wahrscheinlich, dass letztere fälschlicherweise als primär generalisiert klassifiziert und dokumentiert werden (Hauser, et al. 1986). Fokale Anfälle werden häufig übersehen und sind oft nicht in den Patientenakten vermerkt. Vor allem nicht-convulsive Anfälle werden bei dementen Patienten oft nicht bemerkt und sind nur mithilfe von EEG-Diagnostik sicher nachzuweisen. Mehrere Studien stützen sich auf Untersuchungsergebnisse von Nicht-Epileptologen. Fehlende Routine und geringe Erfahrung bergen auch hier die Gefahr der Fehldiagnostik. Diese Faktoren tragen häufig zu einer zu gering eingeschätzten Anzahl an stattgefundenen epileptischen Anfällen bei. Allerdings können auftretender Tremor, Myoklonien und Schwankungen der Vigilanz bei Demenzpatienten auch zur Überschätzung von Anfallshäufigkeiten führen.

Nicht in allen Studien wird geprüft, ob schon vor Beginn der DAT epileptische Anfälle vorlagen. Es ist somit möglich, dass ein kausaler Zusammenhang mit

einer DAT fälschlicherweise angenommen wird, obwohl ein Anfallsleiden schon länger beschrieben ist und somit lediglich eine Koinzidenz vorliegt.

Ein weiteres methodisches Problem stellt die Form der Diagnostik der DAT dar. Da eine DAT nur post mortem oder mit einer Hirnbiopsie sicher diagnostiziert werden kann und die klinische Diagnose nach NINCDS-ADRDA-Kriterien (McKhann, et al. 1984) mit 10 bis 20 prozentiger Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnostik unterliegt, besteht die Möglichkeit, dass in manchen Fällen eine gemischte Form von Demenz vorliegt (vor allem zerebrovaskulärer Genese), falls dies nicht vorher anhand einer Bildgebung ausgeschlossen wurde. Viele andere Krankheiten oder Medikamentennebenwirkungen können Ursachen für eine fehldiagnostizierte Demenz sein. Eine Unterscheidung von dementiellen Prozessen und dem klinischen Bild serieller oder statusartiger komplex-fokaler Anfälle kann schwierig sein und ist nur mit Hilfe von EEG-Diagnostik sicher zu differenzieren (Tombini, et al. 2005). Das Krankheitsbild der Hippokampussklerose, welche auch mit klinischen Symptomen der Demenz einhergeht, lässt sich klinisch oft schwer von der Diagnose einer DAT abgrenzen (Josephs, et al. 2003, Leverenz, et al. 2002). Unter epileptischer Pseudodemenz versteht man kognitive Leistungsabfälle, die mit einer Altersepilepsie einhergehen können und ein verwechselnd ähnliches Bild einer progressiven Demenz hervorrufen können (Hogh, et al. 2002, Ito, et al. 2009, Tatum 1998). Eine Verbesserung lässt sich mithilfe antiepileptischer Therapie zügig erreichen. Darüber hinaus gibt es Fälle von reversibler Demenz und Parkinsonismus unter der Therapie mit dem Antiepileptikum Valproat (Armon, et al. 1996).

Hommet et al. beschreiben eine Häufigkeit von Anfällen von 2,5 Prozent bei Patienten mit einer DAT (Hommet, et al. 2007). Eingeschlossen in diese Zahl sind auch symptomatische epileptische Anfälle und epileptische Anfälle aufgrund von Überdosierungen von Medikamenten und Elektrolytentgleisungen. Diese Zahl lässt sich somit nicht mit anderen Studien vergleichen, welche symptomatische Anfälle explizit ausschließen. Ein weiterer interessanter Punkt bezüglich der Therapie von epileptischen Anfällen während den Studien zeigt die Publikation von (Risse, et al. 1990) auf. Da nach zweimaligem Auftreten von epileptischen Anfällen, wie von der

ILAE empfohlen, antikonvulsiv therapiert wurde, ist nicht abzusehen, ob sich die Anfallsfrequenz oder der Anfallstyp mit Progredienz der Demenz verändert hätten. Den hohen Anteil der Patienten mit epileptischen Anfällen erklären die Autoren unter anderem damit, dass die meisten anderen Studien vor dem Tod der Patienten enden, obwohl die Anfallshäufigkeit erst zum Ende der Erkrankung zunimmt. Des Weiteren wurden Patienten mit anderweitigen schweren Grunderkrankungen vorher von der Studie ausgeschlossen. Es besteht somit die Möglichkeit, dass die Patienten dieser Studie länger lebten als Patienten anderer Studien.

Epileptische Anfälle, die mit einer DAT assoziiert sind, treten sporadisch und unregelmäßig auf und zeigen nicht die Dynamik chronischer schwerbehandelbarer Epilepsien. In der Studie von Scarneas et al. aus dem Jahre 2009 haben vier Patienten nur einen einzigen epileptischen Anfall. Mendez et al. berichten über drei oder weniger epileptische Anfälle pro Patient. Es stellt sich mit diesen Beobachtungen nun auch die konzeptionelle Frage, ob hier von einzelnen epileptischen Ereignissen oder von einem dynamischen Prozess der Epilepsie gesprochen werden soll und ob sich hieraus Therapiestrategien ableiten.

Speziell die Demenz-Diagnostik bei psychomotorisch verlangsamten Patienten wie Patienten mit Trisomie-21 gestaltet sich äußerst schwierig. Hierfür müssen Tests wie der „*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)*“ modifiziert werden, wobei es weiterhin bei einer Unterentwicklung der Sprache schwierig bleibt, eine Aphasie zu diagnostizieren. Evenhuis et al. entschieden sich in diesem Falle für das Kriterium „*speech disturbances*“. Bei den fünf schwer dementen Patienten der oben genannten Studie, konnten keine DSM-III-R-Kriterien angewendet werden und die Demenz wurde aufgrund von fortschreitendem Verlust der Fähigkeit alltägliche Aufgaben zu verrichten vermutet. Es ist nachvollziehbar, dass es hier in der Demenzdiagnostik zu Fehlern kommen kann.

Die Untersuchungen zu Patienten mit Trisomie-21, einer DAT und epileptischen Anfällen zeigen ein typisches Beispiel für ein Selektionsbias. Es gibt nur Studien, die spät auftretende epileptische Anfälle bei Patienten mit Trisomie-21 und Demenz untersuchen, dagegen keine einzige Studie, die Anfallspatienten mit Trisomie-21 untersuchen, welche nicht dement sind.

Dieser Selektionsbias führt zur Annahme, dass das Auftreten von epileptischen Anfällen im höheren Alter bei Patienten mit Trisomie-21 stark auf eine zugrunde liegende Demenz hindeuten kann.

Die unterschiedlichen Ergebnisse zu Morbus Parkinson und dem Auftreten von epileptischen Anfällen können darauf zurückzuführen sein, dass in den einzelnen Studien nicht zwischen idiopathischen und atypischen Parkinson-Syndromen, welche unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen unterliegen, unterschieden wurde. Reinsberger, et al. sehen es als wahrscheinlich an, dass das Ausmaß der kortikalen Beteiligung der Synucleinopathien eine große Rolle spielt. Diese ist bei der Lewy-Körperchen-Demenz wesentlich höher als bei der Multisystematrophie, beim Morbus Parkinson ist sie stadienabhängig.

4.2 Neurobiologie der Anfallsbereitschaft bei DAT - eine Sonderform der Epilepsie oder epileptische Anfälle als sporadische Symptome pathologischer Netzwerke

Viele Autoren gingen in den letzten Jahren davon aus, dass molekulare und zelluläre Veränderungen, wie Neuronenverlust, Neubildung von Axonen, Veränderungen von Dendriten und Glia zur Entwicklung von epileptischen Anfällen führen (Hauser, et al. 1986, Pitkanen und Sutula 2002, Risse, et al. 1990, Romanelli, et al. 1990). Trotzdem fällt auf, dass hauptsächlich Patienten, welche an einer DAT erkrankt sind, nicht etwa an anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Tauopathien und Synucleinopathien, epileptische Anfälle in ihrer Krankheitsgeschichte aufweisen. Diese Tatsache unterstreicht die Annahme, dass senile Plaques und/oder Tau-Proteine in der Anfallsentstehung eine entscheidende Rolle einnehmen und nicht lediglich eine Neurodegeneration ursächlich für den Untergang von Neuronen ist. DAT ist eine komplexe, neurodegenerative Erkrankung, welche mit früher synaptischer Dysfunktion im Hippokampus vergesellschaftet ist, die zu erheblichen kognitiven Defiziten führt. Es mehren sich Belege, dass es in Gehirnen von Patienten mit DAT zu neuronalen Dysfunktionen kommt. Auch andere neurodegenerative Erkrankungen beeinträchtigen funktionelle neuronale Netzwerke (Braak und Braak 1991). Es ist Bestandteil aktueller Forschung, ob die auftretende Neurodegeneration das Ergebnis nicht

ordnungsgemäß funktionierender neuronaler Netzwerke ist. Abnorme neuronale Aktivität könnte zu einer verminderten Bildung von Synapsen führen und somit in die Regulation neuronaler Netzwerke eingreifen, welche für Lernen und Gedächtnis essenziell sind (Palop und Mucke 2010). Daher liegt die Vermutung nahe, dass die intrinsische neuronale Exzitabilität durch unterschiedliche Dysfunktionen verschiedener Ionenkanäle beeinflusst wird, wovon hauptsächlich Dysregulationen in der Kalium- und Kalzium-Homöostase verantwortlich sind (Santos, et al. 2010). Neuronale Exzitabilität ist von passiven und aktiven Plasmamembraneigenschaften, welche mithilfe von Ionenkanälen aufrecht erhalten oder verändert werden, abhängig. Kalium-Kanäle vom A-Typ, welche die Rückwärtsprogagierung von Aktionspotentialen in Dendriten reduzieren, sind nach Applikation von A β -Protofibrillen vermindert, was zu einer nachweisbaren Erhöhung von synaptischer Aktivität führt (Ye, et al. 2003). Unaggregiertes A β aktiviert jedoch den A-Typ Kalium-Kanal (Plant, et al. 2006). Kalzium-aktivierte Kalium-Kanäle regeln die Phase der Hyperpolarisation nach einem abgelaufenen Aktionspotential und können bei Inaktivierung zu einer Erhöhung der neuronalen Exzitabilität führen (Stackman, et al. 2002). Lösliches APP α induziert eine Hyperpolarisation durch Inaktivierung von schnellen Kalzium-aktivierten Kalium-Kanälen im Hippokampus (Furukawa, et al. 1996). In einem Mausmodell (mit schwedischer APP-Mutation) sind Kalzium-aktivierte Kalium-Kanäle hyperaktiv, was zur synaptischen Depression führt (Ye, et al. 2008). Eine Übersicht über die möglichen Angriffspunkte von A β und die resultierende veränderte neuronale Aktivität gibt die aus dem Review von Palop und Mucke (2009b) entnommene modifizierte Grafik (Abbildung 3). Sie unterscheidet vier verschiedene Angriffsebenen von A β , auf molekularer, synaptischer, Schaltkreis- und Netzwerkebene. Trotzdem bleibt die Frage, ob die erhöhte neuronale Aktivität, verbunden mit hohem A β -Spiegel oder vorhandenem ApoE4-Gen, der primären Pathogenese entspricht oder ob sie eine Reaktion des Gehirns zur Verhinderung von Verschlechterungen der kognitiven Funktionen ist. Fraglich ist, ob pathogene Faktoren eine Neurodegeneration und somit

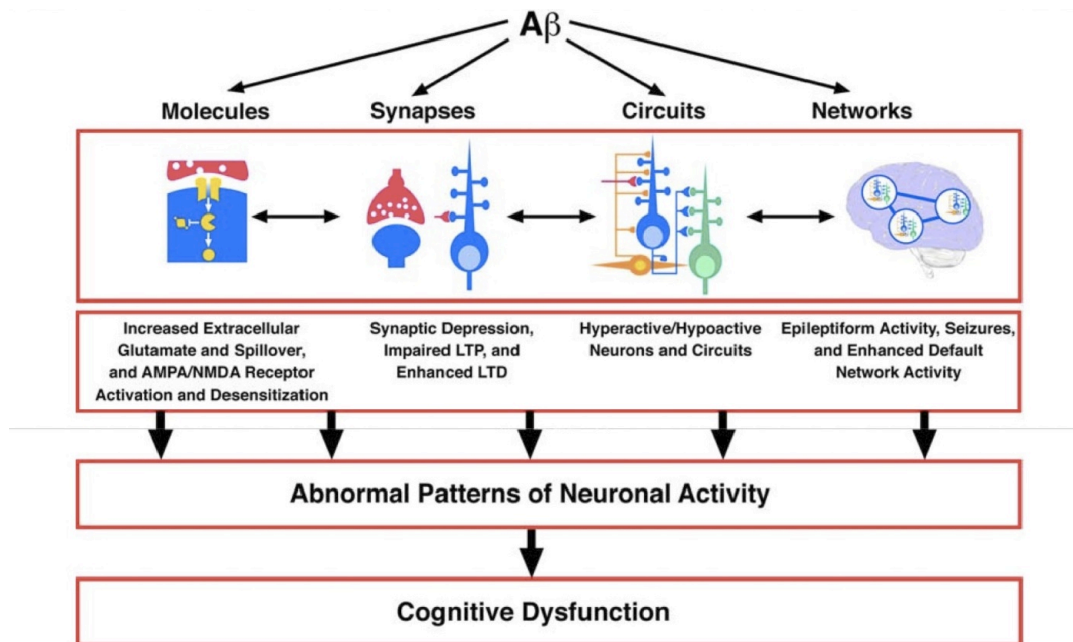


Abbildung 3: Angriffspunkte von Aβ (modifiziert nach Palop und Mucke 2010)

Veränderungen der Exzitabilität hervorrufen oder ob Veränderungen in der Organisation von synaptischen Verbindungen, welche eine Überstimulation verhindern sollen, zu einer Erhöhung der neuronalen Aktivität führen und somit eine Neurodegeneration verursachen.

Eine weitere unbeantwortete Frage beschäftigt sich mit dem Auftreten von synaptischer Depression und Aβ-Ablagerungen in hippocampalen Gebieten (Palop, et al. 2007). Ursächlich für eine verminderte Funktion von synaptischen Verbindungen könnten homöostatische oder kompensatorische Mechanismen sein, welche die erhöhte neuronale Aktivität „drosseln“, um eine konstante Feuerrate der Nervenzellen zu unterdrücken (Turrigiano und Nelson 2004). Werden Neurone lange Zeit Aβ ausgesetzt, vermindern sich, im Gegenteil zur kurzfristigen Aβ-Applikation, AMPA- und NMDA-Rezeptoren, was zu einer Unterdrückung von synaptischer Übertragung führt (Shankar, et al. 2007, Snyder, et al. 2005). Zusätzlich konnte eine durch Aβ verursachte Unempfindlichkeit von NMDA- und AMPA-Rezeptoren durch Li et al. im Jahre 2009 nachgewiesen werden. Aβ-induzierte synaptische Unterdrückung könnte somit Folge homöostatischer Mechanismen sein, welche bei Fehlfunktion zur neuronalen Hyperaktivität beiträgt. Spiegelt dieser widersprüchliche Effekt von Aβ einen Bestandteil der

gleichen Kausalkette wider oder liegt ein komplizierterer Mechanismus zugrunde? Würde die Reduktion von A β in beiden Fällen, der Hyperexzitabilität und der unterdrückten synaptischen Funktion, zum therapeutischen Erfolg führen? Interessanterweise führt auch das Apolipoprotein E4-Gen, genetischer Risikofaktor in der Entstehung einer DAT, nicht nur bei von DAT betroffenen Patienten (Mahley, et al. 2006), sondern auch bei nicht-dementen Personen zu einer erhöhten Exzitabilität in neuronalen Netzwerken (Ponomareva, et al. 2008). Führt man mit ApoE4-Trägern Gedächtnistests durch, zeigen auch diese eine abnormale Erhöhung der neuronalen Aktivität (Wishart, et al. 2006). Diese Veränderungen stehen im Verdacht eine entscheidende Rolle in der Entstehung von pathologischen Kaskaden zu spielen. Die zudem erhöhte Anfallsbereitschaft bei ApoE4-positiven Patienten mit Temporallappenepilepsie (Busch, et al. 2007) bekräftigt die Vermutung, dass oben genannte Dysfunktion des neuronalen Netzwerkes eine frühe Rolle in der Entstehung einer DAT spielen könnte.

Fluktuationen von Aufmerksamkeit, wie „*amnesic wandering*“ und fehlende Orientierung sind ein häufiges Bild bei Patienten mit einer DAT (Bradshaw, et al. 2004, Palop, et al. 2006). Palop et al. werfen in ihrem Review (Palop und Mucke 2009) die Frage auf, ob diese kurzandauernden Zustände wirklich durch Zelluntergang, Plaquebildung und „*tangle formation*“ hervorgerufen werden können oder ob nicht eine abnormale neuronale Aktivität die Ursache dieser ist. Amnestische Episoden sind mit „*spike and sharp waves*“ im EEG assoziiert und lassen sich mittels Antiepileptika behandeln (Rabinowicz, et al. 2000). Kurz andauernde epileptische Aktivität bei Patienten mit Temporallappenepilepsie führt auch hier zu transienten Amnesien und Demenz-ähnlichen Zuständen (Sinforiani, et al. 2003). Somit könnte nicht-convulsive epileptische Aktivität zumindest für einen Teil der kognitiven Beeinträchtigungen bei der DAT verantwortlich sein oder diese zusätzlich aggravieren.

4.3 Ausblick: Was sind die zukünftigen Fragestellungen?

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass das gesamte Thema der Demenzen und die zugrundeliegenden Mechanismen für eine Anfallsbereitschaft unzureichend untersucht sind. Sie hat weiterhin gezeigt, dass originelles

Denken und innovative Ansätze notwendig sind, um diese Zusammenhänge besser verstehen zu können. Die systematische Untersuchung von Epilepsiebereitschaft bei Demenzen könnte in Zukunft eine Schlüsselrolle bei beiden Erkrankungen spielen, um ihre Grundmechanismen besser zu verstehen. Es gilt besonders die pathophysiologische Kaskade auf zellulärem Gebiet zu untersuchen und initiale epileptische Erregungsprozesse mit ihren neurobiologischen Konsequenzen als relevante Vorstufen, die zu kognitivem Abbau bis hin zur Demenz führen, mit zu analysieren. Dies gilt wahrscheinlich im besonderen für die Alzheimer Demenz. Bei der gleichfalls schlecht untersuchten Vaskulären Demenz könnte eine sorgfältige Aufarbeitung von Diskonnektionsphänomenen (moderne funktionelle Bildgebung?) erklären, warum eine kognitive Verschlechterung und die Reduktion der Anfallsschwelle (Diskonnektion vom Kortex?) gegebenenfalls gemeinsame Folgen der Grunderkrankung sind. Für alle diskutierten Demenzformen besteht die Notwendigkeit weiterer Studien, die

1. systematische moderne Bildgebung, klinische Variablen und neuropathologische Befunde in kontrollierten prospektiven Studiendesigns erfassen.
2. eine einheitliche Methodologie und Terminologie verwenden, um so beispielsweise klar zwischen singulären epileptischen Anfällen und der Diagnose Epilepsie differenzieren.
3. die Heterogenität der Pathologie des alternden Gehirns, das heißt das Nebeneinander von vaskulären Läsionen, Amyloidablagerungen und degenerativen Prozessen adressieren, um deren Rolle für die Demenzentstehung im Zusammenspiel klarer zu erfassen.
4. einheitliche neuropsychologische Testinstrumente zur Demenzbestimmung verwenden.
5. den Beobachtungszeitraum („*follow-up*“) mit den entsprechenden Limitationen besser definieren.

Im folgenden werden konkrete Vorschläge (A – E) genannt, wie in Zukunft modellhaft der Zusammenhang zwischen der DAT und der Epilepsiebereitschaft besser untersucht werden könnte.

- A. Longitudinale prospektive Studien von neuropathologisch gesicherten Patienten mit DAT und gut dokumentierter Anfallsdynamik (Anfallstyp, Anfallsfrequenz, Responderraten);
- B. EEG-Untersuchungen bei von DAT betroffenen Patienten mit und ohne Auftreten von epileptischen Anfällen unter Anwendung von Elektroden, die hippocampale epileptische Aktivität erfassen (Sphenoidalelektroden, Foramen-ovale-Elektroden);
- C. Korrelationsuntersuchungen von Hypometabolismus im PET (Positronenemissionstomographie) bei Patienten mit DAT und erhöhter Anfallsbereitschaft (da Hypometabolismus ein häufiger interiktaler Befund bei chronischen Epilepsien ist): Neubewertung dieses Zusammenhanges;
- D. Therapiestudie mit Antiepileptika bei frühdiagnostizierten Patienten mit einer DAT, prospektive Vergleichsuntersuchungen (Verum versus Placebo in großen Untersuchungsstichproben und ausreichend langem „*Follow-up*“, Fragestellung: Verbessern AED das Outcome kognitiver Abbauprozesse?);
- E. Experimentell: Es ist dringend notwendig die exakte Rolle von A β auf neuronale Netzwerkaktivität zu prüfen. Es ist derzeit nicht bekannt, ob die Proteine, die mit A β interagieren, auf inhibitorische oder exzitatorische neuronale Zellstrukturen Einfluss nehmen (Palop und Mucke 2010). Die bahnbrechenden Arbeiten von Palop und Mitarbeitern lassen es als logische Konsequenz erscheinen, in einem kontrollierten experimentellen Alzheimermodell eine Interventionsstudie mit Antiepileptika durchzuführen und Kurzzeit- und Langzeit-Outcome unter Zuhilfenahme elektroenzephalographischer Ableitung zu bestimmen.

Abschliessend hat die vorliegende Arbeit gezeigt, dass neuroepidemiologische Untersuchungen interessante Zusammenhänge aufzeigen, die in neurobiologischen Modellen weitaus fundierter überprüft werden müssen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht unter epidemiologischen und neurobiologischen Gesichtspunkten den Zusammenhang von Demenzen, insbesondere beim Typ der Alzheimer Demenz (DAT), und epileptischen Anfällen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in zwei Datenbanken durchgeführt. Es wurden 246 Veröffentlichungen unter definierten Suchkriterien und Ausschlusskriterien identifiziert.

Zusammenfassend lässt sich folgendes festhalten:

Es ergibt sich ein heterogenes Bild innerhalb der verschiedenen Demenzformen. Zur Lewy-Körperchen-Demenz sind nur vereinzelte Studien verfügbar, welche jedoch eine signifikante Häufung von epileptischen Anfällen aufzeigen. Es sind keine Studien gefunden worden, welche den Zusammenhang zwischen Frontotemporaler Demenz und epileptischen Anfällen im Speziellen untersuchen. Bei einer Familie mit einer FTDP-17-Mutation sind bei drei von acht Personen epileptische Anfälle beobachtet worden. Die Creutzfeldt-Jakob- Erkrankung geht in bis zu einem Viertel aller Patienten gehäuft mit epileptischen Anfällen einher. Die Komplexität der involvierten multiplen Faktoren in der Genese der „Poststroke dementia“, lassen es derzeit unmöglich erscheinen, einzelne Faktoren selektiv für die Genese von Epilepsiebereitschaft zu diskutieren. Unter den seltenen Demenzformen wie Progressiver Supranukleärer Ophthalmoplegie und der adulten Form des Morbus Huntington sind epileptische Anfälle die Ausnahme. Epileptische Anfälle sind am häufigsten bei der DAT vorzufinden. Klinische Studien legen nahe, dass diese eher sporadisch auftreten, zum Großteil tonisch-klonisch generalisiert imponieren und eine sehr gute Behandlungsprognose bieten. Epileptische Anfälle treten gehäuft im fortgeschrittenen Stadium der DAT (late-onset AD), in sporadischen Formen von DAT (ApoE-Genträger), in ausgewählten genetischen Mutationen (FAD) und bei Patienten mit Trisomie-21 und neuropathologischen DAT-typischen Veränderungen auf.

In den epidemiologischen Studien lässt sich eine Anfallshäufigkeit bei Patienten mit DAT zwischen 1,5 Prozent und 64 Prozent nachweisen, wobei

diese abweichenden Ergebnisse Resultat einer hohen Variation von Terminologie, Einschlusskriterien und methodischem Ansatz sind. Der durchschnittliche Zeitraum vom erstmaligen Auftreten der DAT bis zum Auftreten von epileptischen Anfällen beträgt circa sechs Jahre. Das durchschnittliche Alter bei Beginn der DAT liegt bei 69 Jahren, bei Beginn der epileptischen Anfälle bei 75 Jahren.

Bei Patienten mit DAT und einer nachgewiesenen Mutation (vorwiegend im PS1-, PS2- oder APP-Gen) ist ein jüngeres Manifestationsalter der DAT fest zu stellen. Treten epileptische Anfälle in den einzelnen Studien bei bekannter Mutation auf, ist dies bei 34 bis 100 Prozent der eingeschlossenen Patienten meist spät im Krankheitsverlauf der Fall.

Die Inzidenz von epileptischen Anfällen bei dementen Patienten mit Trisomie-21 ist verglichen mit an DAT erkrankten Patienten, welche nicht an Trisomie-21 erkrankt sind, um das achtfache erhöht. Die durchschnittliche Anfallshäufigkeit bei Patienten mit Trisomie-21 und DAT liegt zwischen 64 und 82 Prozent.

Experimentelle Studien haben ergeben, dass Amyloid-beta eine Destabilisierung von neuronalen hippocampalen Netzwerken induziert und zu abnormen neuronalen Netzwerken sowie zu epileptischen Entladungen führt. Im Gegenzug können wiederholte epileptische Entladungen zu einer kognitiven Beeinträchtigung und einer gesteigerten Ablagerung von Amyloid-beta führen.

Klinische und experimentelle Studien bestätigen, dass insbesondere die DAT und epileptische Anfälle gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismen unterliegen. Dies könnte in Zukunft Auswirkungen bezüglich möglichen Therapieoptionen, vor allem hinsichtlich einer präventiven antikonvulsiven Therapie bei DAT, zur Verhinderung von Anfalls-assoziierten Amyloid-beta-Ablagerungen, nach sich ziehen.

Die vorliegende Dissertation hat bestehende Potentiale auf der Grundlage einer systematischen Literaturanalyse identifiziert, wie in Zukunft modellhaft der Zusammenhang zwischen der Alzheimer Demenz und einem gehäuften Auftreten von epileptischen Anfällen erfolgreicher und wissenschaftlich aussagekräftiger untersucht werden könnte.

6 Literaturverzeichnis

Aldenkamp, A., De Krom, M. und Reijs, R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 44 (2003) 21-29

Alexopoulos, A. V., Diehl, B., Wehner, T., Takeda, S., Ridge, S., Unnwongse, K., Peterson, M. B., Najm, I. M. und Burgess, R. C. Clinical electroencephalography in dementia of Alzheimer's type revisited: EEG findings in a large well-characterized cohort of patients with DAT and no history of seizures. *Epilepsia* 50 (2009) 12-13

Alzheimer, A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde [Concerning a novel disease of the cortex]. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie Psychisch-Gerichtlich Medizin* 64, 146 48 (1907)

Amatniek, J. C., Hauser, W. A., DelCastillo-Castaneda, C., Jacobs, D. M., Marder, K., Bell, K., Albert, M., Brandt, J. und Stern, Y. Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia* 47 (2006) 867-72

Armon, C., Peterson, G. W. und Liwnicz, B. H. Alzheimer's disease underlies some cases of complex partial status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 17 (2000) 511-8

Armon, C., Shin, C., Miller, P., Carwile, S., Brown, E., Edinger, J. und Paul, R. Reversible parkinsonism and cognitive impairment with chronic valproate use. *Neurology* 47 (1996) 626

Axelmann, K., Basun, H. und Lannfelt, L. Wide range of disease onset in a family with Alzheimer disease and a His163Tyr mutation in the presenilin-1 gene. *Arch Neurol* 55 (1998) 698-702

Axelmann, K., Basun, H., Winblad, B. und Lannfelt, L. A large Swedish family with Alzheimer's disease with a codon 670/671 amyloid precursor protein mutation. A clinical and genealogical investigation. *Arch Neurol* 51 (1994) 1193-7

Babic, T. und Zurak, N. Convulsions induced by donepezil. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 66 (1999) 410

Belcastro, V., Costa, C., Galletti, F., Pisani, F., Calabresi, P. und Parnetti, L. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. *Eur J Neurol* 14 (2007) 1176-8

Bengel, D., Supprian, T. und Lesch, K. Koinzidenz von Chorea Huntington und Epilepsie. *Nervenarzt* 68 (1997) 270-273

- Bonary, A. R. K., Jouyban, A., Tamizi, E., Mehr, S. E. und Samini, M. Effect of memantine on plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin in rats: A controlled experimental study. *Curr Ther Res Clin Exp* (2009) 359-365
- Braak, H. und Braak, E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica* 82 (1991) 239-259
- Bradshaw, J., Saling, M., Hopwood, M., Anderson, V. und Brodtmann, A. Fluctuating cognition in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease is qualitatively distinct. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 (2004) 382
- Brion, J. Neurofibrillary tangles and Alzheimer's disease. *Eur Neurol J* 40 (2000) 130-140
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K. und Arrighi, H. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 3 (2007) 186-191
- Brown, P., Cathala, F., Castaigne, P. und Gajdusek, D. Creutzfeldt Jakob disease: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 20 (1986) 597-602
- Brun, A., Englund, B., Gustafson, L., Passant, U., Mann, D., Neary, D. und Snowden, J. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57 (1994) 416-418
- Burns, A., Jacoby, R. und Levy, R. Neurological signs in Alzheimer's disease. *Age Ageing* 20 (1991) 45-51
- Busch, R., Lineweaver, T., Naugle, R., Kim, K., Gong, Y., Tilelli, C., Prayson, R., Bingaman, W., Najm, I. und Diaz-Arrastia, R. ApoE- ϵ 4 is associated with reduced memory in long-standing intractable temporal lobe epilepsy. *Neurology* 68 (2007) 409
- Busche, M., Eichhoff, G., Adelsberger, H., Abramowski, D., Wiederhold, K., Haass, C., Staufenbiel, M., Konnerth, A. und Garaschuk, O. Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 321 (2008) 1686
- Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., Thomas-Anterion, C., Michon, A., Martin, C. und Charbonnier, F. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet* 65 (1999) 664-670
- Caramelli, P. und Castro, L. Dementia associated with epilepsy. *Int Psychogeriatr* 17 (2005) 195-206
- Carter, M. D., Weaver, D. F., Joudrey, H. R., Carter, A. O. und Rockwood, K. Epilepsy and antiepileptic drug use in elderly people as risk factors for dementia. *J Neurol Sci* 252 (2007) 169-72

- Chow, T. W., Varpetian, A., Moss, T., Vinters, H. V., Marquez, S. und Miller, C. Alzheimer's disease neuropathologic changes in semantic dementia. *Neurocase* 16 (2010) 15-22
- Cirrito, J., Kang, J., Lee, J., Stewart, F., Verges, D., Silverio, L., Bu, G., Mennerick, S. und Holtzman, D. Endocytosis Is Required for Synaptic Activity-Dependent Release of Amyloid-[beta] In Vivo. *Neuron* 58 (2008) 42-51
- Cirrito, J., Yamada, K., Finn, M., Sloviter, R., Bales, K., May, P., Schoepp, D., Paul, S., Mennerick, S. und Holtzman, D. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-[beta] levels in vivo. *Neuron* 48 (2005) 913-922
- Cokgor, I., Rozear, M. und Morgenlander, J. C. Seizures and Creutzfeldt-Jakob disease. A case report and series review. *N C Med J* 60 (1999) 108-9
- Collacott, R. A. Epilepsy, dementia and adaptive behaviour in Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 37 (Pt 2) (1993) 153-60
- Collins, S., McLean, C. und Masters, C. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci* (2001) 387-397
- Cordonnier, C., Henon, H., Derambure, P., Pasquier, F. und Leys, D. Early epileptic seizures after stroke are associated with increased risk of new-onset dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 (2007) 514
- Corey, L., Kjeldsen, M., Solaas, M., Nakken, K., Friis, M. und Pellock, J. The accuracy of self-reported history of seizures in Danish, Norwegian and US twins. *Epilepsy Res* 84 (2009) 1-5
- Corey-Bloom, J., Sabbagh, M. N., Bondi, M. W., Hansen, L., Alford, M. F., Masliah, E. und Thal, L. J. Hippocampal sclerosis contributes to dementia in the elderly. *Neurology* 48 (1997) 154-60
- Crespel, A., Gonzalez, V., Coubes, P. und Gelisse, P. Senile myoclonic epilepsy of Genton: Two cases in Down syndrome with dementia and late onset epilepsy. *Epilepsy Res* 77 (2007) 165-168
- Cumbo, E. und Ligor, L. D. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav* 17 (2010) 461-6
- Daniel, S., De Bruin, V. und Lees, A. The clinical and pathological spectrum of Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy): a reappraisal. *Brain* 118 (1995) 759

- De Simone, R., Daquin, G. und Genton, P. Senile myoclonic epilepsy in Down syndrome: a video and EEG presentation of two cases. *Epileptic Disord* 8 (2006) 223
- De Simone, R., Puig, X. S., Gelisse, P., Crespel, A. und Genton, P. Senile myoclonic epilepsy: Delineation of a common condition associated with Alzheimer's disease in Down syndrome. *Seizure* (2010)
- Del Vecchio, R. A., Gold, L. H., Novick, S. J., Wong, G. und Hyde, L. A. Increased seizure threshold and severity in young transgenic CRND8 mice. *Neurosci Lett* 367 (2004) 164-7
- Deransart, C. und Depaulis, A. The control of seizures by the basal ganglia? A review of experimental data. *Epileptic Disord* 4 (2002) 61-72
- Diehl, J., Mackenzie, I., Förstl, H. und Kurz, A. Die frontotemporale Demenz: Ergebnisse der Frontotemporal Dementia & Pick's Disease Conference= Update on Frontotemporal dementia. *Frontotemporal Dementia and Pick's Disease Conference, Canada 2002. Nervenarzt* 74 (2003) 785-788
- Duara, R., Lopez-Alberola, R., Barker, W., Loewenstein, D., Zatinsky, M., Eisdorfer, C. und Weinberg, G. A comparison of familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43 (1993) 1377
- Evenhuis, H. M. The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neurol* 47 (1990) 263-7
- Ezquerra, M., Carnero, C., Blesa, R., Gelpi, J. L., Ballesta, F. und Oliva, R. A presenilin 1 mutation (Ser169Pro) associated with early-onset AD and myoclonic seizures. *Neurology* 52 (1999) 566-70
- Farrer, L., Myers, R., Cupples, L., St George-Hyslop, P., Bird, T., Rossor, M., Mullan, M., Polinsky, R., Nee, L. und Heston, L. Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease: evidence for heterogeneity. *Neurology* 40 (1990) 395
- Fernandez-Torre, J. L. Nonconvulsive status epilepticus in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 117 (2006) 1879-80; author reply 1881
- Ferri, C., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H. und Huang, Y. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet* 366 (2006) 2112-2117
- Fisher, R., Bortz, J., Blum, D., Duncan, B. und Burke, H. A pilot study of donepezil for memory problems in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2 (2001) 330-334
- Fisher, R., Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. und Engel, J. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46 (2005) 470-472

Flierl-Hecht A, Pfäfflin M, May TW, Kohlschütter S, Hensel B und Stefan H. Werden Epilepsien bei älteren Menschen übersehen? *Nervenarzt* 74 (2003) 691-698

Floel, A., Reilmann, R., Frese, A. und Ludemann, P. Anticonvulsants for Creutzfeldt-Jakob disease? *Lancet* 361 (2003) 224

Forstl, H., Burns, A., Levy, R., Cairns, N., Luthert, P. und Lantos, P. Neurologic signs in Alzheimer's disease. Results of a prospective clinical and neuropathologic study. *Arch Neurol* 49 (1992) 1038-42

Fox, N. C., Kennedy, A. M., Harvey, R. J., Lantos, P. L., Roques, P. K., Collinge, J., Hardy, J., Hutton, M., Stevens, J. M., Warrington, E. K. und Rossor, M. N. Clinicopathological features of familial Alzheimer's disease associated with the M139V mutation in the presenilin 1 gene. Pedigree but not mutation specific age at onset provides evidence for a further genetic factor. *Brain* 120 (1997) 491-501

Fratiglioni, L., Ahlbom, A., Viitanen, M. und Winblad, B. Risk factors for late onset Alzheimer's disease: A population based, case control study. *Annals of Neurology* 33 (1993) 258-266

Furukawa, K., Barger, S., Blalock, E. und Mattson, M. Activation of K⁺ channels and suppression of neuronal activity by secreted β -amyloid-precursor protein. *Nature* 379 (1996) 74-78.

Furuya, H., Yasuda, M., Terasawa, K. J., Tanaka, K., Murai, H., Kira, J. I. und Ohyagi, Y. A novel mutation (L250V) in the presenilin 1 gene in a Japanese familial Alzheimer's disease with myoclonus and generalized convulsion. *J Neurol Sci* 209 (2003) 75-77

Garaschuk, O. Selective increase in neuronal activity in the vicinity of amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 5 (2009) 120

Genton, P. und Paglia, G. Epilepsie myoclonique sénile (senile myoclonic epilepsy)? Myoclonies d'apparition tardive dans le syndrome de Down. *Epilepsies* 6 (1994) 5-11

Greenberg, S. M., Tennis, M. K., Brown, L. B., Gomez-Isla, T., Hayden, D. L., Schoenfeld, D. A., Walsh, K. L., Corwin, C., Daffner, K. R., Friedman, P., Meadows, M. E., Sperling, R. A. und Growdon, J. H. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized crossover study. *Arch Neurol* 57 (2000) 94-9

Gustafson, L., Brun, A., Englund, E., Hagnell, O., Nilsson, K., Stensmyr, M., Ohlin, A. K. und Abrahamson, M. A 50-year perspective of a family with chromosome-14-linked Alzheimer's disease. *Hum Genet* 102 (1998) 253-7

Hamilton, R. Lewy Bodies in Alzheimer's Disease: A Neuropathological Review of 145 Cases Using Synuclein Immunohistochemistry. *Brain Pathology* 10 (2000) 378-384

Harvey, R. J., Ellison, D., Hardy, J., Hutton, M., Roques, P. K., Collinge, J., Fox, N. C. und Rossor, M. N. Chromosome 14 familial Alzheimer's disease: the clinical and neuropathological characteristics of a family with a leucine-->serine (L250S) substitution at codon 250 of the presenilin 1 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 (1998) 44-9

Hatanpaa, K., Blass, D., Pletnikova, O., Crain, B., Bigio, E., Hedreen, J., White III, C. und Troncoso, J. Most cases of dementia with hippocampal sclerosis may represent frontotemporal dementia. *Neurology* 63 (2004) 538

Hauser, W. Seizure disorders: the changes with age. *Epilepsia* 33 (1992) 6-14

Hauser, W. A., Morris, M. L., Heston, L. L. und Anderson, V. E. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 36 (1986) 1226-30

Hebert, L., Scherr, P., Bienias, J., Bennett, D. und Evans, D. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 60 (2003) 1119

Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Annegers, J. F., Kokmen, E. und Rocca, W. A. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology* 46 (1996) 727-30

Hodges, J. und Miller, B. The classification, genetics and neuropathology of frontotemporal dementia. Introduction to the special topic papers: Part I. *Neurocase* 7 (2001) 31-35

Hogh, P., Smith, S. J., Scahill, R. I., Chan, D., Harvey, R. J., Fox, N. C. und Rossor, M. N. Epilepsy presenting as AD: Neuroimaging, electroclinical features, and response to treatment. *Neurology* 58 (2002) 298-301

Hommet, C., Hureaux, R., Barre, J., Constans, T. und Berrut, G. Epileptic seizures in clinically diagnosed Alzheimer's disease: Report from a geriatric medicine population. *Aging Clin Exp Res* 19 (2007) 430-431

Hommet, C., Mondon, K., Camus, V., De Toffol, B. und Constans, T. Epilepsy and Dementia in the Elderly. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 25 (2008) 293-300

Hu, X., Zhou, X., He, W., Yang, J., Xiong, W., Wong, P., Wilson, C. G. und Yan, R. BACE1 deficiency causes altered neuronal activity and neurodegeneration. *J Neurosci* 30 (2010) 8819-29

Hung, C., Wang, P., Soong, B., Teng, S., Hsieh, J. und Wu, Y. Blind source separation of concurrent disease-related patterns from EEG in Creutzfeldt-

Jakob disease for assisting early diagnosis. *Ann Biomed Eng* 35 (2007) 2168-79

Iadecola, C., Park, L. und Capone, C. Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. *Stroke* 40 (2009) S40

Ito, M., Echizenya, N., Nemoto, D. und Kase, M. A Case Series of Epilepsy-derived Memory Impairment Resembling Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* (2009)

Iwatsubo, T., Odaka, A., Suzuki, N., Mizusawa, H., Nukina, N. und Ihara, Y. Visualization of A [beta] 42 (43) and A [beta] 40 in senile plaques with end-specific A [beta] monoclonals: Evidence that an initially deposited species is A [beta] 42 (43). *Neuron* 13 (1994) 45-53

Janssen, J. C., Hall, M., Fox, N. C., Harvey, R. J., Beck, J., Dickinson, A., Campbell, T., Collinge, J., Lantos, P. L., Cipelotti, L., Stevens, J. M. und Rossor, M. N. Alzheimer's disease due to an intronic presenilin-1 (PSEN1 intron 4) mutation. A clinicopathological study. *Brain* 123 (2000) 894-907

Janssen, J. C., Lantos, P. L., Fox, N. C., Harvey, R. J., Beck, J., Dickinson, A., Campbell, T. A., Collinge, J., Hanger, D. P., Cipelotti, L., Stevens, J. M. und Rossor, M. N. Autopsy-confirmed familial early-onset Alzheimer disease caused by the I153V presenilin 1 mutation. *Arch Neurol* 58 (2001) 953-8

Jenssen, S. Electroencephalogram in the dementia workup. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 20 (2005) 159-66

Josephs, K., Wai, D. und Parisi, J. Hippocampal sclerosis in a case of Alzheimer's disease-like dementia with late onset intractable epilepsy. *Eur Neurol J* 10 (2003) 333-334

Karatas, H., Dericoglu, N., Kursun, O. und Saygi, S. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as hyperparathyroidism and generalized tonic status epilepticus. *Clin EEG Neurosci* 38 (2007) 203-6

Kennedy, A., Newman, S., McCaddon, A., Ball, J., Roques, P., Mullan, M., Hardy, J., Chartier-Harlin, M., Frackowiak, R. und Warrington, E. Familial Alzheimer's disease A pedigree with a mis-sense mutation in the amyloid precursor protein gene (amyloid precursor protein 717 valine-> glycine). *Brain* 116 (1993) 309

Kobayashi, D., Zeller, M., Cole, T., Buttini, M., McConlogue, L., Sinha, S., Freedman, S., Morris, R. G. M. und Chen, K. S. BACE1 gene deletion: Impact on behavioral function in a model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 29 (2008) 861-873

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

Lai, F. und Williams, R. S. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol* 46 (1989) 849-53

Lampe, T. H., Bird, T. D., Nochlin, D., Nemens, E., Risse, S. C., Sumi, S. M., Koerker, R., Leaird, B., Wier, M. und Raskind, M. A. Phenotype of chromosome 14-linked familial Alzheimer's disease in a large kindred. *Ann Neurol* 36 (1994) 368-78

Larner, A. Axonal sprouting and synaptogenesis in temporal lobe epilepsy: possible pathogenetic and therapeutic roles of neurite growth inhibitory factors. *Seizure* 4 (1995a) 249-258

Larner, A. The cortical neuritic dystrophy of Alzheimer's disease: nature, significance, and possible pathogenesis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 6 (1995b) 218-224

Larner, A. J. Epileptic Seizures in AD Patients. *Neuromolecular Med* (2009)
Lee, K., Haight, E. und Olejniczak, P. Epilepsia partialis continua in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 102 (2000) 398-402

Leverenz, J. und Raskind, M. Early Amyloid Deposition in the Medial Temporal Lobe of Young Down Syndrome Patients: A Regional Quantitative Analysis* 1. *Exp Neurol* 150 (1998) 296-304

Leverenz, J., Agustin, C., Tsuang, D., Peskind, E., Edland, S., Nochlin, D., DiGiacomo, L., Bowen, J., McCormick, W. und Teri, L. Clinical and neuropathological characteristics of hippocampal sclerosis: a community-based study. *Arch Neurol* 59 (2002) 1099

Li, L., O'Donoghue, M. und Sander, J. Myoclonic epilepsy of late onset in trisomy 21. *Arq. neuropsiquiatr* 53 (1995) 792

Li, S., Hong, S., Shepardson, N., Walsh, D., Shankar, G. und Selkoe, D. Soluble Oligomers of Amyloid [beta] Protein Facilitate Hippocampal Long-Term Depression by Disrupting Neuronal Glutamate Uptake. *Neuron* 62 (2009) 788-801

Lindquist, S. G., Nielsen, J. E., Stokholm, J., Schwartz, M., Batbayli, M., Ballegaard, M., Erdal, J., Krabbe, K. und Waldemar, G. Atypical early-onset Alzheimer's disease caused by the Iranian APP mutation. *J Neurol Sci* 268 (2008) 124-130

Lippa, C., Schmidt, M., Virginia, M. und Trojanowski, J. Antibodies to α -synuclein detect Lewy bodies in many Down's syndrome brains with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 45 (1999) 353-357

Lippa, C., Fujiwara, H., Mann, D., Giasson, B., Baba, M., Schmidt, M., Nee, L., O'Connell, B., Pollen, D. und St George-Hyslop, P. Lewy bodies contain altered α -synuclein in brains of many familial Alzheimer's disease

patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. *Am J Pathol* 153 (1998) 1365

Lopera, F., Ardilla, A., Martinez, A., Madrigal, L., Arango-Viana, J. C., Lemere, C. A., Arango-Lasprilla, J. C., Hincapie, L., Arcos-Burgos, M., Ossa, J. E., Behrens, I. M., Norton, J., Lendon, C., Goate, A. M., Ruiz-Linares, A., Rosselli, M. und Kosik, K. S. Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *J Am Med Assoc* 277 (1997) 793-799

Lott, I. und Lai, F. Dementia in Down's syndrome: Observations from a neurology clinic. *Appl Res Ment Retard* 3 (1982) 233-239

Lozsadi, D. A. und Larner, A. J. Prevalence and causes of seizures at the time of diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22 (2006) 121-4

Mackenzie, I. R. und Miller, L. A. Senile plaques in temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathol* 87 (1994) 504-10

Mahapatra, R., Edwards, M., Schott, J. und Bhatia, K. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* 3 (2004) 736-743

Mahley, R. W., Weisgraber, K. H. und Huang, Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease, *Proc Natl Acad Sci USA* (103) 2006 5644-51

Malone, D., Mucha, L., McLaughlin, T., Sklar, A. und Harley, C. Increased risk of serious comorbidities in a cohort of AD patients compared to a similar non-AD cohort. *Alzheimers Dement* 5 (2009) 283

Mangone, C. A., Castano, E. M., Levy, E., Abiusi, G., Wisniewski, T., Marques, M. R., Faccio, E., Gorelick, P. B., Frangione, B. und Sica, R. E. Early onset Alzheimer's disease in a South American pedigree from Argentina. *Acta Neurol Scand* 91 (1995) 6-13

Mann, D. und Esiri, M. The pattern of acquisition of plaques and tangles in the brains of patients under 50 years of age with Down's syndrome. *J Neurol Sci* 89 (1989) 169-179

Masliah, E. Molecular pathology of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 5 (2009) 68

McAreavey, M. J., Ballinger, B. R. und Fenton, G. W. Epileptic seizures in elderly patients with dementia. *Epilepsia* 33 (1992) 657-60

McKeith, I., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E., Dickson, D., Hansen, L., Salmon, D., Lowe, J., Mirra, S. und Byrne, E. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47 (1996) 1113

McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. und Stadlan, E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34 (1984) 939

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr., Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S. und Phelps, C. H. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 (2011) 263-9

McVicker, R., Shanks, O. und McClelland, R. Prevalence and associated features of epilepsy in adults with Down's syndrome. *Br J Psychiatry* 164 (1994) 528

Meilandt, W., Yu, G., Chin, J., Roberson, E., Palop, J., Wu, T., Scearce-Levie, K. und Mucke, L. Enkephalin elevations contribute to neuronal and behavioral impairments in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* (2008) 5007

Meilandt, W., Cisse, M., Ho, K., Wu, T., Esposito, L., Scearce-Levie, K., Cheng, I., Yu, G. und Mucke, L. Neprilysin Overexpression Inhibits Plaque Formation But Fails to Reduce Pathogenic A {beta} Oligomers and Associated Cognitive Deficits in Human Amyloid Precursor Protein Transgenic Mice. *J Neurosci* 29 (2009) 1977

Mendez, M. F. und Lim, G. T. H. Seizures in elderly patients with dementia: Epidemiology and management. *Drugs Aging* 20 (2003) 791-803

Mendez, M. F., Catanzaro, P., Doss, R. C., Arguello, R. und Frey, I. W. H. Seizures in Alzheimer's disease: Clinicopathologic study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 7 (1994) 230-233

Miller, B. Clinical advances in degenerative dementias. *Br J Psychiatry* 171 (1997) 1

Minkeviciene, R., Rheims, S., Dobszay, M. B., Zilberter, M., Hartikainen, J., Fulop, L., Penke, B., Zilberter, Y., Harkany, T., Pitkanen, A. und Tanila, H. Amyloid beta-induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy. *J Neurosci* 29 (2009) 3453-62

Moller, J., Hamer, H., Oertel, W. und Rosenow, F. Late-onset myoclonic epilepsy in Down's syndrome (LOMEDS). *Seizure* 10 (2001) 303-306

Motamedi, G. und Meador, K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior* 4 (2003) 25-38

- Murrell, J., Farlow, M., Ghetti, B. und Benson, M. A mutation in the amyloid precursor protein associated with hereditary Alzheimer's disease. *Science* 254 (1991) 97
- Neufeld, M., Talianski-Aronov, A., Soffer, D. und Korczyn, A. Generalized convulsive status epilepticus in Creutzfeldt-Jakob disease. *Seizure* 12 (2003) 403-405
- Nygaard, T., Duvoisin, R., Manocha, M. und Chokroverty, S. Seizures in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 39 (1989) 138
- Palop, J. und Mucke, L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 66 (2009) 435
- Palop, J. und Mucke, L. Synaptic Depression and Aberrant Excitatory Network Activity in Alzheimer's Disease: Two Faces of the Same Coin? *Neuromolecular Med* 12 (2010) 48-55
- Palop, J., Chin, J. und Mucke, L. A network dysfunction perspective on neurodegenerative diseases. *Nature* 443 (2006) 768-773
- Palop, J. J., Chin, J., Roberson, E. D., Wang, J., Thwin, M. T., Bien-Ly, N., Yoo, J., Ho, K. O., Yu, G. Q., Kreitzer, A., Finkbeiner, S., Noebels, J. L. und Mucke, L. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 55 (2007) 697-711
- Pendlebury, S. und Rothwell, P. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 8 (2009) 1006-1018
- Peset, V., Castillo, A., Brocalero, A., Juni, J. und Sancho, J. Epilepsy and dementia due to Lewy bodies. *Rev Neurol* 33 (2001) 895-6
- Pick, A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr* 17 (1892) 165-167
- Pitkanen, A. und Sutula, T. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol* 1 (2002) 173-181
- Plant, L., Webster, N., Boyle, J., Ramsden, M., Freir, D., Peers, C. und Pearson, H. Amyloid [beta] peptide as a physiological modulator of neuronal A' -type K^+ current. *Neurobiol. Aging* 27 (2006) 1673-1683
- Pohlmann-Eden, B. Issues when treating epilepsy in the elderly. *Acta Neurol Scand* 112 (2005) 40-46

- Pohlmann-Eden, B. und Newton, M. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. *Epilepsia* 49 (2008) 19-25
- Pohlmann-Eden, B., Cochius, J.I., Hoch, B.D., Hennerici, M. Stroke and Epilepsy - A Critical Review. Part II: Risk Factors, Pathophysiology and Overlap Syndromes. *Cerebrovasc. Dis.* 7 (1997)
- Ponomareva, N., Selesneva, N. und Jarikov, G. EEG alterations in subjects at high familial risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 48 (2000) 152-159
- Ponomareva, N., Korovaitseva, G. und Rogaev, E. EEG alterations in non-demented individuals related to apolipoprotein E genotype and to risk of Alzheimer disease. *Neurobiol. Aging* 29 (2008) 819
- Poser, S. und Mollenhauer, B. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 122 (1999) 2345
- Prasher, V. End-stage dementia in adults with Down syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 10 (1995) 1067-1069
- Prasher, V. und Krishnan, V. Age of onset and duration of dementia in people with Down syndrome: Integration of 98 reported cases in the literature. *Int J Geriatr Psychiatry* 8 (1993) 915-922
- Prasher, V. P. und Corbett, J. A. Onset of seizures as a poor indicator of longevity in people with Down syndrome and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 8 (1993) 923-927
- Quinn, N. Multi system atrophy - the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1989) 78-89
- Rabinowicz, A. L., Starkstein, S. E., Leiguarda, R. C. und Coleman, A. E. Transient epileptic amnesia in dementia: A treatable unrecognized cause of episodic amnesic wandering. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14 (2000) 231-233
- Ramsay, R., Rowan, A. und Pryor, F. Special considerations in treating the elderly patient with epilepsy. *Neurology* 62 (2004) 24
- Rao, S. C., Dove, G., Cascino, G. D. und Petersen, R. C. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav* 14 (2009) 118-20
- Reinhard, C., Hèbert, S. und De Strooper, B. The amyloid- precursor protein: integrating structure with biological function. *EMBO J* 24 (2005) 3996-4006
- Reinsberger, C., Hopp, P., Kramer, G. und Classen, J. Epilepsies in dementia and neurodegenerative disorders. *Aktuelle Neurologie* 35 (2008) 511-518

- Risse, S. C., Lampe, T. H., Bird, T. D., Nochlin, D., Sumi, S. M., Keenan, T., Cubberley, L., Peskind, E. und Raskind, M. A. Myoclonus, seizures, and paratonia in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 4 (1990) 217-25
- Roberson, E., Meilandt, W., Yao, J., Yoo, J., Noebels, J. und Mucke, L. P1-062: Tau reduction prevents epileptiform activity in a mouse model of Alzheimer's disease: Gene expression microarray analysis. *Alzheimers Dement* 4 (2008) T224
- Romanelli, M. F., Morris, J. C., Ashkin, K. und Coben, L. A. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol* 47 (1990) 847-50
- Rosso, S., Donker Kaat, L., Slegers, K., Dooijes, D., Niermeijer, M. und van Duijn, C. Prevalence estimates from a population-based study of frontotemporal dementia in the Netherlands. *Neurobiol Aging* 23 (2002) S419
- Santos, S., Pierrot, N. und Octave, J. Network excitability dysfunction in Alzheimer's disease: insights from in vitro and in vivo models. *Rev Neurosci* 21 (2010) 153
- Saunders, A., Strittmatter, W., Schmechel, D., St George-Hyslop, P., Pericak-Vance, M., Joo, S., Rosi, B., Gusella, J., Crapper-MacLachlan, D. und Alberts, M. Association of apolipoprotein E allele {epsilon} 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43 (1993) 1467
- Scarmeas, N., Honig, L. S., Choi, H., Cantero, J., Brandt, J., Blacker, D., Albert, M., Amatniek, J. C., Marder, K., Bell, K., Hauser, W. A. und Stern, Y. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol* 66 (2009) 992-7
- Schreiner, A., Pohlmann-Eden, B., Schwartz, A. und Hennerici, M. Epileptic seizures in subcortical vascular encephalopathy. *J Neurol Sci* 130 (1995) 171-177
- Schwabe, M., Reuber, M., Schöndienst, M. und Gülich, E. Listening to people with seizures: How can linguistic analysis help in the differential diagnosis of seizure disorders? *Commun Med* 5 (2008) 59
- Secretariat, U. World Population Prospects: the 2006 Revision. PLACE: the Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the UN Secretariat [<http://earthtrends.wri.org/text/population-health/variable-379.html>] (2007)
- Shankar, G., Bloodgood, B., Townsend, M., Walsh, D., Selkoe, D. und Sabatini, B. Natural Oligomers of the Alzheimer Amyloid- β Protein Induce Reversible Synapse Loss by Modulating an NMDA-Type Glutamate Receptor-Dependent Signaling Pathway. *J Neurosci* 27 (2007) 2866

- Shergill, S., Mullan, E., D'ath, P. und Katona, C. What is the clinical prevalence of lewy body dementia? *Int J Geriatr Psychiatry* 9 (1994) 907-912
- Siesling, S., Vegter-van der Vlis, M. und Roos, R. Juvenile Huntington disease in the Netherlands. *Pediatr Neurol* 17 (1997) 37-43
- Sinforiani, E., Manni, R., Bernasconi, L., Banchieri, L. und Zucchella, C. Memory disturbances and temporal lobe epilepsy simulating Alzheimer's disease: a case report. *Funct Neurol* 18 (2003) 39-41
- Snider, B. J., Norton, J., Coats, M. A., Chakraverty, S., Hou, C. E., Jarvis, R., Lendon, C. L., Goate, A. M., McKeel, D. W., Jr. und Morris, J. C. Novel presenilin 1 mutation (S170F) causing Alzheimer disease with Lewy bodies in the third decade of life. *Arch Neurol* 62 (2005) 1821-30
- Snyder, E., Nong, Y., Almeida, C., Paul, S., Moran, T., Choi, E., Nairn, A., Salter, M., Lombroso, P. und Gouras, G. Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid. *Nat Neurosci* 8 (2005) 1051-1058
- Sperfeld, A., Collatz, M., Baier, H., Palmbach, M., Storch, A., Schwarz, J., Tatsch, K., Reske, S., Joosse, M. und Heutink, P. FTDP-17: an early-onset phenotype with parkinsonism and epileptic seizures caused by a novel mutation. *Ann Neurol* 46 (1999) 708-715
- Sperling, R., LaViolette, P., O'Keefe, K., O'Brien, J., Rentz, D., Pihlajamaki, M., Marshall, G., Hyman, B., Selkoe, D. und Hedden, T. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 63 (2009) 178-188
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Jr., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., Wagster, M. V. und Phelps, C. H. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 (2011) 280-92
- Spillantini, M., Van Swieten, J. und Goedert, M. Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Neurogenetics* 2 (2000) 193-205
- St George-Hyslop, P., Tanzi, R., Polinsky, R., Haines, J., Nee, L., Watkins, P., Myers, R., Feldman, R., Pollen, D. und Drachman, D. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 235 (1987) 885
- Stackman, R., Hammond, R., Linardatos, E., Gerlach, A., Maylie, J., Adelman, J. und Tzounopoulos, T. Small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels

modulate synaptic plasticity and memory encoding. *J Neurosci* 22 (2002) 10163

Stern, Y., Folstein, M., Albert, M., Richards, M., Miller, L., Bylsma, F., Lafleche, G., Marder, K., Bell, K., Sano, M., Devanand, D., Loreck, D., Wooten, J. und Bello, J. Multicenter study of predictors of disease course in Alzheimer disease (the 'Predictors study'). I. Study design, cohort description, and intersite comparisons. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 7 (1993) 3-21

Tallis, R., Hall, G., Craig, I. und Dean, A. How common are epileptic seizures in old age? *Age Ageing* 20 (1991) 442

Tatum, W. Epileptic pseudodementia. *Neurology* 50 (1998) 1472

Tombini, M., Koch, G., Placidi, F., Sancesario, G., Marciani, M. und Bernardi, G. Temporal lobe epileptic activity mimicking dementia: a case report. *Eur J Neurol* 12 (2005) 805-806

Turrigiano, G. und Nelson, S. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. *Nat Rev Neurosci* 5 (2004) 97-107

Tyrrell, J., Cosgrave, M., McCarron, M., McPherson, J., Calvert, J., Kelly, A., McLaughlin, M., Gill, M. und Lawlor, B. A. Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 16 (2001) 1168-74

van Duijn, C., de Knijff, P., Cruts, M., Wehnert, A., Havekes, L., Hofman, A. und Broeckhoven, C. Apolipoprotein E 4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet* 7 (1994) 74-78

Vassar, R., Bennett, B., Babu-Khan, S., Kahn, S., Mendiaz, E., Denis, P., Teplow, D., Ross, S., Amarante, P. und Loeloff, R. β -Secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 286 (1999) 735

Velez-Pardo, C., Arellano, J. I., Cardona-Gomez, P., Jimenez Del Rio, M., Lopera, F. und De Felipe, J. CA1 hippocampal neuronal loss in familial Alzheimer's disease presenilin-1 E280A mutation is related to epilepsy. *Epilepsia* 45 (2004) 751-6

Vercueil, L. Parkinsonism and epilepsy: case report and reappraisal of an old question. *Epilepsy Behav* 1 (2000) 128-130

Vercueil, L. Epilepsy and neurodegenerative diseases in adults: A clinical review. *Epileptic Disord* 8 (2006) S44-S54

Vezzani, A., Sperk, G. und Colmers, W. Neuropeptide Y: emerging evidence for a functional role in seizure modulation. *Trends Neurosci* 22 (1999) 25-30

Volicer, L., Smith, S. und Volicer, B. J. Effect of seizures on progression of dementia of the Alzheimer type. *Dementia* 6 (1995) 258-63

Wallace, H., Shorvon, S. und Tallis, R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2 052 922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *The Lancet* 352 (1998) 1970-1973

Weiner, M. F., Hynan, L. S., Parikh, B., Zaki, N., White, C. L., 3rd, Bigio, E. H., Lipton, A. M., Martin-Cook, K., Svetlik, D. A., Cullum, C. M., Vobach, S. und Rosenberg, R. N. Can alzheimer's disease and dementias with Lewy bodies be distinguished clinically? *J Geriatr Psychiatry Neurol* 16 (2003) 245-50

Wishart, H., Saykin, A., Rabin, L., Santulli, R., Flashman, L., Guerin, S., Mamourian, A., Belloni, D., Rhodes, C. und McAllister, T. Increased brain activation during working memory in cognitively intact adults with the APOE {epsilon} 4 Allele. *Am J Psychiatry* 163 (2006) 1603

Wisniewski, K., Wisniewski, H. und Wen, G. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol* 17 (1985a) 278-282

Wisniewski, K., Dalton, A., McLachlan, D., Wen, G. und Wisniewski, H. Alzheimer's disease in Down's syndrome: clinicopathologic studies. *Neurology* 35 (1985b) 957

Wu, J., Anwyl, R. und Rowan, M. [beta]-Amyloid selectively augments NMDA receptor-mediated synaptic transmission in rat hippocampus. *Neuroreport* 6 (1995) 2409

www.molgen.ua.ac.be/admutations

Yakovlev, P. Epilepsy and parkinsonism. *J Nerv Ment Dis* 67 (1928) 261

Ye, C., Selkoe, D. und Hartley, D. Protofibrils of amyloid [beta]-protein inhibit specific K⁺ currents in neocortical cultures. *Neurobiol. Dis.* 13 (2003) 177-190

Ye, H., Jalini, S., Mylvaganam, S. und Carlen, P. Activation of large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels depresses basal synaptic transmission in the hippocampal CA1 area in APP (swe/ind) TgCRND8 mice. *Neurobiol. Aging* (2008)