

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Uwe Wagner
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Physische und psychische Komorbiditäten von
Epilepsiepatienten in Deutschland - eine retrospektive
Kohortenstudie**

Kumulative Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin (Dr. med.)

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Peter Uepping

aus Heiden (Münsterland), Deutschland

Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am:

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin.

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Karel Kostev

Korreferent: Prof. Dr. Menzler

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1. Hintergrund.....	3
1.2. Ziel und Fragestellung der Dissertation.....	5
1.3. Die IQVIA Disease Analyzer Datenbank	6
2. Beschreibung des Eigenanteils	7
3. Artikel 1: Physische und psychische Komorbiditäten von Epilepsiepatienten in Deutschland	8
3.1. Einleitung	8
3.2. Methoden.....	8
3.3. Ergebnisse.....	10
3.4. Diskussion	11
3.5. Stärken und Limitationen	13
3.6. Schlussfolgerungen	14
4. Artikel 2: Zusammenhang zwischen entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems und Epilepsie	15
4.1. Einleitung.....	15
4.2. Methoden.....	16
4.3. Ergebnisse.....	17
4.4. Diskussion	18
4.5. Stärken und Limitationen	19
4.6. Schlussfolgerungen	20
5. Ausblick	21
6. Referenzen	22
6.1. Literaturverzeichnis.....	22
6.2. Abkürzungsverzeichnis	29
7. Kurzfassung	31
7.1. Zusammenfassung	31
7.2. Abstract	33
8. Anhang	35
8.1. Lebenslauf	35
8.2. Verzeichnis der akademischen Lehrer:innen.....	36
8.3. Danksagung.....	39
8.4. Ehrenwörtliche Erklärung.....	40
8.5. Eingeschlossene Publikationen.....	41

1. Einleitung

1.1. Hintergrund

Erkrankungen des Nervensystems stellen eine Herausforderung für die betroffenen Personen dar und haben oft gravierende Auswirkungen auf ihre Lebensqualität. Die physischen und psychischen Belastungen, die mit diesen Erkrankungen einhergehen, können zu erheblichen Veränderungen im Leben der Betroffenen führen. Zusätzlich zu ihrer primären Manifestation bringen neurologische Erkrankungen auch komplexe pathophysiologische Veränderungen auf anatomischer, biologischer und molekularer Ebene mit sich, die zu einem breiten Spektrum gesundheitlicher Probleme führen können.

Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf zwei Artikel, in denen anhand einer statistischen Auswertung die Komorbiditäten bei Patienten in Deutschland untersucht werden. Als Komorbidität wird ein diagnostisch abgrenzbares Krankheitsbild bezeichnet, das zusätzlich zu einer Grunderkrankung vorliegt. Der Begriff Multimorbidität beschreibt das Vorhandensein von zwei oder mehr Begleiterkrankungen bei einem Patienten (Valderas et al., 2009).

Im Fachbereich der Neurologie gibt es unterschiedliche Krankheiten, die Begleiterkrankungen verursachen und das Leben der Betroffenen maßgeblich beeinflussen können. In der vorliegenden Arbeit werden Epilepsie und entzündliche ZNS-Erkrankungen als zwei Bereiche des neurologischen Formenkreises näher betrachtet.

Epilepsie ist eine Funktionsstörung des Gehirns, die durch eine Übererregbarkeit der Neurone und Nervenzellverbände der Hirnrinde definiert ist. Die Übererregbarkeit äußert sich durch anfallsartige, synchronisierte neuronale Potenzialentladungen, die zum klinischen Bild eines epileptischen Anfalls führen (Fisher et al., 2014). Die Auswirkungen von Epilepsie auf das Leben der Betroffenen sind breit gefächert und weisen eine starke Varianz auf. Während für manche Personen die epileptischen Anfälle und der damit verbundene Kontrollverlust das Hauptproblem darstellen, erfahren andere eher subjektive Einschränkungen im Alltags- und Berufsleben, die unabhängig von der Art und Häufigkeit der Anfälle auftreten können (Holtkamp, M., van Kampen, N., 2015). Diese Einschränkungen im Alltag werden unter anderem durch Komorbiditäten, die bei Epilepsiepatienten gehäuft auftreten, hervorgerufen und verstärkt (Elliott et al., 2009).

Interessanterweise konnte bereits in anderen Ländern festgestellt werden, dass Krankheiten wie Herzerkrankungen, Magen-Darm- und Atemwegserkrankungen, Schlaganfall, Demenz und Migräne bei Epilepsiepatienten deutlich häufiger auftreten als in der jeweiligen Allgemeinbevölkerung. Darüber hinaus treten Alzheimer und Migräne bei Epilepsiepatienten nicht nur häufiger auf, sondern sind auch Risikofaktoren für die Entwicklung von Anfällen, was auf einen bidirektionalen Zusammenhang und gemeinsame Krankheitsmechanismen hindeutet (Gaitatzis et al., 2012).

Die Prävalenz der Epilepsie wird zudem vom sozialen und wirtschaftlichen Status der Bevölkerung beeinflusst. Demnach besteht eine positive Korrelation zwischen einem niedrigen sozioökonomischen Status und der Prävalenz der Epilepsie (Beghi et al., 2020). Die soziale Drift-Hypothese versucht zu erklären, warum ein erhöhtes Risiko für Krankheiten in niedrigeren sozialen Schichten zu beobachten ist. Die Theorie besagt, dass Menschen aufgrund ihrer krankheitsbedingten Einschränkungen bereits vor dem Ausbruch der Krankheit in niedrigere soziale Schichten abrutschen und dieser Abstieg nach Ausbruch der Krankheit fortgesetzt wird (Pickrell et al., 2015).

Aufgrund der steigenden Prävalenz von Epilepsie in Deutschland und den daraus resultierenden gesundheitlichen und sozioökonomischen Belastungen ist es unerlässlich, ein umfassendes Verständnis der Komorbiditäten bei Epilepsieerkrankten zu erlangen. Bisher gibt es keine bevölkerungsweiten Untersuchungen, die den Umfang und die Art der Komorbiditäten bei betroffenen Patienten in Deutschland darstellen, was unseren Wissensstand der zugrunde liegenden klinischen Merkmale und Risikofaktoren dieser Erkrankungen unvollständig macht.

1.2. Ziel und Fragestellung der Dissertation

Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, ein umfassenderes Verständnis für die Zusammenhänge zwischen Epilepsie und Komorbiditäten zu erlangen. Hierfür wurden zum einen die Prävalenz von physischen und psychischen Komorbiditäten bei Epilepsiepatienten in Deutschland untersucht und zum anderen ein möglicher Zusammenhang zwischen entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) und der Entstehung von Epilepsie bei Patienten analysiert. Als Grundlage beider longitudinalen Auswertungen wurde die Datenbank IQVIA Disease Analyzer® verwendet. Die darauf basierende kumulative Dissertation umfasst zwei Publikationen.

Die erste Publikation wurde in Form einer retrospektiven Kohortenstudie an 7942 erwachsenen Personen mit einer Epilepsiediagnose im Jahr 2018 durchgeführt. Die Gruppe der Exponierten wurde mit einer Kontrollgruppe ohne Epilepsie nach Alter, Geschlecht und Arzt 1:1 gematcht. Zu den Studienergebnissen gehörten die Zusammenhänge zwischen Epilepsie und verschiedenen körperlichen und psychischen Störungen, die innerhalb von 365 Tagen nach dem Indexdatum dokumentiert wurden, sowie Multimorbidität, definiert als mindestens zwei, drei, vier und fünf verschiedene Diagnosen.

Die zweite Publikation war ebenfalls eine retrospektive Kohortenstudie und umfasste 2126 Patienten mit und 2126 Patienten ohne einer entzündlichen ZNS-Erkrankung. In die Gruppe der Exponierten wurden Personen aufgenommen, die zwischen 2005 und 2015 (Indexdatum) in einer von 1229 Allgemeinarztpraxen in Deutschland die Erstdiagnose einer entzündlichen ZNS-Erkrankung (d. h. Enzephalitis, Meningitis oder Hirnabszess) erhielten. Das Indexdatum für die Kontrollgruppe war ein zufällig ausgewähltes Besuchsdatum in den Arztpraxen zwischen 2005 und 2015. Das Hauptkriterium war die Häufigkeit des Auftretens von Epilepsie in der jeweiligen Kohorte.

1.3. Die IQVIA Disease Analyzer Datenbank

Diese Studie stützt sich auf longitudinale Daten und Patienteninformationen aus der IQVIA Disease Analyzer Datenbank. Die Datenbank umfasst demografische Daten, Patienteninformationen, Krankheitsgeschichten, Verordnungen und Diagnosen, die direkt und in anonymisierter Form von Computersystemen in den Praxen von Allgemein- und Fachärzten unterschiedlicher Fachrichtungen stammen. Die Periodizität der Datengewinnung ist monatlich und die Daten werden in Deutschland für circa 20 Millionen Patienten erfasst, wodurch etwa 3-6 % aller ambulanten Praxen in Deutschland abgedeckt werden (Rathmann et al., 2018).

Die Diagnosen nach ICD-10, die Verordnungen nach dem ATC-Klassifikationssystem und die Qualität der gemeldeten Daten werden von IQVIA überwacht. IQVIA ist ein weltweit tätiges Unternehmen, das sich auf Human-Data-Science im Gesundheitswesen spezialisiert hat und sich mit der Generierung, Analyse und Verarbeitung von Daten und Informationen beschäftigt. Das Stichprobenverfahren der Datenbank basiert auf den von der Bundesärztekammer jährlich veröffentlichten zusammenfassenden Statistiken über alle Ärzte in Deutschland. Dadurch entsteht eine stabile Datenbank, die repräsentativ die Situation in medizinischen Praxen in Deutschland abbildet (Becher et al., 2009). Darüber hinaus wurden bereits mehrere Publikationen zum Thema Epilepsie in den letzten Jahren veröffentlicht, welche die Datenbank als Grundlage für ihre Forschung nutzten (Jacob et al., 2018; Jacob et al., 2019).

Gemäß deutschem Recht ist die Nutzung anonymer elektronischer Krankenakten zu Forschungszwecken zulässig, sofern keine identitätsbezogenen Daten in der Beobachtungsstudie enthalten sind. Eine Genehmigung durch eine medizinische Ethikkommission ist für diese Art von Studien nicht erforderlich.

2. Beschreibung des Eigenanteils

Artikel 1:

Uepping P, Hamer H, Scholten J, Kostev K.

Physical and mental health comorbidities of patients with epilepsy in Germany - A retrospective cohort study. *Epilepsy Behav.* 2021 Apr;117:107857.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107857>.

- Elsevier B.V.: Epilepsy & Behavior
- Impact Factor: 3.337
- Eigenanteil: 90%

Artikel 2:

Jacob L, Koyanagi A, Haro JM, Konrad M, **Uepping P**, Kostev K.

Association between inflammatory central nervous system diseases and epilepsy: A retrospective cohort study of 4252 patients in Germany. *Epilepsy Behav.* 2021 Apr;117:107879.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107879>.

- Elsevier B.V.: Epilepsy & Behavior
- Impact Factor: 3.337
- Eigenanteil: 10%

3. Artikel 1: Physische und psychische Komorbiditäten von Epilepsiepatienten in Deutschland - Eine retrospektive Kohortenstudie –

3.1. Einleitung

Mit weltweit über 70 Millionen Menschen ist Epilepsie eine der häufigsten chronischen neurologischen Erkrankungen (Thijs et al., 2019). Eine anhaltende Anfälligkeit für epileptische Anfälle führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität (Banerjee et al., 2009).

Bestimmte Krankheiten scheinen bei Epilepsiepatienten deutlich häufiger aufzutreten als in der Allgemeinbevölkerung (Gaitatzis et al., 2012). Die Häufigkeit von Epilepsien stellt eine erhebliche wirtschaftliche Belastung in Deutschland dar. Studien zu Komorbiditäten bei Epilepsiepatienten sind somit von hoher klinischer Relevanz (Jacob et al., 2018; Ottman et al., 2011). Eine Untersuchung in der schottischen Bevölkerung ergab, dass zwei Drittel der Menschen mit Epilepsie eine oder mehrere Begleiterkrankungen hatten. Bei 20 % dieser Personen wurden zudem vier oder mehr Komorbiditäten festgestellt (Weatherburn et al., 2016). Eine Datenanalyse in der polnischen Bevölkerung ergab, dass 34 % der Epilepsiepatienten mindestens eine weitere somatische Erkrankung hatten (Bosak et al., 2019). Da in Deutschland bisher keine großen bevölkerungsweiten Untersuchungen veröffentlicht wurden, soll das Ziel dieser Dissertation sein, die Prävalenz physischer und psychischer Komorbiditäten bei Epilepsiepatienten in Deutschland abzuschätzen, um so ein besseres Verständnis des komplexen Krankheitsbildes und seinen Konsequenzen zu ermöglichen.

3.2. Methoden

Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie umfasste Personen, bei denen im Jahr 2018 eine Epilepsiediagnose (ICD-10: G40) dokumentiert wurde und deren Nachbeobachtungszeit weniger als 365 Tage nach dem Indexdatum betrug. Die Gruppe der Exponierten wurde mit einer Kontrollgruppe gematcht, sodass Alter, Geschlecht und das Fachgebiet des behandelnden Arztes gleich waren.

Die benötigten Daten wurden aus der Disease Analyzer Datenbank IQVIA entnommen. In den Studienergebnissen waren Erkrankungen enthalten, die innerhalb von 365 Tagen nach dem Indexdatum zusätzlich zur Epilepsie dokumentiert wurden und somit als vordefinierte Variablen galten. Außerdem wurde die Multimorbidität zwischen den beiden Gruppen verglichen. Diese wurde definiert als das Vorhandensein von mindestens zwei, drei, vier oder fünf verschiedenen Erkrankungen. Dabei wurden alle Erkrankungen oder Diagnoseklassen berücksichtigt, die bei mindestens 3 % der Studienpatienten auftraten.

Folgende Erkrankungen wurden ermittelt: Krebs (C00-C99), gutartige Neubildungen (D10-D36), Anämien (D50-D64), Schilddrüsenerkrankungen (E00-E07), Diabetes mellitus (E10-E14), Ernährungsmängel (E40-E64), Adipositas (E66), Störungen des Lipoproteinstoffwechsels (E78), Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels (E79), extrapyramidale Bewegungsstörungen (G20-G26), Schlafstörungen (G47), Bluthochdruck (I10), ischämische Herzkrankheiten (I20-25), Herzrhythmusstörungen (I46-I49), Herzinsuffizienz (I50), zerebrovaskuläre Erkrankungen (I60-I69), Erkrankungen der Venen, Lymphgefäße und Lymphknoten (I80-I89), chronische Erkrankungen der unteren Atemwege (J40-J47), Erkrankungen der Speiseröhre, des Magens und des Zwölffingerdarms (K20-K31), Erkrankungen der Leber (K70-K77), Dermatitis und Ekzeme (L20-L30), Arthropathien (M00-M25), Dorsopathien (M40-M54), Weichteilerkrankungen (M60-M79), Osteopathien und Chondropathien (M80-M94), Nierenversagen (N17-N19), andere Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (N20-N39), Frakturen (S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12), Demenz (F01, F03, G30), Depressionen (F32, F33), Angststörungen (F41), Reaktionen auf schweren Stress und Anpassungsstörungen (F43), somatoforme Störungen (F45), geistige Retardierung (F70-F79).

In der statistischen Auswertung wurde die Prävalenz für die verschiedenen Erkrankungen bei Menschen mit und ohne Epilepsie berechnet. Die Studie beinhaltete multivariate logistische Regressionsmodelle mit allen untersuchten Störungen als abhängige Variablen und Epilepsie als Einflussvariable. Der Effekt von Epilepsie auf die jeweilige Störung wurde in jedem Modell für alle anderen Störungen angepasst. Die Bonferroni-Korrektur sollte dem Problem der Mehrfachvergleiche entgegenwirken. Bei 35 Variablen (Störungen) im Regressionsmodell wurden p-Werte $< 0,001$ (berechnet als $0,05/35$) als statistisch signifikant angesehen.

Die Prävalenz der Multimorbidität wurde für alle Patienten und auch getrennt für drei Altersgruppen (18-40, 41-60, >60) berechnet. Zur Schätzung des Zusammenhangs zwischen Epilepsie und Multimorbidität wurden univariate logistische Regressionsmodelle mit dem Vorhandensein von mindestens zwei, mindestens drei, mindestens vier und mindestens fünf Erkrankungen als abhängige Variablen und Epilepsie als unabhängige Variable angepasst. Alle p-Werte < 0,05 waren statistisch signifikant. Die Analysen wurden mit der SAS Version 9.4 (SAS Institute, Cary, USA) durchgeführt.

3.3. Ergebnisse

Nach dem oben beschriebenen Matching umfasste sowohl die Gruppe der Exponierten als auch die Kontrollgruppe jeweils 7942 Personen. Das Durchschnittsalter betrug 58,0 Jahre [SD= 9,1 Jahre]; 20,9 % waren zwischen 18 und 40 Jahren alt, 32,4 % zwischen 41 und 60 Jahren und 46,8 % über 60 Jahre alt; 49,7 % waren weiblich.

In der Kohorte mit Epilepsie traten die meisten der vordefinierten Erkrankungen häufiger auf als in der Kohorte ohne Epilepsie. Epilepsie war signifikant positiv mit neun Erkrankungen assoziiert:

- geistige Retardierung (3,6 % vs. 0,2 %; Odds Ratio (OR): 21,11 (95 % Konfidenzintervalle (CI: 12,52-35,59))
- zerebrovaskuläre Erkrankungen (16,8 % vs. 5,4 %, OR: 3,14 (95 % CI: 2,80-3,55)),
- Demenz (8,2 % vs. 3,5 %, OR: 1,72 (95 % CI: 1,47-2,01))
- Depression (14,5 % vs. 9,2 %, OR: 1,45 (95 % CI: 1,31-1,62))
- Extrapyramidale Bewegungsstörungen (4,3 % vs. 1,8 %, OR: 1,79 (95 % CI: 1,46-2,21)),
- Frakturen (7,8 % vs. 4,5 %, OR: 1,53 (95% CI: 1,33-1,77)),
- Anämien (8,9% vs. 5,3%, OR: 1,28 (95% CI: 1,12-1,47))
- Erkrankungen der Nieren und des Harnsystems (15,3% vs. 10,2%, OR: 1,21 (95% CI: 1,10-1,35))
- Erkrankungen der Speiseröhre, des Magens und des Zwölffingerdarms (19,7% vs. 15,1%, OR: 1,20 (95% CI: 1,10-1,31))

Darüber hinaus war die Prävalenz der Multimorbidität in der Kohorte mit Epilepsie höher als in der Kohorte ohne Epilepsie, und zwar in jeder der drei Altersgruppen. Bei 88,2 % der Kohorte mit Epilepsie und 67,3 % der Kohorte ohne Epilepsie wurden mindestens zwei Erkrankungen dokumentiert, bei 73,6 % bzw. 49,5 % mindestens drei, bei 59,2 % bzw. 36,0 % mindestens vier und bei 46,9 % bzw. 25,2 % mindestens fünf Erkrankungen.

Epilepsie war insgesamt mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit von Multimorbidität verbunden. (OR: 3,65 (95% CI: 3,36-3,96) für > 2 Störungen, OR: 2,84 (95% CI: 2,66- 3,03) für 3 Störungen, OR: 2,57 (95% CI: 2,41-2,74) für > 3 Störungen und OR: 2,62 (95% CI: 2,45-2,80) für > 4 Störungen.

3.4. Diskussion

Ziel dieser Studie war es, die somatischen und psychosozialen Komorbiditäten bei Menschen mit Epilepsie in einer deutschen Population zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden Patienten mit diagnostizierter Epilepsie mit einer Kohorte ohne Epilepsie verglichen. Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass Personen mit Epilepsie häufiger Komorbiditäten aufweisen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass Demenz, Frakturen, Anämien, geistige Behinderungen, zerebrovaskuläre Erkrankungen, extrapyramidale Bewegungsstörungen, Erkrankungen der Speiseröhre, des Magens und des Zwölffingerdarms, Nieren- und Harnwegserkrankungen sowie Depressionen signifikant häufiger bei Personen mit Epilepsie auftraten. Außerdem war in der Gruppe der Epilepsiepatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Epilepsie in allen drei Altersgruppen eine signifikant höhere Anzahl an multimorbiden Personen vorhanden.

Eine Erklärung für das erhöhte Auftreten von gastrointestinalen und renalen Komorbiditäten bei Epilepsiepatienten könnte in den möglichen Nebenwirkungen der gängigen Antiepileptika liegen, die bei der Behandlung eingesetzt werden (Hamed et al., 2017; Jahromi et al., 2011; Nass et al., 2018). Diese Medikamente können unerwünschte Effekte wie Sodbrennen, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall und Erbrechen hervorrufen, die sich negativ auf das Verdauungssystem und die Nierenfunktion auswirken können. Die individuelle Anfälligkeit für diese Nebenwirkungen kann dabei von Patient zu Patient variieren und muss in der Behandlung berücksichtigt werden.

Darüber hinaus kann die chronische Niereninsuffizienz als Komplikation von langfristigen Antiepileptikatherapien bei Patienten mit Epilepsie beobachtet werden (Hamed et al., 2017). Andererseits scheint der Zusammenhang zwischen Nierenerkrankungen und Epilepsie bidirektional zu sein. Ferner wurde festgestellt, dass Niereninsuffizienzen Auslöser für epileptische Anfälle sein können (Lacerda et al., 2008).

Auch psychische und kognitive Beeinträchtigungen waren bei Patienten mit Epilepsie signifikant höher, was wiederum negative Auswirkungen auf die Lebensqualität und das Suizidalitätsrisiko hat (Schmitz et al., 2005; Hesdorffer et al., 2012; von Oertzen et al., 2018). Diese Studie zeigte zum Beispiel eine höhere Prävalenz von Depressionen bei Epilepsiepatienten. Soziale und wirtschaftliche Nachteile von Menschen mit einer Epilepsiediagnose könnten zur Entwicklung von Depressionen beitragen (Yang et al., 2020). Es ist bekannt, dass psychosoziale Störungen wie Depressionen und Angstzustände zu einer verminderten Lebensqualität und vorzeitiger Sterblichkeit führen können (Keezer et al., 2016; Mula et al., 2015).

Schlechtere schulische Leistungen, Arbeitslosigkeit und ein geringeres Einkommen zeigten sich als Folge von Epilepsie (Elwes et al., 1991). Die daraus resultierenden Nachteile und die geringere Lebensqualität erhöhen die Wahrscheinlichkeit, eine Depression zu entwickeln (Baker et al., 1997). Aufgrund von Studien, in denen gezeigt wurde, dass Personen mit Depressionen wiederum ein erhöhtes Risiko haben, eine Epilepsie zu entwickeln, wird die Hypothese gestützt, dass bei beiden Erkrankungen gemeinsame pathogene Mechanismen vorliegen könnten (Hesdorffer et al., 2006). In diesem Zusammenhang beschreiben Ottman et al. (2011) eine veränderte Aktivität von Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Serotonin und Dopamin sowie strukturelle Veränderungen im frontalen und limbischen Bereich. Angesichts dieser Erkenntnisse erlangt die Erforschung der pathologischen Mechanismen eine bedeutende Relevanz, da Antiepileptika je nach Wirkstoff nicht nur die antidepressive Therapie unterstützen, sondern auch Einfluss auf die psychischen Nebenwirkungen nehmen können (Thielscher et al., 2013).

Es sollte auch beachtet werden, dass Patienten mit schwerer refraktärer Epilepsie aufgrund des Stigmas, das ihrer Erkrankung anhaftet, einem höheren Stresslevel ausgesetzt sind und unter sozialer Benachteiligung leiden (Das et al., 2007; Jacoby et al., 2002). Die Stigmatisierung geht bei vielen Epilepsiepatienten außerdem mit einer sozialen Abwertung einher und führt zu einer geringeren Lebensqualität (Jacoby et al., 2002).

Die Prävalenz von Epilepsie ist in Haushalten mit niedrigem Einkommen höher als in der Allgemeinbevölkerung (Centers for Disease Control and Prevention et al., 2010). Der Schweregrad und die sozioökonomischen Folgen der Epilepsie scheinen bei Menschen mit niedrigem sozioökonomischem Status (SES) stärker ausgeprägt zu sein (Andersson et al., 2019). So waren Personen mit Epilepsie und einem niedrigen SES häufiger von Arbeitslosigkeit betroffen, hatten größere Schwierigkeiten beim Zugang zum Gesundheitssystem, nahmen häufiger Notdienste in Anspruch und hatten eine geringere Lebensqualität (Andersson et al., 2019; Begley et al., 2008; Kobau et al., 2005). Die Soziale-Drift-Hypothese besagt ebenfalls, dass Menschen mit chronischen körperlichen oder psychischen Erkrankungen auf beruflicher und sozialer Ebene benachteiligt sind und in niedrigere sozioökonomische Schichten abrutschen (Pickrell et al., 2015). Durch verschiedene Faktoren wie Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten, Einschränkungen im Beruf, Schwierigkeiten bei der Arbeitsplatzsuche und Diskriminierung am Arbeitsplatz kann es dazu kommen, dass Betroffene auf beruflicher und sozialer Ebene benachteiligt werden, was sich in einem geringeren Einkommen und einem Verlust des sozialen Status äußern kann (Begley et al., 2008; Kobau et al., 2005).

Darüber hinaus scheint Epilepsie mit zerebrovaskulären Erkrankungen wie Schlaganfall oder Hirnblutung und auch in Verbindung mit Alkoholmissbrauch mit psychologischen und kognitiven Folgen gehäuft aufzutreten (Jacob et al., 2018). Zudem besteht eine gegenseitige Wechselwirkung zwischen dem Schlafverhalten und Epilepsie. So beeinflusst der Schlaf epileptische Anfälle und umgekehrt können Anfälle und epileptiforme Aktivitäten auch den Schlaf stören (Derry et al., 2012).

3.5. Stärken und Limitationen

Eine große Stärke dieser Studie ist, dass sie auf einer nationalen Datenbank basiert, die eine große Anzahl von Patienten und Ärzten sowie eine Vielzahl von Variablen umfasst. Allerdings unterliegt diese Arbeit auch einigen Einschränkungen. Erstens stützte sich die durchgeführte Analyse auf ICD-10-Codes zur Erstellung von Diagnosen, was zu einer Verzerrung der Klassifizierung aufgrund von Fehlkodierungen von Diagnosen geführt haben könnte. Zweitens wurden Daten aus Hausarztpraxen verwendet, wodurch die Kontrollgruppe aus Patienten mit mindestens einem Arztbesuch innerhalb des analysierten Zeitraums bestand.

Diese Patienten waren per se weniger gesund als die Allgemeinbevölkerung, was erklärt, warum eine große Zahl der Patienten ohne Epilepsie zwei oder mehr Diagnosen hatte. Drittens fehlten Informationen über Verhaltensfaktoren (z. B. Alkoholkonsum, Rauchen und Bewegungsmangel), sodass der Einfluss dieser Variablen nicht untersucht werden konnte. Viertens enthält die verwendete Datenbank keine Zahlen zur Sterblichkeit. Fünftens waren keine Daten aus Krankenhäusern oder speziellen Epilepsiezentren verfügbar. Schließlich kann ohne Angaben über das zeitliche Auftreten der Diagnosen keine Aussage über die Kausalität zwischen den Komorbiditäten und der Epilepsie getroffen werden, sondern es können lediglich Zusammenhänge festgestellt werden.

3.6. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Personen mit Epilepsie eine erhöhte Prävalenz von Begleiterkrankungen aufweisen, welche mit dem Alter zunehmen. Die Prognose der Erkrankung und die damit verbundene Lebensqualität und Lebenserwartung eines Patienten können durch eine verstärkte, präventiv ausgerichtete Aufmerksamkeit für mögliche Komorbiditäten und geeignete therapeutische Maßnahmen bei Diagnosebeginn verbessert werden. Es ist notwendig, in diesem Bereich weitere Forschung zu betreiben und dabei die Ätiologie der Komorbiditäten zu berücksichtigen.

4. Artikel 2: Zusammenhang zwischen entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems und Epilepsie - Eine retrospektive Kohortenstudie mit 4252 Patienten in Deutschland –

4.1. Einleitung

Entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) umfassen sowohl infektiöse als auch nichtinfektiöse Erkrankungen. Die Behandlung und das Management entzündlicher ZNS-Erkrankungen sind kostenintensiv und ihre wirtschaftlichen Auswirkungen auf das Leben der Patienten und die Gesellschaft erheblich (Cohen et al., 2019; Kiyani et al., 2020). Patienten mit einer entzündlichen ZNS-Erkrankung in der Vorgeschichte haben ein erhöhtes Risiko, an einer Vielzahl von neurologischen Störungen wie z.B. Demenz, Schlaganfall und Parkinson zu erkranken (Granerod et al., 2017; Fang et al., 2012).

Ein positiver Zusammenhang wurde insbesondere für ZNS-Erkrankungen und Epilepsie gefunden (Chuang et al., 2010; Burman et al., 2017; Yao et al., 2019; Bodilsen et al., 2020; Shen et al., 2020; Zelano et al., 2020). Das erhöhte Epilepsierisiko bei Patienten mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen könnte auf eine Störung des Erregungs-Hemmungs-Gleichgewichts im Gehirn zurückzuführen sein (Stafstrom et al., 2015). Darüber hinaus können die schädlichen Auswirkungen entzündlicher ZNS-Erkrankungen auf das Epilepsierisiko durch verschiedene chronische körperliche und psychiatrische Erkrankungen wie z. B. Schlaganfall, Schlafstörungen und Depression sowie ungesunde Verhaltensweisen wie Alkoholmissbrauch vermittelt werden (Bodilsen et al., 2014; Jungehulsing et al., 2013; Hodgson et al., 2001; Samsonsen et al., 2016; Granerod et al., 2017; Josephson et al., 2017; Samokhvalov et al., 2010).

Frühere Studien konzentrierten sich auf spezifische entzündliche ZNS-Erkrankungen wie z. B. Hirnabszesse und Autoimmunenenzephalitis. Ihre Ergebnisse geben möglicherweise nicht genau den allgemeinen Zusammenhang zwischen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und Epilepsie wieder (Yao et al., 2019; Bodilsen et al., 2020). Außerdem waren die Stichprobengrößen mit weniger als 300 Patienten häufig zu klein.

In einigen Studien fehlten Kontrollgruppen, was darauf hindeutet, dass die Repräsentativität der Ergebnisse möglicherweise begrenzt ist (Chuang et al., 2010; Yao et al., 2019; Shen et al., 2020). Darüber hinaus wurde die Mehrzahl dieser Studien entweder in Schweden oder in China durchgeführt, was den Bedarf an weiteren Studien in anderen Ländern verdeutlicht (Burman et al., 2017; Zelano et al., 2020; Yao et al., 2019; Shen et al., 2020).

Ziel dieser retrospektiven Kohortenstudie war es daher, den Zusammenhang zwischen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und dem Auftreten von Epilepsie bei 4252 Patienten zu analysieren, die bis zu 10 Jahre lang in Allgemeinarztpraxen in Deutschland beobachtet wurden. Für diese Studie wurden nur anonymisierte Daten verwendet, daher war gemäß den deutschen Datenschutzgesetzen keine Genehmigung durch eine Ethikkommission erforderlich.

4.2. Methoden

In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurden erwachsene Personen ab dem Alter von 18 Jahren aufgenommen, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2015 (Indexdatum) eine Erstdiagnose einer entzündlichen ZNS-Erkrankung (ICD-10: G00-G09, A83-A89) hatten. Als Einschlusskriterium galt eine Beobachtungszeit von mindestens 12 Monaten vor und 6 Monaten nach dem Indexdatum, keine Epilepsiediagnose (ICD-10: G40, G41) und keine dokumentierte Verschreibung von Antiepileptika (EphMRA ATC: N03). Die Kontrollgruppe ohne ZNS-Erkrankungen wurde nach Geschlecht, Alter, Nachbeobachtungszeit nach Indexdatum, Charlson Comorbidity Index und Praxis gematcht. Das Indexdatum für Patienten ohne entzündliche ZNS-Erkrankung war ein zufällig ausgewähltes Besuchsdatum zwischen Januar 2005 und Dezember 2015. Die Disease Analyzer Datenbank IQVIA diente hierbei als Informationsbasis.

Das Hauptergebnis der Studie war die Inzidenz von Epilepsie (ICD-10: G40) bei Patienten mit und ohne entzündlicher ZNS-Erkrankung. Außerdem wurden noch die Untergruppen der entzündlichen ZNS-Erkrankung (Enzephalitis, Meningitis und Hirnabszess) verglichen. Zu den Kovariaten gehörten Geschlecht, Alter, der Charlson Comorbidity Index und die Nachbeobachtungszeit nach dem Indexdatum.

Unterschiede in den Stichprobenmerkmalen zwischen Personen mit und ohne entzündlicher ZNS-Erkrankung wurden mit Chi-Quadrat-Tests für kategorische Variablen und Wilcoxon-Tests für kontinuierliche Variablen untersucht. Die kumulative Inzidenz von Epilepsie in den 10 Jahren nach dem Indexdatum wurde anhand von Kaplan-Meier-Kurven untersucht, und zum Vergleich der Kurven für die beiden Gruppen wurden Log-rank-Tests verwendet. Außerdem schätzte man die Inzidenz der Epilepsie in der Gruppe mit und ohne entzündlicher ZNS-Erkrankung auf der Grundlage der Anzahl der Fälle pro 1000 Patientenjahre. Schließlich untersuchte man den Zusammenhang zwischen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und Epilepsie in der Gesamtpopulation sowie nach Geschlecht (männlich und weiblich), Alter (18-40, 41-60 und >60 Jahre) und Untergruppen entzündlicher ZNS-Erkrankungen (Enzephalitis, Meningitis und Hirnabszess) anhand von Cox-Regressionsmodellen. Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen werden als Hazard Ratio (HR) mit 95%-Konfidenzintervallen (CI) dargestellt. Die p-Werte wurden mit der Bonferroni-Anpassungsmethode korrigiert und galten als statistisch signifikant, wenn die p-Werte < 0,005 lagen. Die Analysen führte man mit SAS Version 9.4 (SAS Institute, Cary, USA) durch.

4.3. Ergebnisse

Die vorliegende Studie umfasste 2126 Patienten mit und 2126 Patienten ohne eine entzündliche ZNS-Erkrankung. Das Durchschnittsalter betrug 50,0 (SD: 12,3) Jahre, und 56,4 % der Patienten waren Frauen. Der durchschnittliche Charlson Comorbidity Index lag bei 1,5 (SD: 1,8). Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug für die einbezogenen Patienten 6,8 (SD: 3,5) Jahre.

Innerhalb von zehn Jahren nach dem Indexdatum wurde bei 4,2 % der Patienten mit und 1,5 % der Patienten ohne entzündliche ZNS-Erkrankung eine Epilepsie diagnostiziert ($p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für Enzephalitis (3,6 % versus 1,0 %, $p < 0,001$), Meningitis (3,9 % versus 1,3 %, $p = 0,006$) und Hirnabszess (6,2 % versus 3,1 %, $p = 0,012$).

Die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalysen hatten einen positiven und signifikanten Zusammenhang zwischen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und Epilepsie (HR: 3,82, 95% CI: 2,24-6,52).

Diese Ergebnisse wurden in den Untergruppen Geschlecht, Alter und entzündliche ZNS-Erkrankungen bestätigt, wobei die HR von 2,25 bei Patienten im Alter von über 60 Jahren, bis zu 22,23 bei Patienten im Alter von 41-60 Jahren reichen.

4.4. Diskussion

In dieser Studie wird als eine der ersten Studien der Gesamtzusammenhang zwischen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und Epilepsie in Deutschland untersucht. Die retrospektive Kohortenstudie mit mehr als 4200 Patienten zeigte, dass die kumulative 10-Jahres-Inzidenz von Epilepsie bei Patienten mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen signifikant höher war als bei Patienten ohne entzündliche ZNS-Erkrankungen (4,2 % gegenüber 1,5 %). Diese Ergebnisse wurden in den Cox-Regressionsanalysen bestätigt.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen im Einklang mit früheren Studien, die in anderen Ländern durchgeführt wurden (Chuang et al., 2010; Burman et al., 2017; Yao et al., 2019; Bodilsen et al., 2020; Shen et al., 2020; Zelano et al., 2020). So ergab eine schwedische registerbasierte bevölkerungsweite Studie, die über einen Zeitraum von 10 Jahren durchgeführt wurde, dass Hirninfektionen das Epilepsierisiko signifikant erhöhen (bereinigte HR: 3,29) (Zelano et al., 2020). Eine andere Studie aus Dänemark zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen Hirnabszess und Epilepsie (Bodilsen et al., 2020). Im Hinblick auf nicht-infektiöse Erkrankungen des ZNS wurden in einer prospektiven Studie in einem Krankenhaus in China bei 119 Patienten mit Autoimmunenzephalitis festgestellt, dass 69,7% der Stichprobe neu auftretende Anfälle entwickelten und dass 14,3% unkontrollierte Anfallsepisoden oder Anfallsrückfälle nach vorübergehender Remission hatten (Shen et al., 2020). Die vorliegende retrospektive Kohortenstudie aus Deutschland bestätigt nicht nur diese Ergebnisse, sondern zeigt auch, dass die Inzidenz von Epilepsie in den zehn Jahren nach der Diagnose einer entzündlichen ZNS-Erkrankung deutlich zunimmt.

Interessanterweise war der Zusammenhang zwischen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und Epilepsie in allen Geschlechts-, Alters- und Krankheitsuntergruppen signifikant, was die Wichtigkeit der kurz- und langfristigen Prävention von Krampfanfällen und Epilepsie bei allen Patienten mit einer entzündlichen ZNS-Erkrankung unterstreicht.

Ein Grund für das erhöhte Epilepsierisiko bei Patienten mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen könnte eine Störung des Gleichgewichts zwischen Erregung und Hemmung im Gehirn sein. Dadurch wird das Auftreten von Krampfanfällen und Epilepsie begünstigt. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Konzentrationen erregender Aminosäuren wie Glutamat und Aspartat im Liquor bei Personen mit einer diagnostizierten entzündlichen ZNS-Erkrankung besonders hoch sind (Sarchielli et al., 2003; Kashiwagi et al., 2015). Darüber hinaus können entzündliche ZNS-Erkrankungen die Anhäufung von Amyloidproteinen begünstigen, die mit einer neuronalen Übererregbarkeit und Epilepsie in Verbindung gebracht werden (Wozniak et al., 2007; Rogne et al., 2020; Matías-Guiu et al., 2016; Minkeviciene et al., 2009).

Weiterhin kann der Zusammenhang zwischen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und Epilepsie auch durch andere chronische Erkrankungen und ungesunde Verhaltensweisen erklärt werden. Eine Studie mit 50.374 Personen aus dem Vereinigten Königreich zeigte, dass bei Personen mit einer Enzephalitis in der Vorgeschichte eher depressive Störungen diagnostiziert wurden als bei Personen ohne Enzephalitis (Granerod et al., 2017). In einer Multikohortenanalyse von 10.595.709 Patienten im selben Land wurde wiederum geschätzt, dass Depressionen ein Risikofaktor für Epilepsie sind (Josephson et al., 2017). Ein ungesunder Alkoholkonsum war außerdem bei Personen mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen häufiger vorhanden, wobei Alkoholkonsum das Risiko von Krampfanfällen und Epilepsie wiederum erhöht (Granerod et al., 2017; Samokhvalov et al., 2010)

Die Ergebnisse zeigen, dass eine engmaschige und regelmäßige Begleitung von Patienten mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen wichtig ist, um das Auftreten von Epilepsie zu verhindern. Weitere Studien in anderen Ländern konnten die Ergebnisse dieser vorliegenden Studie bestätigen. Es ist wichtig, in Zukunft zusätzliche Daten zu erheben, um ein besseres Verständnis der Einflussfaktoren zu erlangen, die an der Verbindung zwischen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und Epilepsie beteiligt sind.

4.5. Stärken und Limitationen

Als Stärken der durchgeführten Studie sollten die Nachbeobachtungszeit und die Stichprobengröße genannt werden. Allerdings weisen die Ergebnisse auch Limitationen auf.

Erstens wurde der Schweregrad der entzündlichen ZNS-Erkrankungen nicht erfasst, obwohl dieser das Risiko beeinflusst, an einer Epilepsie zu erkranken. Zweitens ist eine Fehldiagnose von Epilepsie relativ häufig, was die Studienergebnisse verfälschen könnte (Oto et al., 2016). Als dritter Punkt kann genannt werden, dass nur Allgemeinarztpraxen in diese Studie einbezogen wurden, nicht jedoch Patienten, die im Krankenhaus oder in spezialisierten Praxen vorstellig wurden, was möglicherweise Einfluss auf die externe Validität der Stichprobe hatte. Viertens waren in der Disease Analyzer Datenbank keine Informationen zum Ursprung von ZNS-Erkrankungen enthalten (z. B. viral, bakteriell oder autoimmun). Außerdem ist es möglich, dass Patienten mit entzündlichen ZNS-Erkrankungen häufiger auf Epilepsie gescreent wurden als Personen ohne entzündliche ZNS-Erkrankungen, was zu einer Verzerrung der Daten geführt haben könnte.

4.6. Schlussfolgerungen

Insgesamt ergab diese Studie einen positiven und signifikanten Zusammenhang zwischen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und der über 10 Jahre kumulativen Inzidenz von Epilepsie bei Personen, die in Allgemeinarztpraxen in Deutschland untersucht wurden. Basierend auf diesen Erkenntnissen sind präventive Interventionen dringend erforderlich, um das Auftreten von Epilepsie bei Menschen mit einer Vorgeschichte von entzündlichen ZNS-Erkrankungen zu reduzieren. Weitere Forschung ist erforderlich, um die Mechanismen besser zu verstehen, die dem Zusammenhang zwischen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und Epilepsie zugrunde liegen.

5. Ausblick

Im Kontext der vorliegenden Artikel ergibt sich als abschließende Zusammenfassung, dass die Epilepsie durch zahlreiche Interaktionen und Wechselwirkungen mit anderen Erkrankungen charakterisiert ist, die weitere wissenschaftliche Untersuchungen erfordern. Trotz der vielfältigen Therapieoptionen erfahren Epilepsiepatienten aufgrund dieser Komorbiditäten oftmals eine signifikante Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität und sind dadurch einem beträchtlichen Leidensdruck ausgesetzt. Durch ein verbessertes Verständnis der Beziehungen zwischen verschiedenen Erkrankungen und Symptomen können Prognosen der Erkrankung sowie die damit verbundenen Auswirkungen auf die Lebensqualität und Lebenserwartung des Patienten bereits in einem frühen Stadium berücksichtigt und optimiert werden. Die Fokussierung auf potenzielle Komorbiditäten ermöglicht zudem eine gezielte Einleitung geeigneter therapeutischer Maßnahmen und präventiver Interventionen. Eine öffentliche Aufklärung über Epilepsie als Krankheit wäre sinnvoll, um einer Stigmatisierung der Betroffenen vorzubeugen.

Die Kategorisierung der Epilepsie als systemische Erkrankung könnte dazu beitragen, eine umfassende Perspektive in den Leitlinien zur Therapie der Epilepsie zu verankern. Die ganzheitliche Betrachtungsweise eröffnet ein breiteres Spektrum an Behandlungsmöglichkeiten und zeitlichen Handlungsspielräumen, wodurch präventive Maßnahmen zur Reduktion von Komorbiditäten sowie die Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten möglich werden. Eine eingehende Aufklärung zu Beginn einer Diagnose und eine engmaschige medizinische Begleitung wären sinnvoll und wünschenswert, sind jedoch nicht immer mit dem medizinischen Alltag und den damit festgesetzten finanziellen Mitteln zu vereinbaren. Weitere Forschung auf diesem Gebiet ist unerlässlich, um eine gezielte und effektive Behandlung der Epilepsie zu ermöglichen.

6. Referenzen

6.1. Literaturverzeichnis

- Andersson K, Ozanne A, Edelvik Tranberg A, Chaplin EJ, Bolin K, Malmgren K, et al. Socioeconomic outcome and access to care in adults with epilepsy in Sweden: A nationwide cohort study. *Seizure* 2020;74:71-6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.001>. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31835058.
- Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997;38(3):353-62. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01128.x>. PMID: 9070599.
- Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res* 2009;85(1):31-45. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.03.003>. Epub 2009 Apr 15. PMID: 19369037; PMCID:PMC2696575.
- Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmaco epidemiological and pharmaco economic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2009 Oct;47(10):617-26. doi: 10.5414/cpp47617. PMID: 19825325.
- Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020;54(Suppl2):185-91. <https://doi.org/10.1159/000503831>.
- Begley CE, Basu R, Reynolds T, Lairson DR, Dubinsky S, Newmark M, et al. Sociodemographic disparities in epilepsy care: Results from the Houston/New York City health care use and outcomes study. *Epilepsia* 2009;50(5):1040-50. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01898.x>. Epub 2008 Nov 17. PMID:19054413.
- Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schønheyder HC, Nielsen H. Stroke incommunity-acquired bacterial meningitis: a Danish population-based study. *Int J Infect Dis* 2014;20:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.005>.
- Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, van de Beek D, Brouwer MC, Nielsen H. Long-term mortality and epilepsy in patients after brain abscess: a nationwide population-based matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2020;71:2825-32. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1153>.

- Bosak M, Kowalik M, Mołek P, Słowik A. Somatic comorbidity in Polish patients with epilepsy. *Pol Arch Intern Med* 2019;129:303–7. <https://doi.org/10.20452/pamw.14794>.
- Burman J, Zelano J. Epilepsy in multiple sclerosis: a nationwide population-based register study. *Neurology* 2017;89:2462–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004740>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epilepsy in adults and access to care—United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(45):909–13. PMID: 23151949.
- Chuang M-J, Chang W-N, Chang H-W, Lin W-C, Tsai N-W, Hsieh M-J, et al. Predictors and long-term outcome of seizures after bacterial brain abscess. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:913–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.195073>.
- Cohen J, Sotoca J, Gandhi S, Yeshokumar AK, Gordon-Lipkin E, Geocadin RG, et al. Autoimmune encephalitis: a costly condition. *Neurology* 2019;92:e964–72. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006990>.
- Das K, Banerjee M, Mondal GP, Devi LG, Singh OP, Mukherjee BB. Evaluation of socioeconomic factors causing discontinuation of epilepsy treatment resulting in seizure recurrence: a study in an urban epilepsy clinic in India. *Seizure* 2007;16(7):601–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.04.008>. Epub 2007 Jun 18 PMID: 17576079.
- Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26(3):394–404. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.033>. PMID: 23465654.
- Elliott JO, Lu B, Shneker B, Charyton C, Layne Moore J. Comorbidity, health screening, and quality of life among persons with a history of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2009 Jan;14(1):125-9. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.10.013. Epub 2008 Nov 20. PMID: 18983943.
- Elwes RD, Marshall J, Beattie A, Newman PK. Epilepsy and employment. A community based survey in an area of high unemployment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(3):200–3. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.3.200>. PMID: 2030345; PMCID: PMC1014384.
- Fang F, Wirdefeldt K, Jacks A, Kamel F, Ye W, Chen H. CNS infections, sepsis and risk of Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 2012;41:1042–9. <https://doi.org/10.1093/ije/dys052>.

- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14. PMID: 24730690.
- Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia* 2012;53:1282–93. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03528.x>.
- Granerod J, Davies NWS, Ramanuj PP, Easton A, Brown DWG, Thomas SL. Increased rates of sequelae post-encephalitis in individuals attending primary care practices in the United Kingdom: a population-based retrospective cohort study. *J Neurol* 2017;264:407–15. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8316-8>.
- Hamed SA. The effect of antiepileptic drugs on the kidney function and structure. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10(9):993–1006. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1353418>.
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006;59(1):35-41. <https://doi.org/10.1002/ana.v59:110>. PMID: 16217743.
- Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Ann Neurol* 2012;72:184–91. <https://doi.org/10.1002/ana.v72.210>. PMID: 22660102.
- Hodgson A, Smith T, Gagneux S, Akumah I, Adjuik M, Pluschke G, et al. Survival and sequelae of meningococcal meningitis in Ghana. *Int J Epidemiol* 2001;30:1440–6. <https://doi.org/10.1093/ije/30.6.1440>.
- Holtkamp, M., van Kampen, N. Lebensqualität und Epilepsie. *Z. Epileptol.* 28, 101 (2015). <https://doi.org/10.1007/s10309-015-0420-8>
- Jacob L, Bohlken J, Schmitz B, Kostev K. Incidence of epilepsy and associated factors in elderly patients in Germany. *Epilepsy Behav* 2019;90:107–11. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.035>. Epub 2018 Dec 4 PMID:30529258.
- Jacob L, Schmitz B, Bohlken J, Kostev K. Trends in valproate use in patients in Germany between 2009 and 2017. *Epilepsy Behav.* 2019;92:26–30. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.002>.

- Jacoby A. epilepsy, and quality of life. *Epilepsy Behav* 2002;3(6):1020.
[https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(02\)00545-0](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(02)00545-0).
- Jahromi SR, Togha M, Fesharaki SH, Najafi M, Moghadam NB, Kheradmand JA, et al. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure* 2011;20(4):343–6.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.12.011>.
- Josephson CB, Lowerison M, Vallerand I, Sajobi TT, Patten S, Jette N, et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol* 2017;74:533–9.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5042>.
- Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013;127:427–30.
<https://doi.org/10.1111/ane.12070>.
- Kashiwagi Y, Kawashima H, Suzuki S, Nishimata S, Takekuma K, Hoshika A. Marked elevation of excitatory amino acids in cerebrospinal fluid obtained from patients with rotavirus-associated encephalopathy. *J Clin Lab Anal* 2015;29:328–33.
<https://doi.org/10.1002/jcla.21774>.
- Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15:106–15.
- Kiyani M, Liu B, Charalambous LT, Adil SM, Hodges SE, Yang S, et al. The longitudinal health economic impact of viral encephalitis in the United States. *J Med Microbiol* 2020;69:270–9.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.001153>.
- Kobau R, Zahran H, Thurman DJ, Zack MM, Henry TR, Schachter SC, et al. Epilepsy surveillance among adults—19 States, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2005. *MMWR Surveill Summ* 2008;57(6):1–20.
PMID:18685554.
- Lacerda G. Treating seizures in renal and hepatic failure. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008;14:46–50.
<https://doi.org/10.1590/S1676-26492008000600008>.
- Matías-Guiu JA, Oreja-Guevara C, Cabrera-Martín MN, Moreno-Ramos T, Carreras JL, Matías-Guiu J. Amyloid proteins and their role in multiple sclerosis. Considerations in the use of amyloid-PET imaging. *Front Neurol* 2016;7.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00053>.
- Minkeviciene R, Rheims S, Dobszay MB, Zilberter M, Hartikainen J, Fülöp L, et al. Amyloid β -induced neuronal hyper excitability triggers progressive

- epilepsy. *JNeurosci* 2009;29:3453–62. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5215-08.2009>.
- Mula M, Cock HR. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol* 2015;22:24–30.
- Nass RD, Elger CE, Surges R. Kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen bei Epilepsie. *Z Epileptol* 2018;31:48–57. <https://doi.org/10.1007/s10309-017-0146-x>.
- von Oertzen TJ. Komorbidität Depression bei Epilepsie. *Z Epileptol* 2018;31:28–33. <https://doi.org/10.1007/s10309-017-0149-7>.
- Oto MM. The misdiagnosis of epilepsy: appraising risks and managing uncertainty. *Seizure* 2017;44:143–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.029>.
- Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, et al. Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia* 2011;52:308–15. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02927.x>.
- Pickrell WO, Lacey AS, Bodger OG, Demmler JC, Thomas RH, Lyons RA, Smith PE, Rees MI, Kerr MP. Epilepsy and deprivation, a data linkage study. *Epilepsia*. 2015 Apr;56(4):585-91. doi: 10.1111/epi.12942. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25873180.
- Rathmann W, Bongaerts B, Carius HJ, Kruppert S, Kostev K. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56(10):459–66. <https://doi.org/10.5414/CP203320>. PMID: 30168417.
- Rogne AG, Müller EG, Udnaes E, Sigurdardottir S, Raudeberg R, Connelly JP, et al. b-Amyloid may accumulate in the human brain after focal bacterial infection: an 18 F-flute metamol positron emission tomography study. *Eur J Neurol* 2020. <https://doi.org/10.1111/ene.14622>.
- Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010;51:1177–84. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02426.x>.
- Samsonsen C, Sand T, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. The impact of sleep loss on the facilitation of seizures: a prospective case-crossover study. *Epilepsy Res* 2016;127:260–6. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2016.09.014>.

- Sarchielli P, Greco L, Floridi A, Floridi A, Gallai V. Excitatory amino acids and multiple sclerosis: evidence from cerebrospinal fluid. *Arch Neurol*2003;60:1082–8.<https://doi.org/10.1001/archneur.60.8.1082>.
- Schmitz B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia*2005;46:45–9.<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.463009.x>.
- Shen C-H, Fang G-L, Yang F, Cai M-T, Zheng Y, Fang W, et al. Seizures and risk of epilepsy in anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-GABABR encephalitis. *Ann ClinTransl Neurol* 2020;7:1392–9.<https://doi.org/10.1002/acn3.51137>.
- Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5.<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022426>.
- Thielscher C, Thielscher S, Kostev K. The risk of developing depression when suffering from neurological diseases. *GMS Ger Med Sci* 2013;11:Doc02.<https://doi.org/10.3205/000170>. URN: urn:nbn:de:0183-0001706.
- Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019;393(10172):689–701.[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0). Epub2019 Jan 24 PMID: 30686584.
- Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med*. 2009 Jul-Aug;7(4):357-63. doi: 10.1370/afm.983. PMID: 19597174; PMCID: PMC2713155.
- Weatherburn CJ, Heath CA, Mercer SW, Guthrie B. Physical and mental health comorbidities of epilepsy: Population-based cross-sectional analysis of 1.5million people in Scotland. *Seizure* 2017;45:125–31.<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.013>. Epub 2016 Nov 23. PMID: 28024199.
- Wozniak MA, Itzhaki RF, Shipley SJ, Dobson CB. Herpes simplex virus infection causes cellular beta-amyloid accumulation and secretase up regulation.*Neurosci Lett* 2007;429:95–100.<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.077>.
- Yang Y, Yang M, Shi Q, Wang T, Jiang M. Risk factors for depression in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2020;106:<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107030>. Epub 2020 Apr 2 PMID: 32248060107030.

Yao L, Yue W, Xunyi W, Jianhong W, Guoxing Z, Zhen H. Clinical features and long-term outcomes of seizures associated with autoimmune encephalitis: a follow-up study in East China. *J Clin Neurosci* 2019;68:73–9.<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.07.049>.

Zelano J, Westman G. Epilepsy after brain infection in adults: a register-based population-wide study. *Neurology* 2020;95:e3213–20.<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010954>.

6.2. Abkürzungsverzeichnis

ATC	Anatomical Therapeutical Chemical
ATC: N03	Antiepileptika
CI	Konfidenzintervall
EPhMRA	European Pharmaceutical Market Research Association
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
HR	Hazard Ratio
IQVIA	US-amerikanisches Unternehmen für Analytik, Technologielösungen und klinische Auftragsforschung
OR	Odds Ratio
SD	Standardabweichung
SAS	Statistical Analysis System
SES	Socioeconomic Status
ZNS	Zentrales Nervensystem
ICD- 10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Version 2023
ICD-10: G40	Epilepsie
ICD-10: G41	Status epilepticus
ICD-10: G00-G09	Entzündliche Krankheiten des Zentralnervensystems
ICD-10: A83-A89	Virusinfektionen des Zentralnervensystems
ICD-10: C00-C99	Krebs
ICD-10: D10-D36	gutartige Neubildungen
ICD-10: D50-D64	Anämien
ICD-10: E00-E07	Schilddrüsenerkrankungen
ICD-10: E10-E14	Diabetes mellitus
ICD-10: E40-E64	Ernährungsmängel
ICD-10: E66	Adipositas
ICD-10: E78	Störungen des Lipoproteinstoffwechsels

ICD-10: E79	Störungen des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels
ICD-10: G20 G26	extrapyramidale Bewegungsstörungen
ICD-10: G47	Schlafstörungen
ICD-10: I10	Bluthochdruck
ICD-10: I20-25	ischämische Herzkrankheiten
ICD-10: I46-I49	Herzrhythmusstörungen
ICD-10: I50	Herzinsuffizienz
ICD-10: I60 I69	zerebrovaskuläre Erkrankungen
ICD-10: I80-I89	Erkrankungen der Venen, Lymphgefäße und Lymphknoten
ICD-10: J40- J47	chronische Erkrankungen der unteren Atemwege
ICD-10: K20-K31	Erkrankungen der Speiseröhre, des Magens und des Zwölffingerdarms
ICD-10: K70-K77	Erkrankungen der Leber
ICD-10: L20-L30	Dermatitis und Ekzeme
ICD-10: M00-M25	Arthropathien
ICD-10: M40-M54	Dorsopathien
ICD-10: M60-M79	Weichteilerkrankungen
ICD-10: M80-M94	Osteopathien und Chondropathien
ICD-10: N17-N19	Nierenversagen
ICD-10: N20-N39	andere Erkrankungen der Nieren und der Harnwege
ICD-10: S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12	Frakturen
ICD-10: F01, F03, G30	Demenz
ICD-10: F32, F33	Depressionen
ICD-10: F41	Angststörungen
ICD-10: F43	Reaktionen auf schweren Stress und Anpassungsstörungen
ICD-10: F45	somatoforme Störungen
ICD-10: F70-F79	geistige Retardierung

7. Kurzfassung

7.1. Zusammenfassung

Das Ziel der Dissertation war es, ein besseres Verständnis über die Interaktion von Epilepsie mit anderen Komorbiditäten zu erlangen. Die Arbeit basiert auf zwei Artikeln, welche in PubMed-gelisteten Journals veröffentlicht wurden. Die Datengrundlage beider Artikel bildete die IQVIA Disease Analyzer Datenbank.

Artikel 1:

Im ersten Artikel wurde die Prävalenz von physischen und psychischen Komorbiditäten bei Patienten mit Epilepsie in Deutschland untersucht. Der Artikel wurde im *Epilepsy & Behavior* am 23. Februar 2021 publiziert.

Die retrospektive Kohortenstudie umfasste erwachsene Personen mit einer Epilepsiediagnose zwischen Januar 2018 und Dezember 2018 (Indexdatum). Patienten mit Epilepsie wurden 1:1 mit Patienten ohne Epilepsie nach Alter, Geschlecht und Arzt gematcht. Zu den Studienergebnissen gehörten die Zusammenhänge zwischen Epilepsie und verschiedenen körperlichen und psychischen Störungen, die innerhalb von 365 Tagen nach dem Indexdatum dokumentiert wurden, sowie Multimorbidität, definiert als mindestens zwei, drei, vier und fünf verschiedene Diagnosen. In der vorliegenden Studie wurden multivariate logistische Regressionsmodelle verwendet, bei denen alle Erkrankungen der Studie als abhängige Variablen und Epilepsie als Einflussvariable verwendet wurden.

Nach einem 1:1-Matching umfasste die vorliegende Studie 7942 Patienten mit und 7942 Patienten ohne Epilepsie (Durchschnittsalter: 58,0 Jahre; 49,7 % weiblich). Epilepsie war signifikant positiv mit neun Erkrankungen assoziiert, wobei die stärksten Assoziationen mit geistiger Retardierung (Odds Ratio (OR): 21,11 (95% Konfidenzintervalle (CI): 12,52-35,59)), zerebrovaskulären Erkrankungen (OR: 3,14 (95% CI: 2,80-3,55)) und Demenz (OR: 1,72 (95% CI: 1,47-2,01)) bestanden. Epilepsie war mit einem signifikant erhöhten Risiko für Multimorbidität verbunden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Personen mit Epilepsie eine erhöhte Prävalenz von Komorbiditäten aufweisen, die mit dem Alter zunehmen. In diesem Bereich sollten weitere Forschungsarbeiten auch zur Ätiologie der Komorbiditäten durchgeführt werden.

Artikel 2:

Der zweite Artikel fokussierte sich auf den Zusammenhang zwischen entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) und dem Auftreten von Epilepsie. Der Artikel wurde am 09. März 2021 im *Epilepsy & Behavior* veröffentlicht.

In der retrospektiven Kohortenstudie wurden erwachsene Personen ab dem Alter von 18 Jahren eingeschlossen, die zwischen 2005 und 2015 (Indexdatum) in einer von 1229 Allgemeinarztpraxen in Deutschland die Erstdiagnose einer entzündlichen ZNS-Erkrankung (d. h. Enzephalitis, Meningitis oder Hirnabszess) erhalten hatten. Patienten ohne entzündliche ZNS-Erkrankung wurden mit Patienten mit entzündlicher ZNS-Erkrankung nach Geschlecht, Alter, Nachbeobachtungszeit nach dem Indexdatum, Charlson Comorbidity Index und Praxis gematcht (1:1). Das Indexdatum für Patienten ohne entzündliche ZNS-Erkrankung war ein zufällig ausgewähltes Besuchsdatum zwischen 2005 und 2015. Kaplan-Meier-Kurven und Cox-Regressionsanalysen wurden verwendet, um den Zusammenhang zwischen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und dem Auftreten von Epilepsie zu bewerten.

Die Studie umfasste 2126 Patienten mit und 2126 Patienten ohne entzündliche ZNS-Erkrankung (56,4% Frauen; mittleres [SD] Alter 50,0 [12,3] Jahre). Innerhalb von zehn Jahren nach dem Indexdatum wurde bei 4,2% der Patienten mit und bei 1,5% der Patienten ohne entzündliche ZNS-Erkrankung eine Epilepsie diagnostiziert ($p < 0,001$). Dieser Befund wurde durch die Cox-Regressionsanalyse bestätigt, und es ergab sich ein positiver und signifikanter Zusammenhang zwischen entzündlichen ZNS-Erkrankungen und Epilepsie (HR: 3,82, 95% CI: 2,24-6,52).

Auf Grundlage dieser Ergebnisse sind präventive Maßnahmen dringend geboten, um die Häufigkeit von Epilepsie bei Personen mit einer entzündlichen ZNS-Erkrankung in der Vorgeschichte zu verringern.

7.2. Abstract

The goal of the dissertation was to gain a better understanding of the interaction of epilepsy with other comorbidities. The work is based on two articles published in PubMed-listed journals. The IQVIA Disease Analyzer database formed the data basis for both articles.

Article 1:

The first article analyzed the prevalence of physical and psychological comorbidities in patients with epilepsy in Germany in order to better understand the complex clinical picture and its consequences. The article was published in *Epilepsy & Behavior* on February 23, 2021.

This retrospective cohort study included adult individuals with a diagnosis of epilepsy between January 2018 and December 2018 (index date). Patients with epilepsy were matched 1:1 with patients without epilepsy by age, sex, and physician. The study outcomes included the associations between epilepsy and different physical and mental disorders documented within 365 days after the index date as well as multimorbidity defined as at least two, three, four, and five different diagnoses. The present study used multivariate logistic regression models with all study disorders as dependent variables and epilepsy as an impact variable.

After 1:1 matching, the present study included 7942 patients with and 7942 patients without epilepsy (mean age: 58.0 years; 49.7% female). Epilepsy was significantly positively associated with nine disorders, and the strongest associations were with mental retardation (Odds Ratio (OR): 21.11 (95% Confidence Intervals (CI): 12.52–35.59)), cerebrovascular diseases (OR: 3.14 (95% CI: 2.80–3.55)), and dementia (OR: 1.72 (95% CI: 1.47–2.01)). Epilepsy was associated with significantly increased odds of multimorbidity.

In summary, individuals with epilepsy have an increased prevalence of comorbidities that increase with age. Further research should be undertaken in this area, including the etiology of comorbidities.

Article 2:

The goal of the second article was to analyze the association between inflammatory central nervous system (CNS) diseases and the incidence of epilepsy in patients followed up for up to 10 years in Germany. This article was published in *Epilepsy & Behavior* on March 09, 2021.

This retrospective cohort study included adults aged > 18 years who had an initial diagnosis of inflammatory CNS disease (i.e. encephalitis, meningitis or brain abscess) in one of 1229 general practices in Germany between 2005 and 2015 (index date). Patients without inflammatory CNS disease were matched (1:1) to those with inflammatory CNS disease by sex, age, follow-up time after index date, Charlson Comorbidity Index, and practice. The index date for patients without inflammatory CNS disease was a randomly selected visit date between 2005 and 2015. Kaplan–Meier curves and Cox regression analyses were used to assess the association between inflammatory CNS diseases and the incidence of epilepsy.

This study included 2126 individuals with and 2126 patients without inflammatory CNS disease (56.4% women; mean [SD] age 50.0 [12.3] years). Within ten years of the index date, 4.2% of patients with and 1.5% of patients without inflammatory CNS disease had been diagnosed with epilepsy ($p < 0.001$). This finding was corroborated in the Cox regression analysis, and there was a positive and significant association between inflammatory CNS diseases and epilepsy (HR: 3.82, 95% CI: 2.24–6.52).

Based on these results, preventive interventions are urgently warranted to reduce the incidence of epilepsy in individuals with a history of inflammatory CNS disease.

8. Anhang

8.1. Lebenslauf

8.2. Verzeichnis der akademischen Lehrer:innen

Meine akademischen Lehrer:innen in Marburg waren

Im vorklinischen Studienabschnitt:

Prof. Dr. Sergei Baranovski
Prof. Dr. Basler
PD Dr. Christian Bauer
Dr. Bertoune
PD Dr. Michael Bette
Prof. Dr. Alexander Brehm
Prof. Dr. Sven Bogdan
Dr. Gabriel A. Bonaterra
Prof. Dr. Yalcin Cetin
Dr. Dr. Jürgen Daut
Prof. Dr. Niels Decher
Prof. Dr. Adriana del Rey
Dr. Markus Eickmann
Dr. Beate Feuser
Dr. Kornelia Grundmann
Dr. rer. med. Olaf Hildebrandt
Prof. Dr. Roland Lill
Dr. Mey
Dr. Wiebke Milani
Prof. Dr. Rolf Müller
Prof. Dr. Bernhard Neumüller
Prof. Dr. Johannes Oberwinkler
Prof. Dr. Oliver
PD Dr. Regina Preisig-Müller
PD Dr. Jens-Peter Reese
Dr. Birgit Rost
Prof. Dr. Klaus-Heinrich Röhm
Prof. Dr. Rust

Prof. Dr. rer. nat. Harald Schütz
PD Dr. Dr. Patrick Schwarz
Dr. Gerhard Schratt
Prof. Dr. med. Guido Seitz
Prof. Dr. Kati Thieme
Prof. Dr. Eberhard Weihe
Prof. Dr. Johannes Wertenbruch
PD Dr. Reiner Westermann
Dr. Christian Wrocklage

Im klinischen Studienabschnitt:

Prof. Dr. Karel Kostev
Dr. rer. nat. Andrea Arenz
Dr. med. Sandra Barth
Prof. Dr. med. Detlef Bartsch
PD Dr. Christian Bauer
Prof. Dr. med. Erika Baum
Dr. med. Stephan Baumann
Prof. Dr. med. Annette Becker
Prof. Dr. med. Katja Becker
Dr. med. Michael Bender
Dr. H. Krämer-Best
Prof. Dr. Siegfried Bien
Prof. Dr. med. Christopher Bliemel
Prof. Dr. Andreas Burchert
Prof. Dr. Frank Czubayko
Dr. med. Werner de Cruppé
Dr. med. Dimitar Divchev
Prof. Dr. med. Donner-Banzhoff

Dr. med. Volker Duda	Dr. med. Ulrich Lüsebrink
Prof. Dr. med. Volker Fendrich	Prof. Dr. med. Andreas H. Mahnken
Dr. rer. nat. Barbara Fritz	Prof. Dr. med. Rolf Felix Maier
Dipl.-Orth. Petra Fuchs	Prof. Dr. Andrea Maisner
Prof. Dr. med. Fuchs-Winkelmann	Prof. Dr. Susanne Maurer
Dr. Thomas Gebhardt	Dr. med. Meisgeier-Moosdorf
Dr. med. Josef Geks	Dr. med. Stefan Menzler
Prof. Dr. med. Max Geraedts	Prof. Dr. Roland Moll
Prof. Dr. Christian Görg	Dr. Alice Morin
Prof. Dr. Thomas M. Gress	Prof. Dr. Rolf Müller
Dr. med. Timm Greulich	Prof. Dr. Reinier Mutters
Prof. Dr. med. Wolfram Grimm	Prof. Dr. med. Andreas Neubauer
Prof. Dr. med. Karl-Heinz Grzeschik	Prof. Dr. med. Christopher Nrisikoky
Prof. Dr. Michael Hertl	Dr. med. Ludwig Oberkircher
Dr. med. Jörg Hoffmann	Prof. Dr. Dr. Wolfgang Oertel
Prof. Dr. Stefan G. Hofmann	Dr. Egbert Opitz
Dr. med. Angelique Holland	Prof. Dr. Axel Pagenstecher
Prof. Dr. Katharina Holzer	Prof. Dr. med. Mariana Parahuleva
Prof. Dr. med. Joachim Hoyer	Prof. Dr. Christian-Dominik Peterlein
Prof. Dr. rer. nat. Andreas Jansen	Prof. Dr. med. Wolfgang Pfützner
Dr. med. Andreas Jerrentrup	Dr. Irene Portig
Dr. med. Dennis Josephs	Dr. med. Steffen Tonio Pöttgen
Prof. Dr. Christoph Kampmann	Prof. Timothy David Plant
Dr. Dr. Peter Herbert Kann	Dr. med. Annette Ramaswamy
Dr. med. Ursula Keber	Prof. Dr. med. Ardawan J. Rastan
Prof. Dr. med. Andreas Kirschbaum	Dr. med. Kirsten Renke
Dr. med. Andreas Klemmer	Prof. Dr. Harald Renz
Prof. Dr. K. J. Klose	Dr. med. Annette Richter
Prof. Dr. Michael Knipper	Dr. med. Jorge Riera Knorrenschild
Prof. Dr. Rembert Koczulla	Prof. Dr. med. Steffen Ruchholtz
Prof. Dr. med. Ulrich Koehler	Prof. Dr. Rüsck
PD Dr. Nicola König	Prof. Dr. Jürgen Schäfer
Prof. Dr. med. Maritta Kühnert	Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer
Prof. Dr. med. Michael Lohoff	Prof. Dr. med. Bernd Schmeck

Dr. rer. nat. Lothar Schmidt
Dr. med. Michael Schneider
Dr. med. Ulrich Schu
Prof. Dr. med. Guido Seitz
Prof. Dr. med. Walter Sekundo
Dr. med. Selim Sevinc
Dr. med. Frank Sommer
Prof. Dr. med. Boris A. Stuck
Dr. Werner Strik
Prof. Dr. Björn Tackenberg
Dr. med. Andreas Thum
Prof. Dr. med. Lars Timmermann
Prof. Dr. Claus Vogelmeier

Prof. Dr. med. Sebastian Vogt
Prof. Dr. med. Uwe Wagner
Prof. Dr. Christoph U. Werner
Dr. med. Thomas Wiesmann
Dr. T. Wissniowski
Dr. Ilka Wittig
Prof. Dr. Thomas Worzfeld
Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf
Dr. med. Zavorotnyy
Prof. Dr. med. Volker Ziller
Dr. Kerstin Zimmer
Dr. med. Ewgeni Ziring
Dr. med. Lutz Zwioerek

8.3. Danksagung

8.4. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Physical and mental health comorbidities of patients with epilepsy in Germany - A retrospective cohort study“ in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Uwe Wagner und mit Unterstützung von Herrn Prof. Dr. Karel Kostev, ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ich versichere, dass ich sämtliche wörtlichen oder sinngemäßen Übernahmen und Zitate kenntlich gemacht habe.

Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Die vorliegenden Arbeiten wurden in folgenden Publikationsorganen veröffentlicht:

“Uepping P, Hamer H, Scholten J, Kostev K. Physical and mental health comorbidities of patients with epilepsy in Germany - A retrospective cohort study. Elsevier: Epilepsy Behavior 2021 Apr;117:107857. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107857“ und

“Jacob L, Koyanagi A, Haro JM, Konrad M, Uepping P, Kostev K. Association between inflammatory central nervous system diseases and epilepsy: A retrospective cohort study of 4252 patients in Germany. Epilepsy Behav. 2021 Apr;117:107879. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107879. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33711682.”

Ort, Datum, Unterschrift Doktorandin


Heiden, 26.03.2023



„Die Hinweise zur Erkennung von Plagiaten habe ich zur Kenntnis genommen.“*2

Ort, Datum, Unterschrift Referent

Nidderau, 26.03.2023



8.5. Eingeschlossene Publikationen

Artikel 1

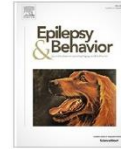
Epilepsy & Behavior 117 (2021) 107857



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebbeh



Physical and mental health comorbidities of patients with epilepsy in Germany – A retrospective cohort study



Peter Uepping^a, Hajo Hamer^b, Jerome Scholten^a, Karel Kostev^{a,c,*}

^a University Hospital of Marburg, Marburg, Germany

^b Department of Neurology, Epilepsy Center, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

^c Epidemiologie, IQVIA, Frankfurt am Main, Germany

ARTICLE INFO

Article history:
Received 27 January 2021
Revised 8 February 2021
Accepted 8 February 2021

Keywords:
Epilepsy
Comorbidity
Multimorbidity
Cohort study

ABSTRACT

Aims: The aim of this study was to estimate the prevalence of physical and psychological comorbidities in patients with epilepsy in Germany in order to better understand the complex clinical picture and its consequences.

Methods: This retrospective cohort study included adult individuals with a diagnosis of epilepsy between January 2018 and December 2018 (index date). Patients with epilepsy were matched 1:1 with patients without epilepsy by age, sex, and physician. The study outcomes included the associations between epilepsy and different physical and mental disorders documented within 365 days after the index date as well as multimorbidity defined as at least two, three, four, and five different diagnoses. The present study used multivariate logistic regression models with all study disorders as dependent variables and epilepsy as an impact variable.

Results: After 1:1 matching, the present study included 7942 patients with and 7942 patients without epilepsy (mean age: 58.0 years; 49.7% female). Epilepsy was significantly positively associated with nine disorders, and the strongest associations were with mental retardation (Odds Ratio (OR): 21.11 (95% Confidence Intervals (CI): 12.52–35.59)), cerebrovascular diseases (OR: 3.14 (95% CI: 2.80–3.55)), and dementia (OR: 1.72 (95% CI: 1.47–2.01)). Epilepsy was associated with significantly increased odds of multimorbidity.

Conclusion: In summary, individuals with epilepsy have an increased prevalence of comorbidities that increase with age. Further research should be undertaken in this area, including the etiology of comorbidities.

© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases, affecting over 70 million people worldwide [1]. The prevalence of the condition varies from country to country and correlates with risk and etiological factors, as well as the economic stability of the region [2]. A systematic population-based meta-analysis of epilepsy showed a lifetime prevalence of 7.60 per 1000 people [3]. Persistent vulnerability to epileptic seizures leads to increased morbidity and mortality [4]. Various studies have shown that certain diseases occur significantly more frequently in patients with epilepsy than in the general population [5]. The most common somatic comorbidities are cardiovascular disease, migraine, and chronic lower respiratory diseases [6]. Psychosocial

disorders such as depression and anxiety also lead to a reduced quality of life and premature mortality [7,8].

A study of the Scottish population showed that two-thirds of people with epilepsy had one or more comorbid diseases. Of these subjects, 20% were confirmed as having four or more comorbidities [9]. Meanwhile, a data analysis of the Polish population showed that 34% of patients with epilepsy had at least one other somatic disease [10]. In a study of the German population, in which depression was analyzed, increased rates of depression were documented in patients with epilepsy, revealing that 21% of the male and 27% of the female patients were depressed five years after diagnosis of epilepsy [11]. Moreover, epilepsy is responsible for a significant economic burden in Germany [12]. Studies on comorbidities in patients with epilepsy are highly relevant and have already been conducted in several countries [13], but no large population-wide studies have yet been published in Germany.

Therefore, the aim of this study was to estimate the prevalence of physical and psychological comorbidities in patients with

* Corresponding author at: Epidemiologie, IQVIA, Unterschweinstiege 2-14, 60549 Frankfurt am Main, Germany.

E-mail address: karel.kostev@iqvia.com (K. Kostev).

<https://doi.org/10.1016/j.yebbeh.2021.107857>
1525-5050/© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

epilepsy in Germany in order to better understand the complex clinical picture and its consequences.

2. Methods

2.1. Database

This study was based on data from the Disease Analyzer database (IQVIA), which compiles drug prescriptions, diagnoses, and basic medical and demographic data obtained directly and in anonymous format from computer systems used in the practices of general practitioners and specialists [14]. The database covers approximately 3% of all outpatient practices in Germany. Diagnoses (according to the International Classification of Diseases, 10th revision [ICD-10]), prescriptions (according to the Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] classification system), and the quality of reported data are monitored by IQVIA. In Germany, the sampling methods used to select physicians' practices are appropriate for obtaining a representative database of general and specialized practices [14]. German law allows the use of anonymous electronic medical records for research purposes under certain conditions. According to this legislation, it is not necessary to obtain approval from a medical ethics committee for this type of observational study that contains no directly identifiable data.

2.2. Study population

This retrospective cohort study included individuals aged 18 years or older who had a documented diagnosis of epilepsy

(ICD-10: G40) between January 2018 and December 2018. The first epilepsy diagnosis documentation in 2018 was considered the index date. Only patients with a follow-up time of less than 365 days after the index date were included. Patients with epilepsy were matched 1:1 with patients without epilepsy by age, sex, and physician. The index date for the individuals without epilepsy was the first visit to the physician between January 2015 and December 2018. These individuals were also only included if they had a follow-up time of less than 365 days after the index date (Fig. 1).

2.3. Study outcomes and covariates

The study outcomes were the associations between epilepsy and different physical and mental disorders documented within 365 days after the index date, as well multimorbidity, defined as at least two, three, four, and five different diagnoses (including epilepsy in the cohort with epilepsy). All disorders or diagnosis classes which occurred in at least 3% percent of the study patients were included. These disorders were: cancer (C00–C99), benign neoplasms (D10–D36), anemias (D50–D64), thyroid gland disorders (E00–E07), diabetes mellitus (E10–E14), nutritional deficiencies (E40–E64), obesity (E66), disorders of lipoprotein metabolism (E78), disorders of purine and pyrimidine metabolism (E79), extrapyramidal and movement disorders (G20–G26), sleep disorders (G47), hypertension (I10), ischemic heart diseases (I20–I25), cardiac arrhythmias (I46–I49), heart failure (I50), cerebrovascular diseases (I60–I69), diseases of veins, lymphatic vessels, and lymph nodes (I80–I89) chronic lower respiratory diseases (J40–J47), diseases of esophagus, stomach, and duodenum (K20–K31), diseases

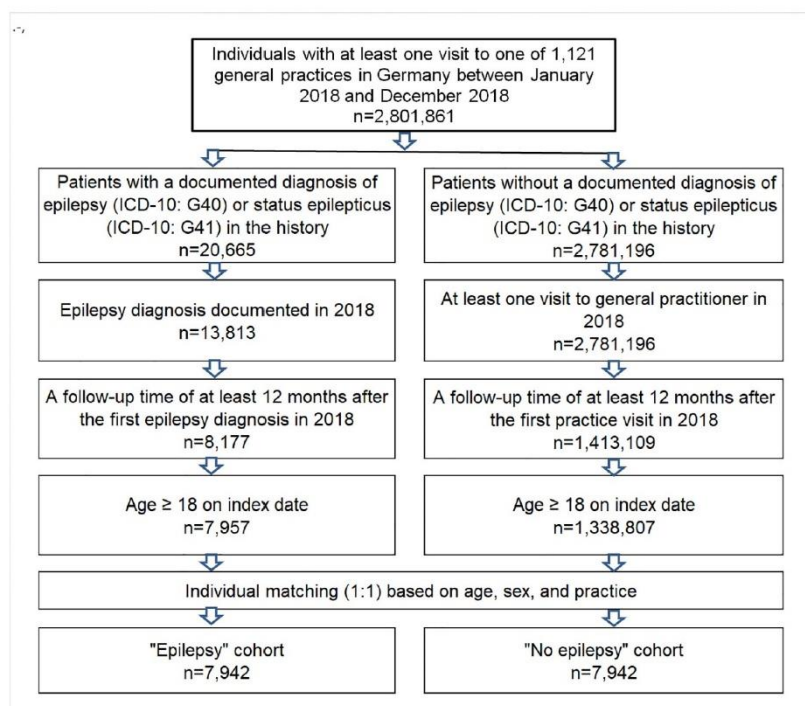


Fig. 1. Selection of study patients.

of liver (K70–K77), dermatitis and eczema (L20–L30), arthropathies (M00–M25), dorsopathies (M40–M54), soft tissue disorders (M60–M79) osteopathies and chondropathies (M80–M94), renal failure (N17–N19), other diseases of kidney and urinary system (N20–N39), fractures (S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12), dementia (F01–F03, G30), depression (F32, F33), anxiety disorder (F41), reaction to severe stress, and adjustment disorders (F43), somatoform disorders (F45), mental retardation (F70–F79).

2.4. Statistical analyses

The prevalence of different disorders was calculated for individuals with and without epilepsy. The study used multivariate logistic regression models with all study disorders as dependent variables and epilepsy as the impact variable. In each model, the effect of epilepsy on the defined disorder was adjusted for all other study disorders. Bonferroni correction was used to counteract the problem of multiple comparisons. With 35 variables (disorders) in the regression model, *p*-values < 0.001 (calculated as 0.05/35) were considered statistically significant.

The prevalence of multimorbidity was calculated for all patients and also separately for three age groups (18–40, 41–60, >60). To estimate the association between epilepsy and multimorbidity, univariate logistic regression models were fitted with the presence of at least two, at least three, at least four, and at least five disorders as dependent variables and epilepsy as an independent variable. *P*-values < 0.05 were considered statistically significant. Analyses were carried out using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, USA).

3. Results

3.1. Basic characteristics of the study sample

After 1:1 matching, the present study included 7942 patients with and 7942 patients without epilepsy. The basic characteristics of the study patients are listed in Table 1. The mean age [SD] was 58.0 [9.1] years; 20.9% were aged 18–40, 32.4% 41–60, and 46.8% >60 years old; 49.7% were female.

3.2. Association of epilepsy with pre-defined physical and mental disorders

The prevalence of pre-defined chronic disorders is shown in Table 2. Most of these disorders occurred more frequently in the cohort with epilepsy than in the cohort without epilepsy. Epilepsy was significantly positively associated with nine disorders: mental retardation (3.6% vs. 0.2%; Odds Ratio (OR): 21.11 (95% Confidence Intervals (CI): 12.52–35.59)), cerebrovascular diseases (16.8% vs.

5.4%, OR: 3.14 (95% CI: 2.80–3.55)), dementia (8.2% vs. 3.5%, OR: 1.72 (95% CI: 1.47–2.01)), depression (14.5% vs. 9.2%, OR: 1.45 (95% CI: 1.31–1.62)), extrapyramidal and movement disorders (4.3% vs. 1.8%, OR: 1.79 (95% CI: 1.46–2.21)), fractures (7.8% vs. 4.5%, OR: 1.53 (95% CI: 1.33–1.77)), anemias (8.9% vs. 5.3%, OR: 1.28 (95% CI: 1.12–1.47)), diseases of kidney and urinary system (15.3% vs. 10.2%, OR: 1.21 (95% CI: 1.10–1.35)), and diseases of esophagus, stomach, and duodenum (19.7% vs. 15.1%, OR: 1.20 (95% CI: 1.10–1.31)) (Table 2)

3.3. Association of epilepsy with multimorbidity

At least two disorders were documented in 88.2% of the cohort with epilepsy and 67.3% of the cohort without epilepsy, at least three in 73.6% vs. 49.5%, at least four in 59.2% vs. 36.0%, and at least five in 46.9% vs. 25.2%. The prevalence of multimorbidity was higher in the cohort with epilepsy than in the cohort without epilepsy, in each of three age groups (Fig. 2). Epilepsy was associated with significantly increased odds of multimorbidity (OR: 3.65 (95% CI: 3.36–3.96) for ≥2 disorders, OR: 2.84 (95% CI: 2.66–3.03) for ≥3 disorders, OR: 2.57 (95% CI: 2.41–2.74) for ≥3 disorders, and OR: 2.62 (95% CI: 2.45–2.80) for ≥4 disorders (Fig. 2).

4. Discussion

The aim of the present retrospective cohort study was to investigate the prevalence of comorbidities in people with epilepsy in Germany. This is the first study in a German population to look in detail at somatic and psychosocial comorbidities in people with epilepsy. To this end, patients with diagnosed epilepsy were compared with a cohort without epilepsy. In general, it can be concluded that persons with epilepsy more frequently have comorbidities. The results of our study indicated that epilepsy was significantly associated with dementia; fractures; anemia; mental retardation; cerebrovascular disease and extrapyramidal and movement disorders; esophageal, gastric, and duodenal disease; renal and urinary system disease; and depression. The number of patients with multimorbid conditions was higher in the cohort with epilepsy than in the cohort without epilepsy in each of the three age groups.

One possible cause for the increased gastrointestinal, and renal comorbidities could be the treatment of epilepsy with antiepileptic drugs [15–17]. The gastrointestinal side effects of common antiepileptic drugs are heartburn, nausea, constipation, diarrhea, and vomiting, and thus seem to be causative for the aforementioned complaints [16]. On the other hand, it seems that the association between renal comorbidities and epilepsy is bidirectional. For example, Lacerda stated that renal insufficiencies could be triggers for epileptic seizures [18]. Furthermore, epileptic seizures have been shown to lead to disturbances in coronary blood flow,

Table 1
Age and sex structure of study patients prior to and after 1:1 matching by age, sex, and physician.

Variable	Prior to matching			After matching		
	Proportion among individuals with epilepsy (N, %)	Proportion among individuals without epilepsy (N, %)	<i>P</i> -value	Proportion among individuals with epilepsy (N, %)	Proportion among individuals without epilepsy (N, %)	<i>P</i> -value
N	7957	1,338,807		7942	7942	
Sex: female	3952 (49.7)	730,883 (54.6)	<0.001	3946 (49.7)	3946 (49.7)	1.000
Sex: male	4005 (50.3)	607,924 (45.4)		3996 (50.3)	3996 (50.3)	
Age (mean, SD)	58.0 (9.1)	54.6 (19.1)	<0.001	58.0 (9.1)	58.0 (9.1)	1.000
Age 18–40	1659 (20.9)	349,243 (26.1)	<0.001	1656 (20.9)	1656 (20.9)	1.000
Age 41–60	2575 (32.4)	457,568 (34.2)		2575 (32.4)	2575 (32.4)	
Age > 60	3723 (46.8)	531,996 (39.7)		3711 (46.8)	3711 (46.8)	

Table 2
Prevalence of different disorders and association between epilepsy and several disorders in individuals followed up in general practices in Germany.

Diagnosis (ICD-10 Codes)	Proportion among individuals with epilepsy (%)	Proportion among individuals without epilepsy (%)	Odds Ratio for epilepsy (95% CI)	P-value
Diagnoses*				
Mental retardation (F70–F79)	3.6	0.2	21.11 (12.52–35.59)	<0.001
Cerebrovascular diseases (I60–I69)	16.8	5.4	3.14 (2.80–3.55)	<0.001
Extrapyramidal and movement disorders (G20–G26)	4.3	1.8	1.79 (1.46–2.21)	<0.001
Dementia (F01–F03, G30)	8.2	3.5	1.72 (1.47–2.01)	<0.001
Fractures (S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12)	7.8	4.5	1.53 (1.33–1.77)	<0.001
Depression (F32, F33)	14.5	9.2	1.45 (1.31–1.62)	<0.001
Anemias (D50–D64)	8.9	5.3	1.28 (1.12–1.47)	<0.001
Other diseases of kidney and urinary system (N20–N39)	15.3	10.2	1.21 (1.10–1.35)	<0.001
Diseases of esophagus, stomach, and duodenum (K20–K31)	19.7	15.1	1.20 (1.10–1.31)	<0.001
Anxiety disorder (F41)	5.0	3.4	1.27 (1.07–1.50)	0.006
Dermatitis and eczema (L20–L30)	11.6	8.5	1.18 (1.06–1.32)	0.003
Somatiform disorders (F45)	6.7	5.0	1.16 (1.01–1.35)	0.042
Nutritional deficiencies (E40–E64)	12.4	9.6	1.14 (1.00–1.31)	0.058
Cancer (C00–C99)	6.5	5.1	1.12 (0.97–1.30)	0.109
Diseases of liver (K70–K77)	4.1	5.3	1.10 (0.94–1.30)	0.231
Heart failure (I50)	7.6	5.1	1.09 (0.94–1.26)	0.265
Benign neoplasms (D10–D36)	4.4	3.6	1.06 (0.90–1.26)	0.479
Thyroid gland disorders (E00–E07)	17.7	15.2	1.06 (0.97–1.16)	0.193
Ischemic heart diseases (I20–I25)	12.3	9.5	1.05 (0.94–1.18)	0.380
Diseases of veins, lymphatic vessels and lymph nodes (I80–I89)	10.5	8.3	1.05 (0.93–1.18)	0.412
Renal failure (N17–N19)	6.6	4.4	1.04 (0.89–1.21)	0.655
Disorders of lipoprotein metabolism (E78)	19.6	16.3	1.01 (0.92–1.11)	0.790
Osteopathies and chondropathies (M80–M94)	9.4	8.4	1.01 (0.90–1.14)	0.871
Diabetes mellitus (E10–E14)	14.9	12.7	0.99 (0.89–1.09)	0.785
Disorders of purine and pyrimidine metabolism (E79)	8.6	5.9	0.97 (0.82–1.14)	0.687
Cardiac arrhythmias (I46–I49)	10.0	8.2	0.96 (0.83–1.12)	0.620
Sleep disorders (G47)	8.1	7.0	0.95 (0.84–1.08)	0.468
Chronic lower respiratory diseases (J40–J47)	23.3	21.5	0.94 (0.85–1.03)	0.198
Reaction to severe stress, and adjustment disorders (F43)	5.1	4.9	0.93 (0.80–1.09)	0.396
Arthropathies (M00–M25)	20.7	20.4	0.91 (0.83–0.99)	0.028
Hypertension (I10)	40.8	37.6	0.89 (0.83–0.96)	0.003
Soft tissue disorders (M60–M79)	14.3	15.5	0.84 (0.75–0.92)	<0.001
Obesity (E66)	4.4	4.2	0.79 (0.63–0.98)	0.034
Dorsopathies (M40–M54)	28.4	29.0	0.78 (0.72–0.84)	<0.001

*Multivariate logistic regression adjusted for all diagnoses listed in the table; $p < 0.001$ is considered statistically significant.

myocardial mechanics, and cardiac arrhythmias, increasing cardiovascular risk [19]. However, in our study, epilepsy was not significantly associated with cardiovascular diseases.

In the present study, a significant difference was found between the two cohorts regarding mental and cognitive impairment. These comorbidities are of high clinical relevance as they have a major impact on quality of life and dramatically increase the risk of suicidality [20,21]. In 2018, Von Oertzen demonstrated that the risk of suicidality is increased in people with epilepsy compared to the healthy population [22].

Like previous studies, this study also showed a high prevalence of depression in patients with epilepsy, 14.5% [23]. This may be because patients with epilepsy suffer from social and economic disadvantages, which in turn may lead them to develop depression [24]. For example, Elwes et al. found that epilepsy is associated with poor academic performance, unemployment, and low income [25]. The resulting disadvantages and lower quality of life increase the likelihood that patients with epilepsy will develop depression [26].

Interestingly, previous studies have shown that individuals with depression have an increased risk of developing epilepsy [27]. This supports the hypothesis that common pathogenic mechanisms may be present in the etiologies of both disorders. In this regard, Ottman et al., describe altered γ -aminobutyric acid (GABA), serotonin, and dopamine activity, as well as frontal and limbic structural changes [13]. Against this background, a more detailed understanding of the pathological mechanisms is of particular

importance. Indeed, antiepileptic drugs may not only support antidepressant treatment but could even influence the psychological side effects, depending on the substance [11].

It is well known that there is a relationship between severe epilepsy and a low socioeconomic status (SES) [28]. For example, a US study showed that the prevalence of active epilepsy in the general population is 1%, but is 1.9% in low-income households [29]. Not only the severity but also the socioeconomic consequences of epilepsy seem to be more pronounced in individuals with lower SES [28]. For example, people with epilepsy with low SES were more likely to be affected by unemployment and to have more difficulty accessing the healthcare system. People with epilepsy with low SES also had increased use of emergency services, lower quality of life, and more frequent obesity, physical inactivity, and higher nicotine use [28,30,31].

It should also be noted that patients with severe refractory epilepsy are exposed to higher levels of stress and suffer from social disadvantage due to the stigma attached to their condition [32,33]. This stigma is associated with social devaluation in many patients with epilepsy and leads to a lower quality of life [33].

4.1. Strengths and limitations

One of the strengths of this study is the fact that it is based on a national database that includes a large number of patients and physicians and a great many variables. However, this work is also subject to some limitations. First, the analysis conducted relied on

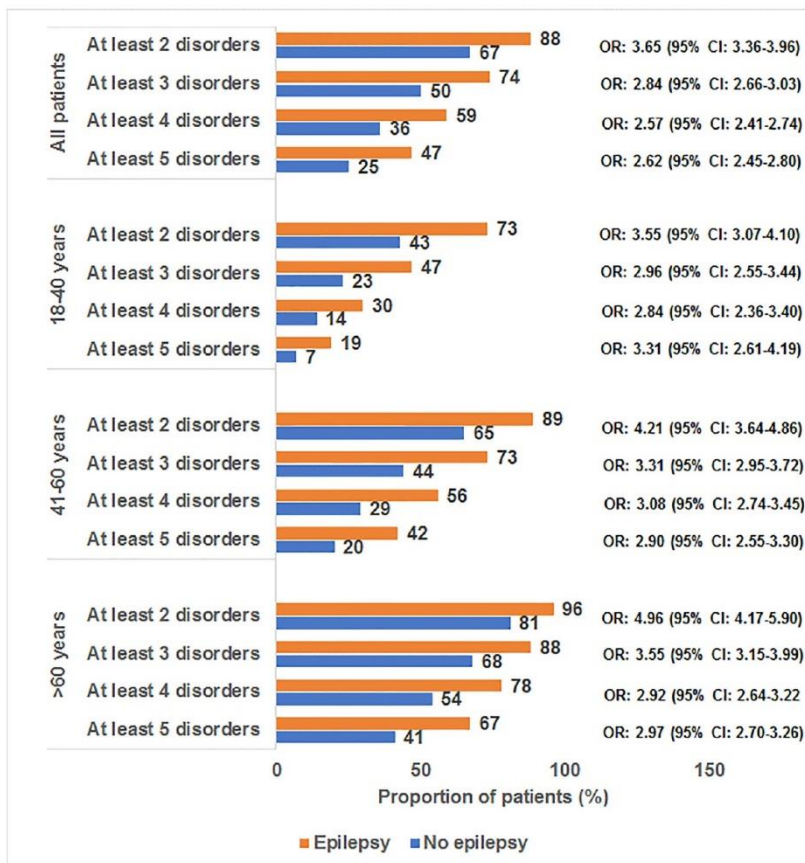


Fig. 2. Proportion of multimorbidity among individuals with and without epilepsy and association between epilepsy and multimorbidity in individuals followed up in general practices in Germany.

ICD-10 codes for establishing diagnoses. This might have caused misclassification bias due to the miscoding of diagnoses. Second since data from general practitioner practices were used, the control group was based on patients with at least one visit to the doctor within the timespan analyzed. The patients thus selected were therefore per se less healthy than the general population and this helps explain why a large number of the patients without epilepsy had two or more diagnoses. Third, since information on behavioral factors (e.g., alcohol use, smoking, and sedentary lifestyle) was lacking, the roles played by these factors in the relationship between epilepsy and comorbidities could not be studied. Fourth, the database used does not include any data on mortality. Fifth, no data from hospitals or special epilepsy centers were available. Finally, the study design did not allow conclusions to be drawn about causal relationships, but instead only permitted associations to be identified. Because the temporal occurrence of comorbidities was not recorded in the present study, the possibility that the comorbidities might have occurred before the patient developed epilepsy cannot be excluded. In particular, epilepsy seems to be clustered with cerebrovascular diseases such as stroke or cerebral

hemorrhage and also with alcohol abuse with psychological and cognitive consequences [12]. Furthermore, there is a mutual interaction between sleep behavior, and epilepsy: Sleep influences the occurrence of epileptic seizures and, conversely, seizures and epileptiform activities can also disrupt sleep [34]. Seidenberg et al. offer three possible explanations for this. First, epilepsy itself may cause disease, second, epilepsy may be triggered by another disease, or finally, there may be a common pathological mechanism that causes epilepsy and comorbid diseases to develop [35].

5. Conclusions

In summary, individuals with epilepsy have an increased prevalence of comorbidities that increases with age. The prognosis of the disease and the associated quality of life and life expectancy of a patient can be improved by increased, preventively oriented attention to possible comorbidities and appropriate therapeutic measures beginning directly with the diagnosis. It is necessary to undertake further research in this area, including the etiology of comorbidities.

Funding

The authors have received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

Author contributions

Peter Uepping managed the literature searches, performed the statistical analyses, wrote the first draft of the manuscript, and corrected the manuscript. Karel Kostev contributed to the design of the study and corrected the manuscript. Jerome Scholten, and Hajo Hamer contributed to the study design, medical expertise, and corrected the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

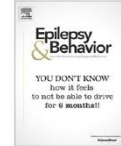
- [1] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019;393(10172):689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0). Epub 2019 Jan 24 PMID: 30686584.
- [2] Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2020;54(Suppl 2):185–91. <https://doi.org/10.1159/000503831>.
- [3] Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88(3):296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>. Epub 2016 Dec 16. Erratum in: *Neurology*. 2017 Aug 8;89(6):642. PMID: 27986877; PMCID: PMC5272794.
- [4] Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—a review. *Epilepsy Res* 2009;85(1):31–45. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2009.03.003>. Epub 2009 Apr 15. PMID: 19369037; PMCID: PMC2696575.
- [5] Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia* 2012;53:1282–93. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03528.x>.
- [6] Lisgaras Christos Panagiotis, Lim Kheng-Seang, Shaikh Farooq. Epilepsy and comorbidities: Towards unraveling the common underlying mechanisms. *Neurosci Res Notes* 2018;1:1–4. <https://doi.org/10.31117/neuroscim.v1i3.20>.
- [7] Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15:106–15.
- [8] Mula M, Cock HR. More than seizures: improving the lives of people with refractory epilepsy. *Eur J Neurol* 2015;22:24–30.
- [9] Weatherburn CJ, Heath CA, Mercer SW, Guthrie B. Physical and mental health comorbidities of epilepsy: Population-based cross-sectional analysis of 1.5 million people in Scotland. *Seizure* 2017;45:125–31. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.013>. Epub 2016 Nov 23. PMID: 28024199.
- [10] Bosak M, Kowalik M, Molek P, Slowik A. Somatic comorbidity in Polish patients with epilepsy. *Pol Arch Intern Med* 2019;129:303–7. <https://doi.org/10.20452/pamw.14794>.
- [11] Thielscher C, Thielscher S, Kostev K. The risk of developing depression when suffering from neurological diseases. *GMS Ger Med Sci* 2013;11:Doc02. <https://doi.org/10.3205/000170>. URN: urn:nbn:de:0183-0001706.
- [12] Jacob L, Bohlken J, Schmitz B, Kostev K. Incidence of epilepsy and associated factors in elderly patients in Germany. *Epilepsy Behav* 2019;90:107–11. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.035>. Epub 2018 Dec 4 PMID: 30529258.
- [13] Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB, Cramer JA, Reed ML, Morrison A, et al. Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia* 2011;52:308–15. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02927.x>.
- [14] Rathmann W, Bongaerts B, Carius HJ, Kruppert S, Kostev K. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56(10):459–66. <https://doi.org/10.5414/CP203320>. PMID: 30168417.
- [15] Hamed SA. The effect of antiepileptic drugs on the kidney function and structure. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10(9):993–1006. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1353418>.
- [16] Jahromi SR, Togha M, Fesharaki SH, Najafi M, Moghadam NB, Kheradmand JA, et al. Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients. *Seizure* 2011;20(4):343–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.12.011>.
- [17] Nass RD, Elger CE, Surges R. Kardiale und zerebrovaskuläre Erkrankungen bei Epilepsie. *Z Epileptol* 2018;31:48–57. <https://doi.org/10.1007/s10309-017-0146-x>.
- [18] Lacerda G. Treating seizures in renal and hepatic failure. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2008;14:46–50. <https://doi.org/10.1590/S1676-26492008000600008>.
- [19] Tomson T, Kennebäck G. Arrhythmia, heart rate variability, and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997;38:S48–51. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb06128.x>.
- [20] Schmitz B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:45–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.463009.x>.
- [21] Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, Webb DJ, Weil J, Hauser WA. Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: A bidirectional association. *Ann Neurol* 2012;72:184–91. <https://doi.org/10.1002/ana.v72.210.1002.ana.23601>.
- [22] von Oertzen TJ. Komorbidität Depression bei Epilepsie. *Z Epileptol* 2018;31:28–33. <https://doi.org/10.1007/s10309-017-0149-7>.
- [23] Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander WJ. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004;45(12):1613–22. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17504.x>. PMID: 15571520.
- [24] Yang Y, Yang M, Shi Q, Wang T, Jiang M. Risk factors for depression in patients with epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2020;106. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107030>. Epub 2020 Apr 2 PMID: 32248060/107030.
- [25] Elwes RD, Marshall J, Beattie A, Newman PK. Epilepsy and employment. A community based survey in an area of high unemployment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54(3):200–3. <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.3.200>. PMID: 2030345; PMCID: PMC1014384.
- [26] Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997;38(3):353–62. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01128.x>. PMID: 9070599.
- [27] Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006;59(1):35–41. <https://doi.org/10.1002/ana.v59.110.1002.ana.20685>. PMID: 16217743.
- [28] Andersson K, Ozanne A, Edelvik Tranberg A, Chaplin EJ, Bolin K, Malmgren K, et al. Socioeconomic outcome and access to care in adults with epilepsy in Sweden: A nationwide cohort study. *Seizure* 2020;74:71–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.12.001>. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31835058.
- [29] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epilepsy in adults and access to care—United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012;61(45):909–13. PMID: 23151949.
- [30] Begley CE, Basu R, Reynolds T, Lairson DR, Dubinsky S, Newmark M, et al. Sociodemographic disparities in epilepsy care: Results from the Houston/New York City health care use and outcomes study. *Epilepsia* 2009;50(5):1040–50. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01898.x>. Epub 2008 Nov 17. PMID: 19054413.
- [31] Kobau R, Zahran H, Thurman DJ, Zack MM, Henry TR, Schachter SC, et al. Epilepsy surveillance among adults—19 States, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2005. *MMWR Surveill Summ* 2008;57(6):1–20. PMID: 18685554.
- [32] Das K, Banerjee M, Mondal GP, Devi LG, Singh OP, Mukherjee BB. Evaluation of socio-economic factors causing discontinuation of epilepsy treatment resulting in seizure recurrence: a study in an urban epilepsy clinic in India. *Seizure* 2007;16(7):601–7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.04.008>. Epub 2007 Jun 18 PMID: 17576079.
- [33] Jacoby A. Epilepsy, and quality of life. *Epilepsy Behav* 2002;3(6):10–20. [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(02\)00545-0](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(02)00545-0).
- [34] Derry CP, Duncan S. Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26(3):394–404. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.033>. PMID: 23465654.
- [35] Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future Neurol* 2009;4(5):663–8. <https://doi.org/10.2217/fnl.09.32>.



Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebeh



Association between inflammatory central nervous system diseases and epilepsy: A retrospective cohort study of 4252 patients in Germany



Louis Jacob^{a,b}, Ai Koyanagi^{a,c}, Josep Maria Haro^a, Marcel Konrad^d, Peter Uepping^e, Karel Kostev^{f,*}

^a Research and Development Unit, Parc Sanitari Sant Joan de Déu, CIBERSAM, Dr. Antoni Pujadas, 42, Sant Boi de Llobregat, Barcelona 08830, Spain

^b Faculty of Medicine, University of Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Montigny-le Bretonneux 78180, France

^c Institutió Catalana de Recerca i Estudis Avançats (ICREA), Pg. Lluís Companys 23, 08010 Barcelona, Spain

^d Health & Social, FOM University of Applied Sciences for Economics and Management, Frankfurt am Main, Germany

^e University Hospital of Marburg, Marburg Germany

^f Epidemiology, IQVIA, Frankfurt, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 January 2021

Revised 18 February 2021

Accepted 18 February 2021

Available online 9 March 2021

Keywords:

Inflammatory central nervous system diseases
Epilepsy
Retrospective cohort study
Germany

ABSTRACT

Goal: The goal of this study was to analyze the association between inflammatory central nervous system (CNS) diseases and the incidence of epilepsy in patients followed up for up to 10 years in Germany.

Methods: This retrospective cohort study included adults aged ≥ 18 years who had an initial diagnosis of inflammatory CNS disease (i.e. encephalitis, meningitis or brain abscess) in one of 1229 general practices in Germany between 2005 and 2015 (index date). Patients without inflammatory CNS disease were matched (1:1) to those with inflammatory CNS disease by sex, age, follow-up time after index date, Charlson Comorbidity Index, and practice. The index date for patients without inflammatory CNS disease was a randomly selected visit date between 2005 and 2015. Kaplan–Meier curves and Cox regression analyses were used to assess the association between inflammatory CNS diseases and the incidence of epilepsy.

Results: This study included 2126 individuals with and 2126 patients without inflammatory CNS disease (56.4% women; mean [SD] age 50.0 [12.3] years). Within ten years of the index date, 4.2% of patients with and 1.5% of patients without inflammatory CNS disease had been diagnosed with epilepsy ($p < 0.001$). This finding was corroborated in the Cox regression analysis, and there was a positive and significant association between inflammatory CNS diseases and epilepsy (HR: 3.82, 95% CI: 2.24–6.52).

Conclusions: Based on these results, preventive interventions are urgently warranted to reduce the incidence of epilepsy in individuals with a history of inflammatory CNS disease.

© 2021 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Inflammatory central nervous system (CNS) diseases encompass a wide range of infectious (e.g., bacterial meningitis and viral encephalitis) and non-infectious disorders of the CNS (e.g., autoimmune encephalitis and multiple sclerosis) [1]. Although these conditions have become relatively rare in recent years (e.g., 0.7–2.0 cases of tick-borne encephalitis per 100,000 inhabitants in Germany) [2–4], probably due to vaccination for some infectious dis-

orders [5], they are associated with significant disability [6], morbidity [7] and mortality rates [8]. In addition, the treatment and management of inflammatory CNS diseases are expensive, and their economic impact on patients' lives and on society is substantial [9,10]. In view of these facts, further research is warranted to better characterize the health of people with inflammatory CNS disease.

Patients with a history of inflammatory CNS disease are at an increased risk of developing a wide range of neurological disorders such as dementia [11], stroke [12], and Parkinson's disease [13]. Another frequent neurological complication of inflammatory CNS diseases is epilepsy, and a few studies have reported a positive association between these conditions [14–19]. The increased risk of epilepsy among patients with inflammatory CNS disease may be due to a disruption of the excitation/inhibition balance in the brain [20]. In addition, the deleterious effects of inflammatory

Abbreviations: ATC, Anatomical Therapeutic Chemical; CNS, central nervous system; EphMRA, European Pharmaceutical Marketing Research Association; ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision.

* Corresponding author at: Epidemiology, IQVIA, Unterschweinstiege 2-14, 60549 Frankfurt am Main, Germany.

E-mail address: karel.kostev@iqvia.com (K. Kostev).

CNS diseases on the risk of developing epilepsy may be mediated by several chronic physical and psychiatric conditions (e.g., stroke [12,21], sleep disorders [22,23] and depression [11,24]) as well as unhealthy behaviors such as alcohol misuse [11,25]. Although previous research has provided some insight into the association between inflammatory CNS diseases and epilepsy, these studies are subject to several limitations that need to be acknowledged. First, previous studies have focused on specific inflammatory CNS disorders (e.g., brain abscess [17] and autoimmune encephalitis [16]), and their results may not accurately depict the overall relationship between inflammatory CNS disease and epilepsy. Second, sample sizes were frequently small (i.e. less than 300 patients), while studies often lacked a control group without the inflammatory CNS disease of interest, suggesting that generalizability of the results may be limited [14,16,18]. Third, the majority of this research was conducted either in Sweden [15,19] or China [16,18], highlighting the need for further studies conducted in other countries.

Therefore, the goal of this retrospective cohort study was to analyze the association between inflammatory CNS diseases and the incidence of epilepsy in 4252 patients followed up for up to 10 years in general practices in Germany. Only anonymized data were used for this study and, in compliance with German protection laws, no ethical approval was needed.

2. Material and methods

2.1. Database

This study was based on data from the Disease Analyzer database (IQVIA), which contain sociodemographic, clinical, and pharmaceutical data obtained directly and in an anonymous format from computer systems used in general and specialized practices [26]. The database covers approximately 3% of all outpatient practices in Germany. The sampling method for the Disease Analyzer database is based on summary statistics from all doctors in Germany published yearly by the German Medical Association. These statistics are used to determine the panel design according to several strata (i.e. age of physician, specialty, community size category, and German federal state). Finally, the Disease Analyzer database has been shown to be representative of outpatient practices in Germany [26].

2.2. Study population

This retrospective cohort study included adults aged ≥ 18 years who had an initial diagnosis of inflammatory CNS disease (ICD-10: G00-G09, A83-A89) between January 2005 and December 2015 (index date). Inclusion criteria were as follows: observation time of at least 12 months prior to and six months after index date; and no epilepsy diagnosis (ICD-10: G40, G41) and no prescription of antiepileptic drugs (EphMRA ATC: N03) documented prior to index date. After applying similar inclusion criteria, patients without inflammatory CNS disease were matched (1:1) to those with inflammatory CNS disease by sex, age, follow-up time after index date, Charlson Comorbidity Index (excluding inflammatory CNS diseases), and practice. The index date for patients without inflammatory CNS disease was a randomly selected visit date between January 2005 and December 2015 (Fig. 1).

2.3. Study outcome and covariates

The main outcome of the study was the incidence of epilepsy (ICD-10: G40) in patients with and without inflammatory CNS disease. The incidence of epilepsy was compared between the two groups overall

and in subgroups by inflammatory CNS disease (i.e. encephalitis, meningitis and brain abscess). Covariates included sex, age, the Charlson Comorbidity Index, and follow-up time after index date.

2.4. Statistical analyses

Differences in the sample characteristics between those with and those without inflammatory CNS disease were investigated using chi-squared tests for categorical variables and Wilcoxon tests for continuous variables. The cumulative incidence of epilepsy in the 10 years following the index date was studied using Kaplan-Meier curves, and log-rank tests were used to compare the curves for the two groups. In addition, the incidence of epilepsy in the group with and the group without inflammatory CNS disease was estimated based on the number of cases per 1000 patient-years. Finally, the association between inflammatory CNS diseases and epilepsy was studied in the overall population and in sex (male and female), age (18–40, 41–60 and >60 years), and inflammatory CNS disease subgroups (encephalitis, meningitis and brain abscess) using Cox regression models. The results of the Cox regression analyses are presented as hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs). *P*-values were corrected using the Bonferroni adjustment method and were considered statistically significant where *p*-values were lower than 0.005. Analyses were carried out using SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, USA).

3. Results

3.1. Basic characteristics of the study sample

The present study included 2126 patients with and 2126 patients without inflammatory CNS disease. The basic characteristics of the study patients are displayed in Table 1. The mean age was 50.0 (SD: 12.3) years and 56.4% of subjects were women. The mean Charlson Comorbidity Index was 1.5 (SD: 1.8). Finally, the mean follow-up time for patients included in this study was 6.8 (SD: 3.5) years.

3.2. Cumulative incidence of epilepsy in patients with and without inflammatory CNS disease

Within ten years of the index date, 4.2% of patients with and 1.5% of patients without inflammatory CNS disease had been diagnosed with epilepsy ($p < 0.001$; Fig. 2). Similar findings were obtained for encephalitis (3.6% versus 1.0%, $p < 0.001$; Supplementary Fig. 1), meningitis (3.9% versus 1.3%, $p = 0.006$; Supplementary Fig. 2) and brain abscess (6.2% versus 3.1%, $p = 0.012$; Supplementary Figure 3).

3.3. Association between inflammatory CNS diseases and the incidence of epilepsy

The results of the Cox regression analyses are displayed in Table 2. There was a positive and significant association between inflammatory CNS diseases and epilepsy (HR: 3.82, 95% CI: 2.24–6.52). These findings were corroborated in the sex, age, and inflammatory CNS disease subgroups with HRs ranging from 2.25 in patients aged > 60 years to 22.23 in those aged 41–60 years.

4. Discussion

4.1. Main findings

This retrospective cohort study including more than 4200 patients showed that the 10-year cumulative incidence of epilepsy

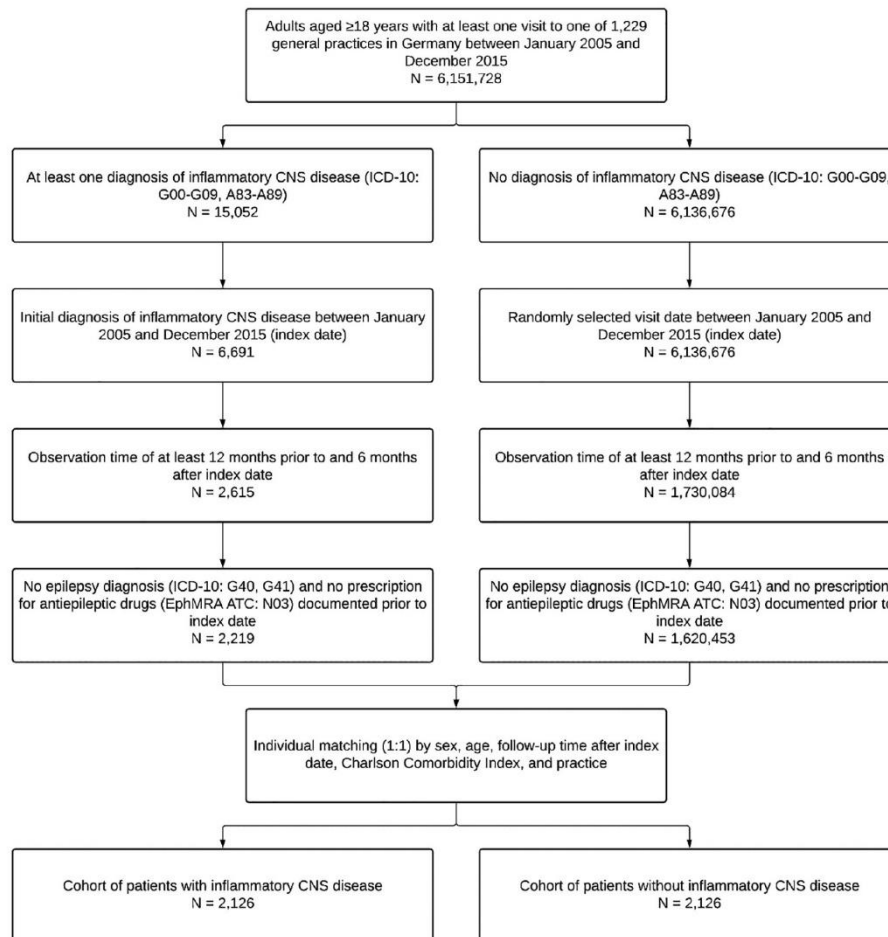


Fig. 1. Selection of study patients.

was significantly higher in those with than in those without inflammatory CNS disease (4.2% versus 1.5%). These results were confirmed in the Cox regression analyses, and inflammatory CNS diseases were shown to be associated with a significant increase in the incidence of epilepsy (HR: 3.82). To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the overall association between inflammatory CNS diseases and epilepsy.

4.2. Interpretation of the findings

The results of our study on patients followed up in general practices in Germany are in line with previous studies conducted in other settings [14–19]. For example, a Swedish register-based population-wide study of 48,329 individuals followed up for up to 10 years revealed that brain infections significantly increased the risk of epilepsy (adjusted HR: 3.29) [19]. Another population-based matched cohort study including 15,222 participants from Denmark showed a positive and significant association between

brain abscess and epilepsy (adjusted HR: 36.0) [17]. In terms of non-infectious diseases of the CNS, it was found in a prospective study including 119 patients with autoimmune encephalitis from a tertiary hospital in China that 69.7% of the sample developed new-onset seizures, and that 14.3% had uncontrolled seizure episodes or seizure relapses after transient remission [18]. A second study of 113 autoimmune encephalitis patients conducted in the same country found that the prevalence of seizures was 73.5% and that the prevalence of clinical relapse was 11.0% during the two years of follow-up [16]. The present retrospective cohort study from Germany not only corroborates these findings but shows that the incidence of epilepsy increases significantly in the decade following the diagnosis of inflammatory CNS disease (i.e. encephalitis, meningitis and brain abscess). Interestingly, the relationship between inflammatory CNS disease and epilepsy was significant in all sex, age, and disease subgroups, underlining the importance of the short- and long-term prevention of seizures and epilepsy in all patients with a history of inflammatory CNS disease.

Table 1
Baseline characteristics of study patients after 1:1 matching.

Variable	Inflammatory CNS disease (N = 2126)	No inflammatory CNS disease (N = 2126)	P-value
Sex			
Men	43.6	43.6	1.000
Women	56.4	56.4	
Age (in years)			
Mean age (SD)	50.0 (12.3)	50.0 (12.3)	1.000
Age 18–40	31.1	31.1	1.000
Age 41–60	40.8	40.8	
Age > 60	28.1	28.1	
Charlson Comorbidity Index, mean (SD)	1.5 (1.8)	1.5 (1.8)	1.000
Follow-up time after index date in years, mean (SD)	6.8 (3.5)	6.8 (3.5)	1.000

Abbreviations: CNS central nervous system; and SD standard deviation. Data are absolute numbers and percentages unless otherwise specified.

There are two major hypotheses that may explain the increased risk of epilepsy among patients with inflammatory CNS diseases. First, inflammatory CNS diseases may disrupt the excitation/inhibition balance in the brain, favoring the occurrence of seizures and epilepsy. Indeed, previous research has indicated that levels of excitatory amino acids (e.g., glutamate and aspartate) in the cerebrospinal fluid are particularly high in individuals diagnosed with inflammatory CNS disease [27,28]. In addition, inflammatory CNS

diseases, both those of an infectious [29,30] and those of a non-infectious nature [31], may favor the accumulation of amyloid proteins. Interestingly, the accumulation of these proteins has been linked to neuronal hyperexcitability and epilepsy, and this may involve sustained membrane depolarization [32]. Second, the relationship between inflammatory CNS diseases and epilepsy may also be explained by other chronic conditions and unhealthy behaviors. A study including 50,374 individuals from the United Kingdom showed that those with a history of encephalitis were more likely to be diagnosed with depressive disorders than their counterparts without encephalitis (adjusted risk ratio: 1.88) [11]. In turn, it was estimated in a multicohort analysis of 10,595,709 patients in the same country that depression was a risk factor for epilepsy (adjusted HR: 2.55) [24]. In terms of unhealthy behaviors, alcohol misuse is common in individuals with inflammatory CNS disease [11], while alcohol consumption increases the risk of seizures and epilepsy [25].

4.3. Clinical implications and directions for future research

Based on these findings, there is an urgent need to more effectively prevent the occurrence of seizures and epilepsy in people with inflammatory CNS disease and thereby increase patients' quality of life. In addition, epilepsy should be regularly screened in the years following the diagnosis of inflammatory CNS disease, and dedicated treatment and management should be initiated without delay in patients diagnosed with epilepsy. In terms of future research, further studies are warranted to corroborate the

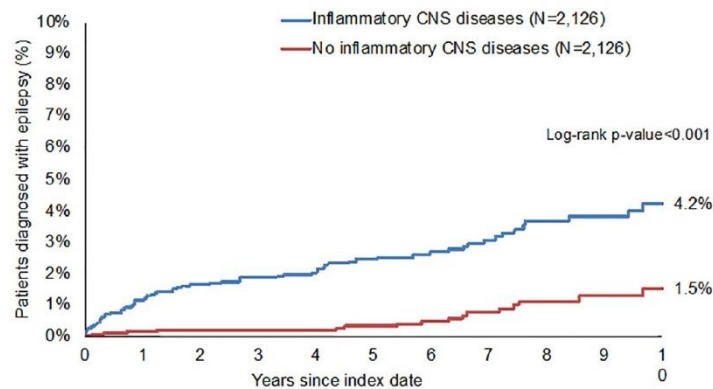


Fig. 2. Kaplan–Meier curves for time to diagnosis of epilepsy in patients with and without inflammatory CNS disease in Germany. Abbreviation: CNS central nervous system.

Table 2
Association between inflammatory CNS diseases and the incidence of epilepsy in patients followed up for up to 10 years in general practices in Germany.

Population	Cumulative incidence in patients with inflammatory CNS disease (cases per 1000 patient-years)	Cumulative incidence in patients without inflammatory CNS disease (cases per 1000 patient-years)	Hazard ratio (95% confidence interval)	P-value
Overall	4.5	1.2	3.82 (2.24–6.52)	<0.001
Male sex	6.2	1.1	5.57 (2.49–12.46)	<0.001
Female sex	3.2	1.2	2.62 (1.26–5.43)	0.010
Age 18–40 years	4.8	1.4	3.40 (1.37–8.47)	0.009
Age 41–60 years	3.6	0.2	22.23 (3.00–164.93)	0.002
Age > 60 years	5.8	2.6	2.25 (1.06–4.74)	0.034
Encephalitis	4.0	0.8	5.25 (2.02–13.67)	<0.001
Meningitis	3.9	1.1	3.37 (1.36–8.40)	0.009
Brain abscess	7.1	2.3	3.09 (1.23–7.78)	0.017

Abbreviation: CNS central nervous system.

findings of this study in other countries and settings. Furthermore, additional data are needed to gain a better understanding of the mediating factors involved in the association between inflammatory CNS diseases and epilepsy.

4.4. Strengths and limitations

The two major strengths of this study are the length of the follow-up period and the large sample size. However, the study results should be interpreted in light of several limitations. First, no data were available on the severity of inflammatory CNS diseases, despite the fact that the risk of developing epilepsy may vary depending on the severity of these neurological conditions. Second, misdiagnosis of epilepsy is relatively common [33], and this may have had an additional impact on the analyses conducted in this study. Third, some patients may have initially been diagnosed with inflammatory CNS disease at hospital or in specialized practices, and, given that only general practices were included in this study, the present findings cannot be extrapolated to other settings. Fourth, data on the origin of CNS diseases (e.g., viral, bacterial or autoimmune) were not available in the Disease Analyzer database. Fifth, epilepsy may have been more frequently screened in individuals with than in those without inflammatory CNS diseases, and this may have biased the study results.

4.5. Conclusions

Overall, this study found that there was a positive and significant association between inflammatory CNS diseases and the 10-year cumulative incidence of epilepsy in individuals followed up in general practices in Germany. Based on these findings, preventive interventions are urgently warranted to reduce the incidence of epilepsy in people with a history of inflammatory CNS disease. Further research is also needed to better understand the mechanisms underlying the association between inflammatory CNS diseases and epilepsy.

Declaration of conflicts of interest

The authors declare that they have no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

This research did not receive any specific grants from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Author contributions

Louis Jacob contributed to the design of the study, managed the literature searches, wrote the first draft of the manuscript, and corrected the manuscript. Ai Koyanagi, Josep Maria Haro, Marcel Konrad, and Peter Uepping contributed to the design of the study and corrected the manuscript. Karel Kostev contributed to the design of the study, performed the statistical analyses, and corrected the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107879>.

References

- [1] Lassmann H. Pathology of inflammatory diseases of the nervous system: Human disease versus animal models. *Glia* 2020;68:830–44. <https://doi.org/10.1002/glia.23726>.
- [2] Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, Lennon V, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* 2018;83:166–77. <https://doi.org/10.1002/ana.25131>.
- [3] Robertson FC, Lepard JR, Mekary RA, Davis MC, Yunusa I, Gormley WB, et al. Epidemiology of central nervous system infectious diseases: a meta-analysis and systematic review with implications for neurosurgeons worldwide. *J Neurosurg* 2018:1–20. <https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS.17359>.
- [4] Hellenbrand W, Kreusch T, Böhmer MM, Wagner-Wiening C, Dobler G, Wichmann O, et al. Epidemiology of Tick-Borne Encephalitis (TBE) in Germany, 2001–2018. *Pathogens* 2019;8. <https://doi.org/10.3390/pathogens8020042>.
- [5] Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Benzler J, Siedler A, Wichmann O. Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:476–84. <https://doi.org/10.4161/hv.26986>.
- [6] Hoogman M, van de Beek D, Weisfelt M, de Gans J, Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1092–6. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.110023>.
- [7] Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: recent updates and emerging challenges. *J Clin Neurosci* 2014;21:722–30. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.07.017>.
- [8] Sharew A, Bodilsen J, Hansen BR, Nielsen H, Brandt CT. The cause of death in bacterial meningitis. *BMC Infect Dis* 2020;20. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4899-x>.
- [9] Cohen J, Sotoca J, Gandhi S, Yeshokumar AK, Gordon-Lipkin E, Geocadin RG, et al. Autoimmune encephalitis: a costly condition. *Neurology* 2019;92:e964–72. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006990>.
- [10] Kiyani M, Liu B, Charalambous LT, Adil SM, Hodges SE, Yang S, et al. The longitudinal health economic impact of viral encephalitis in the United States. *J Med Microbiol* 2020;69:270–9. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001153>.
- [11] Granerod J, Davies NWS, Ramanuj PP, Easton A, Brown DWG, Thomas SL. Increased rates of sequelae post-encephalitis in individuals attending primary care practices in the United Kingdom: a population-based retrospective cohort study. *J Neurol* 2017;264:407–15. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8316-8>.
- [12] Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, Schanheyder HC, Nielsen H. Stroke in community-acquired bacterial meningitis: a Danish population-based study. *Int J Infect Dis* 2014;20:18–22. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.005>.
- [13] Fang F, Wirdefeldt K, Jacks A, Kamel F, Ye W, Chen H. CNS infections, sepsis and risk of Parkinson's disease. *Int J Epidemiol* 2012;41:1042–9. <https://doi.org/10.1093/ije/dys052>.
- [14] Chuang M-J, Chang W-N, Chang H-W, Lin W-C, Tsai N-W, Hsieh M-J, et al. Predictors and long-term outcome of seizures after bacterial brain abscess. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:913–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.195073>.
- [15] Burman J, Zelano J. Epilepsy in multiple sclerosis: a nationwide population-based register study. *Neurology* 2017;89:2462–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004740>.
- [16] Yao L, Yue W, Xunyi W, Jianhong W, Guoxing Z, Zhen H. Clinical features and long-term outcomes of seizures associated with autoimmune encephalitis: a follow-up study in East China. *J Clin Neurosci* 2019;68:73–9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.07.049>.
- [17] Bodilsen J, Dalager-Pedersen M, van de Beek D, Brouwer MC, Nielsen H. Long-term mortality and epilepsy in patients after brain abscess: a nationwide population-based matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2020;71:2825–32. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1153>.
- [18] Shen C-H, Fang G-L, Yang F, Cai M-T, Zheng Y, Fang W, et al. Seizures and risk of epilepsy in anti-NMDAR, anti-LGI1, and anti-GABABR encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:1392–9. <https://doi.org/10.1002/actn.51137>.
- [19] Zelano J, Westman G. Epilepsy after brain infection in adults: a register-based population-wide study. *Neurology* 2020;95:e3213–20. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010954>.
- [20] Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022426>.
- [21] Jungehulsing GJ, Heuschmann PU, Holtkamp M, Schwab S, Kolominsky-Rabas PL. Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013;127:427–30. <https://doi.org/10.1111/ane.12070>.
- [22] Hodgson A, Smith T, Gagneux S, Akumah I, Adjjuik M, Pluschke G, et al. Survival and sequelae of meningococcal meningitis in Ghana. *Int J Epidemiol* 2001;30:1440–6. <https://doi.org/10.1093/ije/30.6.1440>.
- [23] Samsøen C, Sand T, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. The impact of sleep loss on the facilitation of seizures: a prospective case-crossover study. *Epilepsy Res* 2016;127:260–6. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.09.014>.
- [24] Josephson CB, Lowerison M, Vallerand I, Sajobi TT, Patten S, Jette N, et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol* 2017;74:533–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5042>.
- [25] Samokhvalov AV, Irving H, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption, unprovoked seizures, and epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010;51:1177–84. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02426.x>.

- [26] Rathmann W, Bongaerts B, Carius H-J, Kruppert S, Kostev K. Basic characteristics and representativeness of the German Disease Analyzer database. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2018;56:459–66. <https://doi.org/10.5414/CP203320>.
- [27] Sarchielli P, Greco L, Floridi A, Floridi A, Gallai V. Excitatory amino acids and multiple sclerosis: evidence from cerebrospinal fluid. *Arch Neurol* 2003;60:1082–8. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.8.1082>.
- [28] Kashiwagi Y, Kawashima H, Suzuki S, Nishimata S, Takekuma K, Hoshika A. Marked elevation of excitatory amino acids in cerebrospinal fluid obtained from patients with rotavirus-associated encephalopathy. *J Clin Lab Anal* 2015;29:328–33. <https://doi.org/10.1002/jcla.21774>.
- [29] Wozniak MA, Itzhaki RF, Shipley SJ, Dobson CB. Herpes simplex virus infection causes cellular beta-amyloid accumulation and secretase upregulation. *Neurosci Lett* 2007;429:95–100. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.09.077>.
- [30] Rogne AG, Müller EG, Udnaes E, Sigurdardottir S, Raudeberg R, Connelly JP, et al. β -Amyloid may accumulate in the human brain after focal bacterial infection: an 18 F-flutemetamol positron emission tomography study. *Eur J Neurol* 2020. <https://doi.org/10.1111/ene.14622>.
- [31] Matias-Guiu JA, Oreja-Guevara C, Cabrera-Martín MN, Moreno-Ramos T, Carreras JL, Matias-Guiu J. Amyloid proteins and their role in multiple sclerosis. Considerations in the use of amyloid-PET imaging. *Front Neurol* 2016;7. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00053>.
- [32] Minkeviciene R, Rheims S, Dobszay MB, Zilberter M, Hartikainen J, Fülöp L, et al. Amyloid β -induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy. *J Neurosci* 2009;29:3453–62. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5215-08.2009>.
- [33] Oto MM. The misdiagnosis of epilepsy: appraising risks and managing uncertainty. *Seizure* 2017;44:143–6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.029>.