

Aus der Neurologischen Klinik und
Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

**Neurophysiologisch dokumentierter Vergleich der
zentralnervösen Nebenwirkungen einer Einmaldosis Gabapentin mit
einer Einmaldosis Carbamazepin bei gesunden Probanden**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Schüler
aus München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Soheyl Noachtar

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Wolfgang Müller-Felber
Prof. Dr. Thomas Gudermann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Jan Rémi

Dekan: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2009

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis	5
1. EINLEITUNG	6
<i>1. 1. Allgemeine Einführung</i>	6
<i>1. 2. Carbamazepin</i>	7
1.2.1. Wirkmechanismus	7
1.2.2. Pharmakokinetik	8
1.2.3. Nebenwirkungen	8
1.2.4. Wechselwirkungen	9
1.2.5. Klinische Anwendung	9
<i>1. 3. Gabapentin</i>	10
1.3.1. Wirkmechanismus	10
1.3.2. Pharmakokinetik	10
1.3.3. Nebenwirkungen	11
1.3.4. Wechselwirkungen	12
1.3.5. Klinische Anwendung	12
<i>1. 4. Nebenwirkungen bei Antiepileptikagabe</i>	12
1.4.1. Einflüsse von Antiepileptika auf Augenbewegungen	13
1.4.2. Einflüsse von Antiepileptika auf das Gleichgewicht	16
1.4.3. Einflüsse von Antiepileptika auf die Feinmotorik	17
<i>1. 5. Fragestellung</i>	19
2. MATERIALIEN UND METHODEN	20
<i>2. 1. Studienplan</i>	20
2.1.1. Konzeption und Auswahl der Probanden	20
2.1.2. Studiendesign	21
<i>2. 2. Medikamentenapplikation</i>	22
<i>2. 3. Testverfahren</i>	22
2.3.1. Elektronystagmographie	22
2.3.2. Posturographie	24
2.3.3. Fingerkraftmessung	26
2.3.4. Nebenwirkungsfragebogen	27
<i>2. 4. Analyse der Messdaten</i>	28
2.4.1. Statistik	28
2.4.2. Sakkaden	28
2.4.3. Langsame Augenfolgebewegungen	29

2.4.4. Blickrichtungsnystagmus / Spontannystagmus	30
2.4.5. Posturographie	30
2.4.6. Fingerkraft	30
2.4.7. Nebenwirkungsfragebogen	31
2.4.8. Serumspiegelbestimmung	31
3. ERGEBNISSE	32
3. 1. <i>Serumspiegelverläufe</i>	32
3.1.1. Serumspiegelverlauf von CBZ	32
3.1.2. Serumspiegelverlauf von GBP	32
3. 2. <i>Ergebnisse der Elektronystagmographie</i>	33
3.2.1. Auswirkung von CBZ auf die Augenbewegung	33
3.2.2. Auswirkung von GBP auf die Augenbewegung	34
3.2.3. Vergleich der Auswirkung beider Medikamente	36
3.2.4. Nystagmen	39
3. 3. <i>Ergebnisse der Posturographie</i>	39
3.3.1. Auswirkung von CBZ auf die Standkontrolle	39
3.3.2. Auswirkung von GBP auf die Standkontrolle	39
3.3.3. Vergleich der Auswirkung beider Medikamente	40
3. 4. <i>Ergebnisse der Fingerkraftmessung</i>	43
3. 5. <i>Auswertung des Nebenwirkungsfragebogens</i>	46
4. DISKUSSION	50
4. 1. <i>Okulomotorik</i>	50
4. 2. <i>Gleichgewicht und Standkontrolle</i>	54
4. 3. <i>Fingerkraft und Feinmotorik</i>	57
4. 4. <i>Subjektive Nebenwirkungen</i>	59
4. 5. <i>Serumspiegelkorrelation</i>	60
4. 6. <i>Ausblick</i>	61
5. ZUSAMMENFASSUNG	62
6. LITERATURVERZEICHNIS	64
7. ANHANG	74
8. DANKSAGUNG	87
9. LEBENSLAUF	88

Abkürzungsverzeichnis

CBZ:	Carbamazepin
ENG:	Elektronystagmographie
FKM:	Fingerkraftmessung
GABA:	Gamma-Amino-Buttersäure
GBP:	Gabapentin
NOT:	Nucleus des Optischen Trakts
NRTP:	Nucleus Reticularis tegmenti pontis
OKN:	Optokinetischer Nystagmus
PPRF:	Paramediane pontine Formatio reticularis
RMS:	Root-mean-square: quadratischer Mittelwert, der sich aus der Wurzel der Summe der Quadrate errechnet
SNpr:	Substantia nigra pars reticulata
VOR:	Vestibulo-okulärer Reflex
°:	Winkelgrad
°/s:	Winkelgeschwindigkeit

1. EINLEITUNG

1. 1. Allgemeine Einführung

Epilepsie ist eine der häufigsten neurologischen Krankheiten. Eine epidemiologische Studie in Rochester, USA ergab, dass die Prävalenz bei 6,8 pro 1000 Personen liegt, die Inzidenz bei 44 pro 100 000 Personen pro Jahr. Prävalenz und Inzidenz sind bei Kindern und Jugendlichen sowie bei alten Menschen höher (Hauser et al. 1991, Hauser et al. 1993). Diese Daten entsprechen weitestgehend denen anderer Industrienationen, da die demographischen Strukturen ähnlich sind.

Abgesehen von einer geringen Zahl Patienten, die durch chirurgische Intervention behandelt werden, stellen die Antiepileptika die wesentliche Therapieform dar. Das Hauptziel der Antiepileptika ist das Erreichen von Anfallsfreiheit ohne oder mit möglichst geringen Nebenwirkungen. Außerdem sollte die Behandlung idealerweise Morbidität und Mortalität verringern und die Lebensqualität verbessern (Perucca et al. 2000).

Durch eine optimale Einstellung mit Medikamenten können ca. 65% der Epilepsiepatienten anfallsfrei werden. Bei dem größten Teil der Patienten gelingt dies durch eine Monotherapie, ein geringerer Teil kann durch eine Kombinationstherapie erfolgreich behandelt werden. Ein höheres Risiko, nicht anfallsfrei zu werden, haben Patienten, bei denen bereits die erste antiepileptische Therapie keine Wirkung zeigt und solche, die erst spät mit einer Therapie beginnen (Kwan und Brodie 2000). Die medikamentösen Therapieoptionen bei Epilepsiepatienten wurden in den letzten Jahren durch die Markteinführung mehrerer neuer Antiepileptika, darunter auch Gabapentin, erweitert.

Anfang der 90er Jahre wurde in großen multizentrischen klinischen Studien die Wirksamkeit von Gabapentin bei der Behandlung von refraktären fokalen Epilepsien nachgewiesen (Ramsay 1994). Seit 1995 ist die Substanz in Deutschland zugelassen und wird von der Firma Pfizer unter dem Namen Neurontin® vertrieben. Gabapentin wird heute erfolgreich als Zusatz- oder Monotherapie bei fokalen Epilepsien mit und ohne sekundärer Generalisierung eingesetzt.

Bald nach Einführung als Antiepileptikum wurde die schmerzlindernde Wirkung von Gabapentin erkannt (Rosner et al. 1996, Hunter et al. 1997). Heute ist Gabapentin auch für die Therapie neuropathischer Schmerzen zugelassen und fest etabliert.

Gabapentin hat im Gegensatz zu klassischen Antiepileptika einige Vorteile aufzuweisen. Es besitzt eine günstige Pharmakokinetik und zeigt keine wesentlichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. So kann Gabapentin auch bei z.B. älteren Menschen, die typischerweise dauerhaft mehrere Medikamente einnehmen, einfach eingesetzt werden (McLean 1994).

In der Epilepsiebehandlung wird eine Substanz so lange aufdosiert, bis die Anfälle sistieren oder unerwünschte Wirkungen auftreten. Besonders zentralnervöse Nebenwirkungen sind jedoch häufig schwer zu objektivieren. Symptome wie Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen werden in ca. 10% auch nach Einnahme von Placebo-Präparaten beschrieben. Dieses Phänomen tritt besonders bei Menschen auf, die über längere Zeit Medikamente einnehmen, wie dies bei Epilepsiepatienten der Fall ist. Daher ist es wichtig, mittels objektiver neurophysiologischer Methoden die unerwünschten Wirkungen eines Antiepileptikums zu erfassen. So können frühzeitig potentielle zentralnervöse Nebenwirkungen eingeschätzt werden.

1. 2. Carbamazepin

1.2.1. Wirkmechanismus

Die antiepileptische Wirkung von Carbamazepin (CBZ) beruht auf einer Blockade der schnellen spannungsabhängigen Natriumkanäle. So kann der Wirkmechanismus durch eine Membranstabilisierung, eine Verminderung der synaptischen Erregungsausbreitung und die Hemmung repetitiver neuronaler Entladungen erklärt werden (Krupp 1969).

Durch die Substanz wird die Kalium- und Natriumpermeabilität reduziert, die Konzentration von Norepinephrin erhöht und die Wiederaufnahme von Katecholaminen blockiert. Darüberhinaus hat CBZ einen Einfluss auf verschiedene Neurotransmitter wie beispielsweise Adenosin und vermindert die Kalzium-Calmodulin-Freisetzung, der ein epileptogener Effekt zugeschrieben wird. Im Gegensatz zur GABAergen Wirkung von Antiepileptika wie Valproinsäure, Phenobarbital und Benzodiazepinen wirkt CBZ nicht über Transmitter, sondern über eine Membranstabilisierung (Stefan 1995).

1.2.2. Pharmakokinetik

CBZ weist bei geringer Wasserlöslichkeit eine orale Bioverfügbarkeit von 75-85% auf (Morselli und Bossi 1982). 70-80% des Serum-Carbamazepins sind proteingebunden (Browne 1979). Die Serumhalbwertszeit bei Epilepsie-Patienten beträgt bei Langzeitgabe etwa 20 Stunden (Kutt 1978).

CBZ wird in der Leber metabolisiert. Nach einmaliger oraler Applikation werden 72% der Dosis in Form von Metaboliten über die Nieren ausgeschieden, der Rest über die Faeces in zum Teil unveränderter Form. Die Elimination erfolgt nach erster Ordnung, die Metabolisationsrate nimmt nach einigen Wochen Carbamazepingabe zu (Ciba-Geigy 1994). Der wichtigste aktive Metabolit ist das 10,11-Epoxid, das für viele der unerwünschten Wirkungen unter Carbamazepin-Therapie verantwortlich ist. Darüber hinaus sind 32 weitere Metaboliten der Substanz bekannt. CBZ führt zu einer Induktion des Cytochroms P₄₅₀ und der Glucuronyl-Transferase und kann so die Serumkonzentration anderer Medikamente, die Substrate des gleichen Enzyms sind, drastisch senken (Patsalos und Perucca 2003).

Die maximalen Serumkonzentrationen werden beim Erwachsenen je nach galenischer Zubereitung bei einmaliger Gabe nach 4 bis 16 Stunden erreicht. Ein therapeutisches Drug-Monitoring von CBZ und des aktiven Metaboliten ist empfehlenswert (Ciba-Geigy 1994).

1.2.3. Nebenwirkungen

Als Nebenwirkungen wurden bei CBZ Müdigkeit, Koordinationsstörungen, Kopfschmerzen und seltener Tremor beobachtet. Das Sehen kann durch Augenbewegungsstörungen und Doppelbilder beeinträchtigt werden. Außerdem kommen Erbrechen und Schwindel vor. Desweiteren kann es zu Blutbildveränderungen in Form einer Leukopenie kommen. Auch ein Anstieg der Leberenzyme ist zu beobachten und äußerst selten eine allergiebedingte akute Hepatitis. In sehr seltenen Fällen können Exanthem sowie psychiatrische Störungen auftreten. Die meisten unerwünschten Wirkungen treten nur vorübergehend auf. Durch Dosisreduktion oder dem Aufteilen der Tagesdosis auf mehrere Einzeldosen sind die auftretenden unerwünschten Wirkungen meist beherrschbar. Die Indikation in der Schwangerschaft sollte streng gestellt werden (Ciba-Geigy 1994).

1.2.4. Wechselwirkungen

CBZ kann die Aktivität bestimmter Leberenzyme erhöhen und damit sowohl den eigenen Abbau als auch den anderer Pharmaka wie beispielsweise Antiepileptika, Antikoagulantien oder Kontrazeptiva beschleunigen. CBZ induziert mehrere Cytochrom-P450-Isoenzyme, die UDP-Glucuronosyl-Transferase und die Epoxid-Hydrolase (Patsalos und Perucca 2002).

Eine große Rolle spielt die Wechselwirkung mit anderen Antikonvulsiva, da bei manchen Epilepsiepatienten eine Kombinationstherapie nötig ist. Bei Kombination mit Phenytoin wird CBZ beschleunigt metabolisiert. Die Plasmakonzentration von Phenytoin kann durch CBZ sowohl erhöht als auch vermindert werden. So kann es in Ausnahmefällen zu Verwirrheitszuständen bis hin zum Koma kommen (Patsalos und Perucca 2002). Die Kombinationstherapie mit Phenobarbital oder Primidon führt über Enzyminduktion zum Absinken des Carbamazepinspiegels (Stefan 1995). Aufgrund der wechselseitigen Beeinflussung bei gleichzeitiger Verabreichung mehrerer Antiepileptika wird eine Kontrolle der Serumspiegel empfohlen.

1.2.5. Klinische Anwendung

CBZ wird eingesetzt bei der Behandlung von fokalen Epilepsien und bei paroxysmalen Dystonien z.B. im Rahmen einer multiplen Sklerose. Darüberhinaus ist CBZ als Schmerzmittel bei der Trigemini- und Glossopharyngeus-Neuralgie und der diabetischen Neuropathie wirksam. CBZ wird auch als Anfallsprophylaxe beim Alkoholentzugssyndrom eingesetzt und zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen, wenn Lithium nicht ausreicht oder nicht angewandt werden darf.

Die übliche Tagesdosis liegt zwischen 400-1200 mg. Die therapeutische Dosis sollte sich bei der Epilepsiebehandlung an der Anfallsfrequenz und an den Nebenwirkungen orientieren. Therapeutische Serumspiegelkonzentrationen liegen zwischen 4-12 mg/l (Ciba-Geigy 1994, Stefan 1995).

1. 3. Gabapentin

1.3.1. Wirkmechanismus

Gabapentin (GBP) ist ein Strukturanalogon des inhibitorischen Neurotransmitters GABA, das im Gegensatz zu GABA die Blut-Hirn-Schranke überwindet. Die strukturelle Eigenschaft macht es den endogenen Aminosäuren L-Leucin, L-Valin und L-Phenylalanin ähnlich und bewirkt, dass es mit ihnen um Bindungsstellen konkurriert.

Die Substanz scheint eine spezifische Bindungsstelle an Neuronen zu haben, die in Beziehung zum L-Aminosäuren-Transportsystem steht. GBP wird entlang der Darmwand über dieses System ins Blut aufgenommen und wahrscheinlich über dasselbe System vom Blut ins ZNS gebracht. Dort hemmt es die verzweigt-kettige Aminotransferase, die L-Leucin, L-Isoleucin und L-Valin in Glutamat umwandelt und verstärkt die Wirkung der Glutamat-Dehydrogenase, die den Abbau von Glutamat katalysiert. GBP inhibiert auch die GABA-Transaminase, die GABA abbaut (Taylor 1994). Möglicherweise wird auch die GABA-Synthese im Gehirn gesteigert und die nicht-vesikuläre Ausschüttung von GABA während eines Anfalls erhöht. Die antiepileptische Wirkung wäre so durch eine Veränderung der Konzentrationen von exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern erklärt (Taylor et al. 1998).

Neuere Forschungen hinsichtlich der schmerzhemmenden Wirkung von GBP zeigen, dass die Bindungsstelle, an die GBP mit hoher Affinität bindet, mit einer Untereinheit der spannungsabhängigen Ca^{2+} -Kanäle assoziiert ist. Elektrophysiologische Untersuchungen ließen annehmen, dass GBP bestimmte Typen von Ca^{2+} -Kanälen moduliert (Gee et al. 1996, Taylor et al. 1998).

Ein durch GBP verminderter Ca^{2+} -Einstrom verringert die Ausschüttung von erregenden Neurotransmittern wie Glutamat und führt so zu einer verminderten AMPA-Rezeptoren-Aktivierung und Noradrenalinfreisetzung im Gehirn (Rose und Kam 2002, Bayer et al. 2004).

1.3.2. Pharmakokinetik

GBP wird im Dünndarm über erleichterten Transport und Diffusion absorbiert. Da der Transport über das L-System für Aminosäuren sättigbar ist, ist die Bioverfügbarkeit abhängig von der Dosis. Bis zu einer Dosis von 1800 mg täglich ist das dosisabhängige Verhalten der

Bioverfügbarkeit weitestgehend proportional. Die Bioverfügbarkeit nach 300 mg beträgt ca. 57%, nach 600 mg ca. 42%. Serumhöchstwerte werden nach 2-3 Stunden erreicht (McLean 1994).

Die Liquorkonzentration beträgt ca. 20% der Serumkonzentration (Ben-Menachem et al. 1992). Die Konzentration im Gehirngewebe ist ungefähr 80% der Serumkonzentration (Ojemann et al. 1988). Um die genaue Verteilung im Gehirn zu analysieren, wurden bei Ratten die Konzentrationen von Gabapentin-Bindungsstellen gemessen. Die höchsten Konzentrationen ließen sich in den äußeren Schichten des zerebralen Kortex, spezifischen Gebieten des Hippokampus und in der molekularen Schicht des Zerebellums feststellen (Hill et al. 1993).

GBP wird nicht in der Leber metabolisiert. Es induziert oder hemmt keine mikrosomalen Enzyme. Die Proteinbindung ist vernachlässigbar. Der resorbierte Anteil der Substanz wird unverändert im Urin ausgeschieden, der nicht resorbierte Anteil über die Faeces. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 5 bis 9 Stunden. Eliminationskonstante, Plasma-Clearance und renale Clearance sind linear abhängig von der Kreatinin-Clearance. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Dosis entsprechend angepasst werden (McLean 1994).

1.3.3. Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von GBP sind Müdigkeit und Schläfrigkeit, Schwindel sowie Ataxie. Eine gewisse Dosisabhängigkeit ist zu bemerken. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Tremor, Nystagmus, Diplopie, Übelkeit und Erbrechen. Die Nebenwirkungen sind meist mild bis mäßig ausgeprägt und bilden sich im Allgemeinen innerhalb von zwei Wochen nach Therapiebeginn zurück. Bei Langzeittherapie ist das Nebenwirkungsprofil unverändert. Schwere Komplikationen wie Erythema multiforme und Stevens-Johnson-Syndrom sind wesentlich seltener als bei herkömmlichen Antiepileptika wie Carbamazepin und Phenytoin (Ramsay 1994).

Kognitive Einbußen sind bei GBP geringer als bei CBZ (Dodrill et al. 1992, Martin et al. 2001). In der Schwangerschaft sollte GBP nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden (Rose und Kam 2002).

1.3.4. Wechselwirkungen

Da GBP nicht metabolisiert wird, nicht mit hepatischen Enzymen interagiert und nicht an Plasmaproteine gebunden wird, sind keine dadurch bedingten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und anderen Antiepileptika bekannt. Die Wirkung von Kontrazeptiva (Norethindronacetat und Ethinylöstradiol) wird nicht beeinflusst (McLean 1994). Zu berücksichtigen ist, dass bei gleichzeitiger Einnahme von aluminiumhydroxid- und magnesiumhydroxidhaltigen Antazida die Bioverfügbarkeit von GBP um 20% sinkt. Außerdem führt die gleichzeitige Gabe von Cimetidin zu einer Reduktion der renalen Clearance von GBP (McLean 1994).

1.3.5. Klinische Anwendung

Ursprünglich zur Behandlung der Spastik gedacht, wurde GBP bald zu einem wirksamen Medikament in der Epilepsitherapie. Es wird als Zusatzmedikament oder als Monotherapie bei fokalen Epilepsien eingesetzt (Taylor et al. 1998). In der Schmerztherapie ist der Einsatz von GBP bereits bei der diabetischen Polyneuropathie und der postherpetischen Neuralgie etabliert. In klinischen Anwendungen wurde die Wirksamkeit unter anderem auch bei Trigeminalneuralgie, therapierefraktärer Glossopharyngeus-Neuralgie, sympathischer Reflexdystrophie und Migräne erwiesen. Erfolgreiche Anwendungen sind auch beim Alkoholentzugssyndrom, bei schizoaffektiven und bipolaren Störungen, beim posttraumatischen Stress-Syndrom und bei Demenz beschrieben worden (Rose und Kam 2002). Die Tagesdosis von GBP liegt zwischen 900 mg und 3600 mg. Die Dosierung richtet sich in der Epilepsiebehandlung nach dem klinischen Bild und nicht nach dem Serumspiegel, der große Schwankungen aufweist (McLean 1994).

1. 4. Nebenwirkungen bei Antiepileptikagabe

Viele Antiepileptika, darunter auch Phenytoin und CBZ führen bei akuter Intoxikation zu einem vestibulo-zerebellären Defizit mit Nystagmus, Ataxie und Dysarthrie. Außerdem können Asterixis (negativer Myoklonus), unwillkürliche Bewegungen und Verhaltensstörungen auftreten (Plaa 1975).

1.4.1. Einflüsse von Antiepileptika auf Augenbewegungen

Prinzipiell gibt es zwei Arten von konjugierten Augenbewegungen, nämlich Sakkaden und langsame Augenfolgebewegungen. Sakkaden dienen dazu, die Augen rasch von einem Objekt zum anderen zu bewegen (Weber und Daroff 1971). Langsame Augenfolgebewegungen (smooth pursuit), dienen dazu, ein sich langsam bewegendes Objekt mit den Augen zu verfolgen (Bittencourt et al. 1980).

1) Sakkaden

Sakkaden sind rasche Augenbewegungen, durch welche die Fixation eines neuen Sehzieles auf der Fovea gewährleistet wird. Um eine Sakkade zu machen, verlassen die Augen ein Sehziel, beschleunigen rasch auf eine Maximalgeschwindigkeit und bremsen dann wieder ab, um das neue Sehziel zu erreichen. Die Geschwindigkeit einer Sakkade nimmt mit größeren Blickwinkelamplituden zu (Bittencourt et al. 1981c). Die Maximalgeschwindigkeit einer Sakkade liegt zwischen 500-700 °/s (Baloh et al. 1975), die Dauer zwischen 30 und 120 ms. Die Sakkadenlatenzzeit, d.h. das Intervall zwischen dem Auftreten eines Sehziels und dem Beginn der Augenbewegung, liegt typischerweise bei ca. 200 ms mit einer Standardabweichung von 25 bis 50 ms (Leigh und Zee 1991). Scharfes Sehen ist während der Dauer einer Sakkade nicht möglich (Gresty et al. 1976).

2) Langsame Augenfolgebewegungen

Langsame Augenfolgebewegungen ermöglichen es, sich bewegende Objekte kontinuierlich auf der Fovea scharf abzubilden. Der Stimulus für diese Folgebewegungen ist die Bewegung eines Abbildes des Zielobjektes auf der Retina, hier insbesondere in der fovealen und perifovealen Region. Der übliche Messparameter für langsame Augenfolgebewegungen ist der "Gain". Er drückt das Verhältnis der Augengeschwindigkeit zur Geschwindigkeit des Zielobjektes aus (Leigh und Zee 1991). Während einer langsamen Augenfolgebewegung können Geschwindigkeiten bis zu 100 °/s erreicht werden (Bittencourt et al. 1980).

3) Blickrichtungsnystagmus und Spontannystagmus

Ein Blickrichtungsnystagmus ist ein von der Blickrichtung abhängiger Nystagmus, der bei Fixation jenseits der Nulllinie auftritt und als pathologisch zu werten ist. Ein Endstellnystagmus tritt bei extremer Auswärtsstellung der Augen auf. Er ist nur dann als pathologisch anzusehen, wenn er länger als 20 bis 30 s andauert. Ein Spontannystagmus ist

durch ein vestibuläres Tonusungleichgewicht bedingt und tritt ohne einen externen Reiz auf. Untersucht wird deshalb bei geschlossenen Augen oder bei offenen Augen im dunklen Raum. Ein geringer Spontannystagmus, dessen Winkelgeschwindigkeit 5 °/s nicht überschreitet, tritt auch bei 10-20% der Gesunden auf (Dieterich und Brandt 1989).

Augenbewegungsstörungen können durch eine Vielzahl von Medikamenten hervorgerufen werden. Bekannt ist dies bei Psychopharmaka wie Benzodiazepinen, trizyklischen Antidepressiva, Phenothiazinen und Lithium. Auch bei Antiepileptika wie Phenytoin, Barbituraten oder CBZ, bei Betablockern und Baclofen, sowie bei Alkohol und Nikotin wird die Okulomotorik beeinträchtigt.

Bedeutsam ist, dass Medikamente, wenn sie in Kombination eingenommen werden, auch bei nicht-toxischen Plasmaspiegeln zu Störungen der Augenbewegungen führen können (Collaborative Group for Epidemiology of Epilepsy 1986). Bei therapeutischen Plasmaspiegeln können prinzipiell alle Arten von Augenbewegungen betroffen sein, besonderes anfällig scheinen jedoch die langsamen Augenfolgebewegungen, Blickhalte- und Konvergenzmechanismen zu sein (Remler et al. 1990, Leigh und Zee 1991).

Augenbewegungsstörungen in Form von Doppelbildern oder Oszillopsien wurden bereits sehr rasch nach der Einführung von Antiepileptika wie CBZ und Phenytoin als typische Nebenwirkungen beobachtet (Williams 1939, Gayford und Redpath 1969, Livingston et al. 1974).

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten, die Antiepileptika erhielten und dabei keine klinischen Anzeichen einer Intoxikation aufwiesen, dennoch Störungen der langsamen Augenfolgebewegungen und der Suppression des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) von durchschnittlich 40% des Normalwertes zeigten (Bittencourt et al. 1980). Geht man bei solchen Veränderungen neurophysiologischer Parameter von einer relativen Intoxikation aus, wäre die Quantifizierung dieser Störungen ein aussagekräftiger Indikator für die relative Toxizität der Antiepileptika (Bittencourt et al. 1981a, Cohen et al. 1985, Tedeschi et al. 1989b).

Bei CBZ sind Störungen des Blickhaltemechanismus aufgrund eines Blickrichtungs- (Umeda und Sakata 1977) oder Downbeat-Nystagmus (Wheeler 1982, Chrousos et al. 1987), Sakkadenverlangsamung (Tedeschi et al. 1989b, de Kort et al. 1990), verlängerte Sakkadenlatenzzeiten und Sakkadendysmetrien (Tedeschi et al. 1982, Remler et al. 1990), eine

okulogyre Krise (Berchou 1979) und eine totale Blickparese (Mulally 1982, Noda und Umezaki 1982) beschrieben worden. Ebenso wurde über einen verminderten Gain der langsamen Augenfolgebewegungen (Bittencourt et al. 1983, de Kort et al. 1990) berichtet.

In einer Studie mit einem ähnlichem Studiendesign wie bei der unsrigen führten sowohl 400 mg als auch 600 mg CBZ zu einer signifikanten Abnahme des Gains der langsamen Augenfolgebewegungen und der durchschnittlichen maximalen Sakkadengeschwindigkeit (Hamilton et al. 1993).

Für Phenytoin wurden Defizite der langsamen Augenfolgebewegungen und der VOR-Suppression (Bittencourt et al. 1980) beschrieben, sowie ein Blickrichtungsnystagmus (Kutt 1964, Booker und Darcey 1973, Riker 1978), ein Downbeatnystagmus (Berger und Kovacs 1982), ein periodisch alternierender Nystagmus (Campbell 1980), eine totale Blickparese (Spector 1976, Fredericks 1986) und Konvergenzspasmen (Guiloff 1980).

Benzodiazepine führen zu einer Verlangsamung der Sakkaden (Gentles und Llwellyn 1971, Bittencourt et al. 1981c), verlängern die Sakkadendauer (Jürgens 1981, Rothenberg und Selkoe 1981a) und verursachen Defizite bei langsamen Augenfolgebewegungen (Holzman et al. 1975, Rothenberg und Selkoe 1981b). Auch wurden ein verminderter Gain und eine erhöhte Zeitkonstante des VOR beobachtet (Blair und Gavin 1979), ebenso eine Divergenzparalyse (Arai und Fujii 1990).

GBP wurde in einer Studie drei Patienten mit erworbenem Pendelnystagmus (MS, Hirnstamminfarkt) und zwei Normalpersonen gegeben (Stahl et al. 1996). Die beiden Normalpersonen entwickelten nach der einmaligen Einnahme von 600 mg GBP einen Blickrichtungsnystagmus. Eine Versuchsperson zeigte zusätzlich eine Abnahme des VOR-Gains. Die Sakkadenmetrik und die Blickfolge waren nicht verändert. Bei den drei Patienten wurden eine Abnahme des erworbenen Pendelnystagmus und eine Visusverbesserung durch 600 mg GBP gezeigt (Stahl et al. 1996).

In einer Placebo-kontrollierten Studie vom gleichen Design wie die vorliegende Studie wurden 400 mg CBZ (retard) mit 600 mg GBP verglichen. Es zeigte sich, dass CBZ etwas mehr als GBP die maximale Sakkadengeschwindigkeit im Vergleich zum Placebo verringerte. CBZ verlängerte im Gegensatz zu GBP signifikant die Sakkadendauer (Noachtar et al. 1998).

Ob ein Patient, der Antiepileptika erhält, visuelle Symptome entwickelt, hängt sehr stark von intraindividuellen Faktoren ab. So scheint das Vergenzsystem bei manchen Menschen anfälliger gegen Stress, Krankheit und Medikamenteneinflüsse zu sein als bei anderen. Diese Patienten neigen eher zu Diplopie und Strabismus (Remler et al. 1990).

Bei der Untersuchung von acht Patienten mit Epilepsie, die über längere Zeit mit Antiepileptika behandelt wurden und die über Sehstörungen in Form von Diplopie und Oszillopsie klagten, fanden sich als Ursache der Störungen ein vertikaler Nystagmus, ein gestörter Vergenzmechanismus und Störungen des vertikalen und horizontalen VOR (Remler 1990). Neben dem Risiko plötzlich auftretender Anfälle sind es gerade die Defizite im visuellen und vestibulären System, die Patienten mit Epilepsie im Straßenverkehr oder beim Umgang mit Maschinen gefährden können (Benson und Barnes 1978).

1.4.2. Einflüsse von Antiepileptika auf das Gleichgewicht

Die drei sensorischen Systeme, die das Gleichgewicht und die aufrechte Haltung des Menschen kontrollieren, sind das propriozeptive, das visuelle und das vestibuläre System (Hufschmidt et al. 1980, Paulus et al. 1984, Dichgans und Diener 1989). Die afferenten und efferenten Leitungsbahnen innerhalb des Gleichgewichtssystems umfassen das Rückenmark, den Hirnstamm, das Zerebellum, das Mittelhirn und den sensomotorischen Kortex. Eine Störung des Gleichgewichtes kann aus der Beeinflussung einer oder mehrerer Komponenten dieses Systems resultieren. Hinsichtlich der Neuropharmakologie des vestibulären Systems ist bekannt, dass sich im Nervus vestibularis Aspartat, Glutamat und Acetylcholin als Neurotransmitter finden (Matsuoka und Domino 1975, Raymond et al. 1988), in den vestibulären Kernen daneben auch GABA (Spencer et al. 1992).

Eine Vielzahl von Medikamenten kann zu Störungen des Gleichgewichtes und zu Schwindel führen, so unter anderem Anästhetika, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Antibiotika, Analgetika, Antidiabetika, kardiovaskuläre Medikamente, Sedativa und Tranquillizer (Ballantyne und Adjodhia 1984, Brandt 1991). Allerdings sind die Mechanismen, die diese Störungen verursachen, unterschiedlich. Sie können wie bei Betablockern durch ein unspezifisches Schwindelgefühl bedingt sein (Cruickshank 1981), ebenso durch Hypoglykämie (Harrill 1951, Currier 1970), durch zerebelläre Ataxie und Störungen der Okulomotorik wie bei einer akuten Phenytoin-Intoxikation oder durch vestibuläre Schäden aufgrund einer Aminoglykosidtoxizität.

Die Intoxikation mit CBZ führt zu einem reversiblen zerebellären Syndrom (Warot et al. 1967, Umeda und Sakata 1977). Auch Barbiturate führen zu Gleichgewichtsstörungen und

Augenbewegungsstörungen (Livingston und Petersen 1956), doch beruht der Mechanismus hier auf einer Aktivierung postsynaptischer GABA-Rezeptoren und einer Unterdrückung der postsynaptischen, glutamatinduzierten Erregung (Barker und Ranson 1978).

Das typische klinische Bild einer akuten Phenytoin-Intoxikation besteht aus starken Gleichgewichtstörungen, Ataxie, Blickrichtungsnystagmus, sakkadierten Augenfolgebewegungen und Störungen des optokinetischen Nystagmus (OKN) und des VOR (Brandt 1991). Zerebelläre Degenerationen wurden bei Patienten mit Epilepsie beobachtet, welche über lange Zeit Phenytoin in normalen oder toxischen Dosen eingenommen hatten (Nozue et al. 1973, Ghatak et al. 1976, McLain et al. 1980).

In einer Placebo-kontrollierten Studie mit CBZ und GBP zeigte sich, dass GBP eine größere Zunahme der Körperschwankungen verursachte als CBZ. Bei CBZ war eine Zunahme der Körperschwankungen nur bei geschlossenen Augen zu verzeichnen. Bei GBP war die Zunahme sowohl mit geschlossenen als auch mit offenen Augen zu registrieren (Noachtar et al. 1998).

1.4.3. Einflüsse von Antiepileptika auf die Feinmotorik

Viele Antiepileptika, darunter CBZ, haben dosisabhängig ein für den Patienten mehr oder weniger stark ausgeprägtes sedatives Nebenwirkungsspektrum und können psychomotorische Funktionen beeinträchtigen (Hamilton et al. 1993). Psychomotorische Tests, welche die Reaktionszeiten, visuo-motorische Koordination oder die Frequenz einer raschen Tippbewegung eines Fingers messen, wurden bereits in der Vergangenheit als Maß für den sedativen Effekt von Medikamenten herangezogen (Bond und Lader 1972, Clarke und Nicholson 1978, Wittenborn 1979). Obwohl diese Aufgaben den Alltagserfordernissen sehr ähnlich sind, ist ihre Aussagekraft doch eingeschränkt. Die Testleistungen sind stark von der Kooperation des Probanden abhängig und erfassen darüberhinaus komplexe senso-motorische Verhaltensmuster, die von mehreren neurophysiologischen Systemen kontrolliert werden (Ganong 1975).

Die präzise Kontrolle der Griffkraft ist eine wesentliche Voraussetzung für den reibungslosen Ablauf von alltäglichen Handlungen wie Schreiben, Ankleiden oder Gebrauch von Essensbesteck. Im Alltagsleben müssen nicht nur Griffkräfte konstant gehalten werden, sondern es müssen Griffkräfte sich auch entsprechend externen Erfordernissen dynamisch

verändern können (Kriz et al. 1995). Ein gutes Beispiel hierfür ist das Halten einer Tasse, in die Kaffee eingegossen wird. Mit zunehmender Füllung, d.h. mit zunehmendem Gewicht der Tasse, muss die Griffkraft gesteigert werden, damit die Tasse nicht fallengelassen wird. Ähnliches gilt, wenn auf ein festgehaltenes Objekt eine seitliche Zugkraft ausgeübt wird (Hermsdörfer und Mai 1995). Wird ein Gegenstand zwischen Daumen und Zeigefinger gehalten, würde bei zu geringem Krafteinsatz der Gegenstand aus den Fingern rutschen, bei zu hohem Kraftaufwand könnte er zerstört werden (Hermsdörfer et al. 1994). Beim Anheben eines Objektes verändert sich die Griffkraft parallel zur Änderung der Gewichtskraft G (Johansson und Westling 1984). Unvorhersehbare seitliche Kräfte, die das Objekt aus den Fingern ziehen könnten, werden mit einer Steigerung der Griffkraft beantwortet (Johansson et al. 1992).

Läsionen des zentralen Nervensystems haben häufig eine Störung von Handfunktionen und insbesondere von feinmotorischen Leistungen zur Folge und fallen den betroffenen Patienten meist rasch auf. Die Patienten beklagen eine Ungeschicklichkeit oder generell verminderte Kontrolle über ihre Hände, können jedoch selten genauere Angaben machen. Die klinische Untersuchung der Handfunktion konzentriert sich vornehmlich auf die qualitative Bewertung von Leistungen bei einfachen Aufgaben. Eine differenzierte und quantitative Beurteilung einzelner Leistungsaspekte ist im Rahmen der orientierenden klinischen Untersuchung kaum möglich (Hermsdörfer et al. 1994). Im Gegensatz zu invasiven Ableitungstechniken wie der Elektromyographie erlaubte die in der vorliegenden Studie angewandte Messapparatur mit dem dazugehörigen Softwareprogramm eine für den Probanden nicht belastende, quantitative Erfassung der Griffkraft bei unterschiedlichen feinmotorischen Aufgaben.

Es ist bekannt, dass Antiepileptika wie CBZ oder Phenytoin zu Dysfunktionen des Zerebellums und somit z.B. zu Tremor führen können (Remler et al. 1990). Da zerebelläre Defizite als Störungen der Feinmotorik imponieren können, wurde in der vorliegenden Studie der Versuch unternommen, mögliche durch CBZ oder GBP hervorgerufene zerebelläre Dysfunktionen mit Hilfe der Fingerkraftmessung quantitativ zu erfassen. Dies schien umso interessanter, als sich bei einem bisherigen Vergleich beider Medikamente, bei dem jedoch nur 600 mg GBP gegeben wurde, kein Einfluss auf die Fingerpräzision messen ließ (Noachtar et al. 1998).

1. 5. Fragestellung

In der vorliegenden Studie sollte der Einfluss einer Einmalgabe von 400 mg CBZ (retard) und 900 mg GBP mit etablierten neurophysiologischen Testverfahren untersucht werden. Getestet wurden entsprechend der Qualität der häufigsten Nebenwirkungen das okulomotorische, das vestibuläre und das zerebelläre System.

Dass CBZ und GBP Augenbewegung und Gleichgewicht beeinflussen, ist für eine Dosis von 400 mg CBZ und 600 mg GBP beschrieben worden (Noachtar et al. 1998). Die klinische Erfahrung hat jedoch gezeigt, dass 400 mg CBZ eine höhere Effektivdosis darstellt als die bei Markteinführung empfohlenen 600 mg GBP. Daher war eine erneute klinische Studie mit der heutigen Dosisempfehlung von 900 mg GBP nötig, um eine tragfähige Aussage zu gewinnen und die Verträglichkeit beider Medikamente vergleichen zu können.

Es wurde mit Hilfe der Elektronystagmographie, der Posturographie, der Fingerkraftmessung sowie eines Fragebogens ermittelt, welche Effekte CBZ und GBP hervorrufen. Es konnte damit überprüft werden, ob das neuere Antiepileptikum GBP geringere zentralnervöse Nebenwirkungen aufweist, als das seit langem in der Behandlung von Anfallserkrankungen verwendete CBZ.

Darüber hinaus sollten Aussagen getroffen werden, ob ein Zusammenhang zwischen den gemessenen Serumspiegeln der Medikamente und dem Grad der zentralnervösen Nebenwirkungen zu erkennen ist.

2. MATERIALIEN UND METHODEN

2. 1. Studienplan

2.1.1. Konzeption und Auswahl der Probanden

12 gesunde Probanden (7 männliche und 5 weibliche Probanden) nahmen an der Studie teil. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 24 Jahre (Altersspanne: 20 bis 39 Jahre). Die Probanden erklärten sich freiwillig zur Teilnahme an der Studie bereit. Die Auswahl erfolgte über eine internistische und eine neurologische Untersuchung. Aufgenommen wurden nur Probanden, die älter als 18 Jahre waren, und deren Anamnese, körperliche Untersuchung und Blutwerte keine pathologischen Auffälligkeiten zeigten. Zudem wurde darauf geachtet, dass sie in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Studie keine ernsthafte Erkrankung durchgemacht hatten bzw. in den letzten 3 Monaten an keiner anderen Medikamentenstudie teilgenommen hatten. Die eingangs durchgeführte Blutabnahme umfasste ein großes Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, Leberwerte, CK, LDH, Cholesterin, Triglyceride, Harnsäure, Calcium, Eisen, Gesamteiweiß, Glukose und eine CAF-Elektrophorese.

Die Einnahme anderer Medikamente einschließlich oraler Kontrazeptiva war unmittelbar vor und während des Versuchszeitraumes nicht erlaubt. Zum Ausschluss einer Schwangerschaft wurde ein hCG-Schnelltest vor Versuchsbeginn durchgeführt. Probandinnen mussten eine verlässliche Verhütungsmethode anwenden. Die Probanden wurden aufgefordert, jegliche Änderung ihres Gesundheitszustandes, die am Versuchstag selbst oder danach auftrat, unverzüglich zu melden. Der Versuchsleiter hätte in so einem Fall geprüft, ob die Gesundheitsbeeinträchtigung als Folge der Studienteilnahme eingetreten sein konnte und hätte gegebenenfalls eine Behandlung und/oder den Ausschluss des Probanden von der Studie veranlasst.

Die Probanden waren ordnungsgemäß versichert. Sie wurden über die Vertraulichkeit der Studie aufgeklärt. Sie wussten, dass die Ergebnisse ohne Namensnennung veröffentlicht würden. Nach genauer Erläuterung über Ziel und Ablauf der Studie, sowie die mit der Medikamenteneinnahme verbundenen Risiken gab jeder Proband sein schriftliches

Einverständnis. Jeder Proband konnte zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden.

2.1.2. Studiendesign

Die Studie wurde im größeren Rahmen einer cross-over-Doppelblindstudie durchgeführt, bei der insgesamt vier Antiepileptika getestet wurden (Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin, Pregabalin). Die vorliegende Studie bezieht sich auf die Wirkungen von CBZ und GBP. Jeder Proband erhielt an zwei verschiedenen Versuchstagen jeweils eines der Medikamente. Zwischen den Versuchstagen mussten jeweils mindestens 5 Tage liegen, um Interaktionen zwischen den Präparaten zu vermeiden. Die Medikamentengabe war randomisiert. Die Probanden durften in der Zeitspanne von 24 Stunden vor Versuchsbeginn bis zum Ende des Versuchstages keinen Alkohol zu sich nehmen. Am Versuchstag selbst durften sie nach einem leichten Frühstück weder rauchen noch andere Genussmittel wie Kaffee, Tee oder koffeinhaltige Getränke konsumieren.

Pro Versuchstag werden zwei Probanden getestet:

Uhrzeit	Proband 1	Proband 2
7:30	Ankunft im Labor	
8:00	Basismessung/Medikamentengabe	
8:30		Ankunft im Labor
9:00		Basismessung/Medikamentengabe
10:00	Versuchsblock I, Serumspiegel	
11:00		Versuchsblock I, Serumspiegel
12:00		
13:00	Versuchsblock II, Serumspiegel	
14:00		Versuchsblock II, Serumspiegel
15:00	Versuchsblock III, Serumspiegel	
16:00		Versuchsblock III, Serumspiegel

Die Versuchszeitpunkte 0, 2, 5 und 7 Stunden nach Medikamentengabe werden im Folgenden als t₀, t₂, t₅ und t₇ bezeichnet.

2. 2. Medikamentenapplikation

Die Medikamentengabe erfolgte nach der Basismessung. Um therapeutische Serumspiegel zu erreichen, wurden 400 mg Carbamazepin (Tegretal retard[®], Novartis) und 900 mg Gabapentin (Neurontin[®], Pfizer) verabreicht. Die Tabletten wurden zermörsert und in identische, undurchsichtige Gelatine-Kapseln gefüllt, die dann mit einem Glas Wasser verabreicht wurden.

2. 3. Testverfahren

2.3.1. Elektronystagmographie

Der ENG-Messplatz besteht aus einer Drehstuhlanlage, einem Rundhorizont und der Registrier- und Aufzeichnungseinheit. Der Proband sitzt in 1,5 Meter Entfernung zu einem weißen Rundhorizont. Der Kopf des Probanden wird mittels einer Nackenstütze fixiert. Auf den Rundhorizont wird ein sich sinusförmig bewegender roter Laserpunkt als visueller Stimulus für die langsamen Augenfolgebewegungen projiziert. Für die Messung der Sakkaden leuchten in vorgegebenen Winkelgraden Leuchtdioden auf dem Schirm auf. Ein Winkelgrad von 0° entspricht dabei dem Punkt, den der Blick des Probanden bei Geradeausblick trifft (Büttner und Grundei 1995).

Nach Entfettung der Haut werden zwei Napfelektroden aus Silberchlorid für die Aufzeichnung der horizontalen Augenbewegungen an die äußeren Lidwinkel geklebt. Zur Messung der vertikalen Komponenten werden zwei weitere Elektroden über und unter das rechte Auge in Höhe der Pupillenmitte geklebt. Die Elektroden werden so verschaltet, dass ein Galvanometerausschlag nach oben resultiert, wenn die Augen nach rechts bzw. oben bewegt werden. Das Auflösungsvermögen des Systems liegt zwischen 1° bis 2°. Die horizontalen und vertikalen Augenbewegungen des Probanden sowie der Signalimpuls werden mittels der DC-Elektrookulographie von einem Siebenkanal-FM-Taperecorder aufgezeichnet und gleichzeitig von einem Thermoprinter (Watanabe Linearrecorder mark VII) ausgedruckt. Die Aufzeichnung der vertikalen Augenbewegungen dient zusätzlich dem leichteren Auffinden von Lidartefakten. Die Messungen dauern pro Versuchsblock ca. 15 Minuten.

Das Messprotokoll sieht folgendermaßen aus:

<i>Aufgabenbezeichnung:</i>	<i>Aufgabeninhalt:</i>
1. Eichung	Punkt fixieren bei $-20/0/+20^\circ$
2. Spontannystagmus	Augen ca. 1 Minute geschlossen halten
3. Blickrichtungsnyst.	Punkt fixieren bei $-40/-30/-20/-10/0/+10/+20/+30/+40^\circ$
4. Eichung	Punkt fixieren bei $-20/0/+20^\circ$
5. Langsame Augenfolge	Verfolgen einer Sinusbewegung
6. Eichung	Punkt fixieren bei $-20/0/+20^\circ$
7. Sakkaden	Blicksprünge zwischen $-40/+40^\circ$
8. Abschlußeichung	Punkt fixieren bei $-20/0/+20^\circ$

1) Eichung

Die Basiseichung erfolgt mit zwei je 20° von der Mittellinie entfernten Leuchtdioden auf dem Rundhorizont. Eine Auslenkung von 20° auf dem Rundhorizont entspricht 10 mm Auslenkung auf dem Thermoprinter. Als Registriergeschwindigkeit des Printers werden 1 cm/s gewählt. Diese Kalibration wird während der Messungen innerhalb eines Blockes dreimal wiederholt, um Fluktuationen des Gains der langsamen Augenfolgebewegungen zu minimieren (Büttner und Grundei 1995).

2) Spontannystagmus

Der Proband hält für ca. 60 s die Augen geschlossen, um einen eventuell auftretenden Spontannystagmus feststellen zu können.

3) Blickrichtungsnystagmus

Anschließend fixiert der Proband Lichtpunkte, die sich 0° , 10° , 20° , 30° und 40° sowie -10° , -20° , -30° und -40° seitlich des Mittelpunktes auf einer horizontalen Geraden befinden. Hiermit wird das Vorliegen eines Blickrichtungsnystagmus untersucht. Der Proband fixiert diese Lichtpunkte für je 20 s. Bei größeren Winkelgraden wird ca. 30 s gewartet, um bei der Auswertung später feststellen zu können, ob ein möglicherweise aufgetretener Nystagmus erschöpflich war oder nicht.

4) langsame Augenfolgebewegungen

Bei der Untersuchung der langsamen Augenfolgebewegungen verfolgt der Proband aufmerksam einen von einem Laser auf den Schirm projizierten roten Punkt, der sich sinusförmig mit Geschwindigkeiten von 18, 36, 54 und 72 °/s in horizontaler und vertikaler Ebene bewegt. Die maximale Auslenkung des Punktes beträgt 30°.

5) Sakkaden

Zuletzt wird der Proband aufgefordert, 2 Lichtpunkte, die sich in jeweils 40° Abstand zur Mitte befinden, einmal in der horizontalen und einmal in der vertikalen Ebene mit raschen Blicksprüngen zu verfolgen. Die Lichtpunkte leuchten für ca. 2,2 s abwechselnd auf, wobei der eine in dem Moment aufleuchtet, in dem der andere erlischt.

2.3.2. Posturographie

Mit Hilfe einer Kraftmessplattform wurde die Stabilität des Standes bzw. die Standunruhe eines Probanden quantifiziert (Mehrkomponentenmessplattform Typ 9281B, Firma Kistler). Prinzipiell können hiermit die drei Komponenten F_x , F_y und F_z einer auf die Plattform angreifenden Kraft F sowie die drei Komponenten M_x , M_y und M_z des auf den Ursprung des Koordinatensystems bezogenen, resultierenden Momentvektors M ermittelt werden. Diese Methode wird im Gegensatz zur dynamischen Posturographie, bei der die Plattform nicht fixiert ist, sondern sich bewegt, auch als statische Posturographie bezeichnet (Kapteyn und de Witt 1972, Hufschmidt et al. 1980, Diener et al. 1984).

Während der Messung steht der Proband auf der Plattform. Die Standunruhe wird durch die seitliche Auslenkung des Schnittpunktes der angreifenden Kraftvektoren ausgedrückt, der als COF (center of force) bezeichnet wird. Der COF entspricht dabei nicht in jedem Falle dem Körperschwerpunkt. An jeder der vier Ecken der Plattform befindet sich ein piezoelektrischer Kraftaufnehmer, der die angreifenden Kräfte in allen drei Ebenen misst (Hufschmidt et al. 1980). Die von der Plattform generierten Analogdaten werden verstärkt, digital umgewandelt und mit Hilfe eines Computersystems (Intertechnique IN 110; High-pass-Filter: 0,09 Hz; 60 dB/decade) verrechnet und graphisch dargestellt. Gemessen werden die anterior-posteriore und laterale Körperschwankung sowie der resultierende Vektor aus den beiden Richtungsvektoren. Als Kriterium für die Haltungsstabilität wird der root-mean-square (RMS)

herangezogen, der ein geeignetes Maß für die durchschnittliche Körperschwankung darstellt und einen Vergleich der Messwerte unter verschiedenen experimentellen Bedingungen erlaubt (Bles et al. 1980, Paulus et al. 1984).

Während der Messung steht der Proband mit nahezu geschlossenen Füßen auf der Messplattform. Er hält den Blick geradeaus auf einen weißen Vorhang mit bunten Punkten gerichtet, der eine Blickfixation erschwert. Er lässt die Arme locker neben dem Körper hängen und wird aufgefordert, so ruhig wie möglich zu stehen. Die Messung wird erst dann gestartet, wenn der Proband sein Gleichgewicht gefunden hat. Danach darf die Stellung der Füße nicht mehr verändert werden.

Die Gleichgewichtsmessung wird unter 10 Bedingungen durchgeführt. Als erstes steht der Proband auf einem Holzbrett auf der Kistler-Plattform. Dies entspricht dem normalen Stand. Als zweites werden die Augen geschlossen. Die visuelle Kontrolle fällt somit weg.

Bei der dritten Bedingung wird der Kopf rekliniert. So sollen die Tiefenrezeptoren im Halsbereich gestört werden. Dann wird die selbe Übung mit geschlossenen Augen ausgeführt. Hier wird zusätzlich die visuelle Kontrolle genommen.

Bei der fünften Bedingung liegt zwischen Kistler-Plattform und Holzbrett ein Schaumstoffblock (Höhe 10 cm, spezifisches Gewicht 40 g/cm^3). Hierdurch werden die somatosensorischen Afferenzen, der für die Tiefensensibilität zuständigen Rezeptoren im Bereich der unteren Extremität gestört. Die Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes erfolgt dann vornehmlich durch das visuelle und das vestibuläre System sowie die Tiefenrezeptoren im Halsbereich (Brandt 1991). Als sechste Bedingung wird der Stand auf dem Schaumstoff mit geschlossenen Augen ausgeführt.

Als 7. und 8. Bedingung wird bei Schaumstoffunterlage der Kopf rekliniert. Es wird die Gleichgewichtskontrolle einmal mit offenen und einmal mit geschlossenen Augen untersucht. Diese Aufgaben haben durch die Beeinträchtigung mehrerer gleichgewichts-kontrollierender Systeme einen hohen Schwierigkeitsgrad.

Als 9. Bedingung wird die Standkontrolle auf der Kistler-Plattform im unphysiologischen Tandemschritt gemessen. Hier berührt die Spitze des einen Fußes die Ferse des anderen. Als letztes wird der Tandemschritt mit geschlossenen Augen bewertet.

Bei jedem Versuchsblock werden insgesamt 10 Messungen auf der Plattform durchgeführt. Die Dauer beträgt pro Messung knapp 26 s.

2.3.3. Fingerkraftmessung

Während der Messungen sitzt der Proband an einem Tisch mit Blick auf einen in ca. 70 cm Entfernung vor ihm stehenden Monitor. Zwischen Daumen und Zeigefingerspitze hält er einen zylinderförmigen Fingerkraftaufnehmer (Länge 20 mm, Durchmesser 20 mm, Gewicht 15 g). Die übrigen Finger werden so flektiert, dass sie Zeigefinger und Daumen nicht unterstützend berühren. Der ganze Arm wird während der Messung frei in der Luft gehalten. Im Kraftaufnehmer befindet sich ein Miniatorsensor zur Messung der ausgeübten Griffkraft. Rechtshänder halten den Kraftaufnehmer rechts, Linkshänder links. Die aktuelle Fingerkraft wird als 12-Bit-Wert ausgegeben. Das Gerät wird an die serielle Schnittstelle eines PCs (IBM-kompatibel) angeschlossen. Die Justierung des Nullpunktes der Kraftmessung erfolgt zu Beginn jedes Versuchstages. In regelmäßigen Abständen wird die Verstärkung überprüft. Die Kraftmessung geht von 0-100 N bei einer Genauigkeit von $\pm 0,1$ N. Das Messsignal beträgt bei 0 N: 0 und bei 100 N: 4000 (Hermsdörfer et al. 1994).

Das Signal des Kraftaufnehmers wird verstärkt, digitalisiert und über eine serielle Schnittstelle dem Computer zugeführt. Die Fingerkraft, die zwischen Daumen und Zeigefinger auf den Kraftaufnehmer ausgeübt wird, wird durch visuelles Feedback als vertikaler Balken auf dem Monitor dargestellt. Aufgabe des Probanden ist es, die Fingerkraft so zu verändern, dass das obere Ende des vom Probanden kontrollierten Feedbackbalkens auf gleicher Höhe mit der Ziellinie auf dem Bildschirm ist. Die Höhe der Ziellinie und ihre zeitlichen Veränderungen werden im Rahmen der einzelnen Aufgabenblöcke des Programms FSJ modifiziert. Die Höhe der Ziellinie entspricht einem bestimmten Kraftniveau und steigt mit zunehmender Griffkraft. Die Ziellinie kann stationär sein, sich sinusförmig oder randomisiert auf- und abbewegen. Der Proband muss verschiedene Aufgaben mit dem Kraftaufnehmer durchführen, die durch das Softwareprogramm FSJ vorgegeben sind. Bevor die eigentlichen Messungen beginnen, kann sich der Proband mit jedem Aufgabentypus in zwei bis drei Durchgängen vertraut machen. Es werden folgende 6 Aufgaben getestet:

1+2) Halten einer konstanten Kraft mit und ohne visuellem Feedback

Aufgabe ist es, den visuell gesteuerten Feedback-Balken mit einem Zielbalken möglichst in Deckung zu bringen, wobei über 15 s eine konstante Kraft von 5 N aufgewendet werden muss. Diese Aufgabe wird zweimal durchgeführt. In einer zweiten Variante wird der vom Probanden gesteuerte Feedback-Balken nach 5 s ausgeblendet, wobei der Proband

aufgefordert wird, die Griffkraft dennoch in den restlichen 10 s auf dem vorherigen Niveau von 5 N konstant zu halten. Auch die zweite Variante wird zweimal durchgeführt. Die Versuchsdauer beträgt für beide Varianten jeweils 2 x 15 s.

3) Schnelle Kraftwechsel

Aufgabe ist es, die Griffkraft in schnellem Wechsel zu erhöhen und wieder zu senken. Der Proband muss zwischen zwei Zielbalken auf dem Bildschirm, die Kraftniveaus von 6 N bzw. 18 N entsprechen, so schnell wie möglich hin- und herspringen. Entscheidend ist jedoch nicht die Präzision, sondern die Geschwindigkeit. Es gibt drei Durchgänge. Die Aufgabe dauert 3 x 8 s.

4+5) Sinus-Tracking, Nachfahren einer Sinusbewegung mit 0,2 bzw. 1,0 Hz

Beim Sinustracking soll der Proband mit dem von ihm gesteuerten Feedbackbalken den Zielbalken verfolgen. Der Zielbalken bewegt sich sinusförmig zwischen den Kraftniveaus 2.5 und 7.5 N. Drei Durchgänge werden bei einer Frequenz des Zielbalkens von 0,2 Hz, drei weitere bei einer Frequenz von 1,0 Hz durchgeführt. Beide Varianten dauern jeweils 3 x 20 s.

6) Random-Tracking

Im Gegensatz zum Sinustracking bewegt sich der Zielbalken, den der Proband möglichst deckungsgleich verfolgen muss, bei diesem Aufgabentypus pseudorandomisiert zwischen den Kraftniveaus 2,5 und 7,5 N. Die Zielbewegung ist das Produkt dreier nicht sinusförmiger Wellen. Die Aufgabe dauert 3 x 20 s.

2.3.4. Nebenwirkungsfragebogen

Die Probanden erhalten vor Medikamenteneinnahme sowie 2, 5 und 7 Stunden nach Medikamenteneinnahme einen Fragebogen, auf dem sie über subjektiv empfundene Nebenwirkungen berichten sollen. Es wird explizit nach den folgenden 8 Nebenwirkungen gefragt: Müdigkeit, Schwindel, Stand- und Gangunsicherheit, Kopfschmerzen, Zittern der Hände, Sehstörungen, Nervosität sowie Übelkeit/Erbrechen. Zusätzlich können die Probanden, falls erforderlich, andere Symptome angeben (vgl. Anhang Nebenwirkungsfragebogen).

2. 4. Analyse der Messdaten

2.4.1. Statistik

Es wurde zum einen der Einfluss eines Medikaments auf die einzelnen Probanden getestet und zum anderen die Wirkung der beiden Medikamente auf die Probanden miteinander verglichen.

Um den intraindividuellen Einfluss eines Medikaments festzustellen, wurde der Friedman-Test angewandt. Der Friedman-Test stellt eine verteilungsfreie Variante des speziellen zweifaktoriellen Varianzanalyse-Modells für den Vergleich mehrerer abhängiger Stichproben dar. Die vier Messwerte jedes Probanden wurden für beide Medikamente hinsichtlich Zeitpunkt, Serumspiegel und Effekt verglichen. Als statistisch signifikant galt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

Für den Vergleich von CBZ mit GBP wurde der Wilcoxon-Test herangezogen. Der Wilcoxon-Test ist ein nichtparametrischer Test zum Vergleich zweier verbundener Stichproben quantitativer Merkmale. Die Prüfgröße des Tests wird aus den Rangzahlen der Differenzen der Stichprobenwerte berechnet. Verglichen wurden die Messwerte jeder Bedingung hinsichtlich Zeitpunkt, Serumspiegel und Effekt. Beim Vergleich im Zeitverlauf wurden die Messwerte beider Medikamente bei t_0 , t_2 , t_5 und t_7 miteinander verglichen. Beim Vergleich nach Serumspiegel wurden die Messwerte entsprechend der Reihenfolge des Serumspiegelanstiegs geordnet und die entsprechenden Werte beider Medikamente verglichen. Beim Vergleich nach Effekt wurden die Messwerte ihrer Höhe nach sortiert. Dann wurden die höchsten bis niedrigsten Werte bei beiden Medikamenten miteinander verglichen. Diese verschiedenen Analyseansätze sollten der interindividuell verschiedenen Pharmakodynamik und Pharmakokinetik Rechnung tragen. Als statistisch signifikant galt ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

2.4.2. Sakkaden

Die auf Videotape aufgezeichneten ENG-Daten wurden mit Hilfe eines von K. Bartl (Neurologische Klinik der LMU München) erstellten Computerprogramms digitalisiert und in Ada-Files umgewandelt.

Die Sakkaden wurden mit dem Computerprogramm "Sakko" von J. Ditterich ausgewertet. Alle Daten wurden zunächst mit einem 50 Hz-Notch-Filter zur Beseitigung von Netzbrummeinstreuungen und einem PFMH-Filter zur Eliminierung von Artefakten gefiltert. Dann wurden die Augenpositionsspur und die Laserpositionsspur für Blicksprünge von $\pm 20^\circ$ geeicht. Um dem ENG-typischen Problem des Nulllinienshifts entgegenwirken zu können, wurde die Möglichkeit entwickelt, nicht nur absolute, sondern auch relative Positionen für die Eichung heranziehen zu können. Hierfür musste ein Fixpunkt, der absolute Nullpunkt, definiert werden. Die Blickpositionen von $\pm 20^\circ$ wurden auf diesen absoluten Nullpunkt bezogen.

Die Sakkaden von $\pm 40^\circ$ wurden mit diesen Eichdaten ebenfalls geeicht. Das Programm "Sakko" detektierte Sakkaden mittels eines Filters, in einem zweiten Schritt wurden durch ein Betafit-Verfahren die Sakkadenparameter extrahiert. Nach dieser vollautomatischen Auswertung konnte der Benutzer die Daten selbst nachbearbeiten. In der abschließenden Paradigmenauswertung wurden als Parameter der Gain, das heißt das Verhältnis aus der Sakkadenamplitude (Istwert) in Winkelgrad ($^\circ$) zur Zielamplitude (Sollwert) in Winkelgrad ($^\circ$) sowie die maximale Sakkadengeschwindigkeit ($^\circ/\text{s}$) analysiert.

Das Programm "Sakko" berechnete für die ausgeführten Sakkaden pro Versuchsblock den Median der einzelnen Parameter. Für die Gesamtauswertung wurde der arithmetische Mittelwert der 12 Medianwerte für die Zeitpunkte t_0 , t_2 , t_5 , und t_7 bei jedem Medikament berechnet.

2.4.3. Langsame Augenfolgebewegungen

Die langsamen Augenfolgebewegungen wurden mit dem Programm "Wineye" von Dr. S. Glasauer (Neurologische Klinik der LMU München) ausgewertet. Zunächst wurden die Augenpositionsspur und die Laserpositionsspur für Blicksprünge von $\pm 20^\circ$ geeicht.

Mittels eines Sinusfit-Verfahrens konnten die Winkelgeschwindigkeit ($^\circ/\text{s}$) der Laserspur und der Augenbewegung ermittelt werden. Dabei wurden die aufgezeichneten ENG-Sinuskurven des Auges und der Laserspur mit den vorgegebenen Sinuskurven des Computerprogramms annäherungsweise zur Deckung gebracht.

Der Geschwindigkeitsgain entsprach dem Quotienten aus der Winkelgeschwindigkeit der Augenbewegung und der Winkelgeschwindigkeit der Laserspur.

2.4.4. Blickrichtungsnystagmus / Spontannystagmus

Die durch das Softwareprogramm aufgezeichneten Augenbewegungen wurden am PC genau untersucht. Jede auffällige Stelle konnte vergrößert und genauestens analysiert werden. Auf diese Weise ließ sich ein möglicher Blickrichtungsnystagmus oder ein möglicher Spontannystagmus finden.

2.4.5. Posturographie

Die durch den Kraftaufnehmer gewonnenen Daten wurden vom Computersystem digital umgewandelt und als RMS (root-mean-square = quadratischer Mittelwert) angegeben. Analysiert wurde die Körperschwankung mittels RMS bei den 10 verschiedenen Gleichgewichtsübungen.

Verlor ein Proband während einer Übung das Gleichgewicht und musste einen Ausfallschritt machen, wurde die Übung wiederholt. Gewertet wurde dann die bessere. Es lagen für jeden Probanden zu jedem Messzeitpunkt 10 Einzelwerte vor.

2.4.6. Fingerkraft

1) Halten einer konstanten Kraft mit und ohne visuellem Feedback

Ausgewertet wurde jeweils der Zeitraum von 5 bis 15 s. Das Konstanthalten der Griffkraft wurde ebenfalls mit Hilfe des RMS analysiert (Poulton 1974, Kriz et al. 1995).

Es wurde der arithmetische Mittelwert aus zwei Durchgängen errechnet (2 x mit / ohne visuellem Feedback).

2) Schnelle Kraftwechsel

Innerhalb der achtsekündigen Aufgabendauer wurde der Zeitraum von 4 s analysiert, bei dem der Proband die Aufgabe am besten ausführte ("best performance"). Analysiert wurde die Frequenz der schnellen Kraftwechsel.

3) Tracking : Nachfahren einer Sinusbewegung und Random-Tracking

Ausgewertet wurde im Zeitraum von 5 bis 20 s wiederum der RMS. Aus den jeweils drei Versuchen mit den Frequenzen 0,2 und 1,0 Hz sowie im Random-Tracking wurde der arithmetische Mittelwert errechnet.

2.4.7. Nebenwirkungsfragebogen

Die im Fragebogen aufgelisteten 8 Kriterien wurden gleich gewichtet und mittels eines Punktesystems ausgewertet. Es konnte bei jeder Nebenwirkung die Angabe „keine, wenig, mittelstark und stark“ angekreuzt werden. Für die Angabe „keine Nebenwirkung“ wurden 0 Punkte vergeben, für „wenig“ 1 Punkt, für „mittelstark“ 2 Punkte und für „stark“ 3 Punkte. Bei der Auswertung wurden die Fragebögen zunächst nach Medikament und Zeitpunkt sortiert. Anschließend wurde die Punktzahl der einzelnen Nebenwirkungen addiert. Der Gesamtscore wurde als Säulendiagramm dargestellt.

2.4.8. Serumspiegelbestimmung

Zu Beginn der Zeitpunkte t_2 , t_5 und t_7 wurde eine periphere venöse Blutentnahme durchgeführt und ein Serumröhrchen gefüllt. Das Blut wurde zentrifugiert und das Serum dann bis zur endgültigen Bestimmung tiefgekühlt gelagert.

Die Bestimmung des Carbamazepin-Serumspiegels erfolgte im Institut für Klinische Chemie im Klinikum Großhadern mit Hilfe des AxSYM Carbamazepin Assays der Firma Abbott, basierend auf der Methode eines Fluoreszenzpolarisations-Immunoassays (FPIA).

Die Bestimmung des Gabapentin-Serumspiegels erfolgte mittels HPLC (high performance liquid chromatography) im Biochemischen Labor der Gesellschaft für Epilepsieforschung e.V. in Bielefeld.

3. ERGEBNISSE

3.1. Serumspiegelverläufe

3.1.1. Serumspiegelverlauf von CBZ

Der durchschnittliche Serumhöchstspiegel von CBZ wurde 7 Stunden nach Einnahme (Zeitpunkt t7) gemessen, wobei der Wert 5 Stunden nach Einnahme (Zeitpunkt t5) nur leicht geringer war. Bei einigen Probanden wurde der Serumhöchstspiegel bei t5 gemessen. Der Mittelwert der 12 Probanden lag nach 2 Stunden (Zeitpunkt t2) bei 3,04 $\mu\text{g/ml}$ (Standardabweichung: 1,06), zum Zeitpunkt t5 bei 3,82 $\mu\text{g/ml}$ (Standardabweichung: 0,90) und zum Zeitpunkt t7 bei 3,90 $\mu\text{g/ml}$ (Standardabweichung: 0,85) (Tab. 7.1).

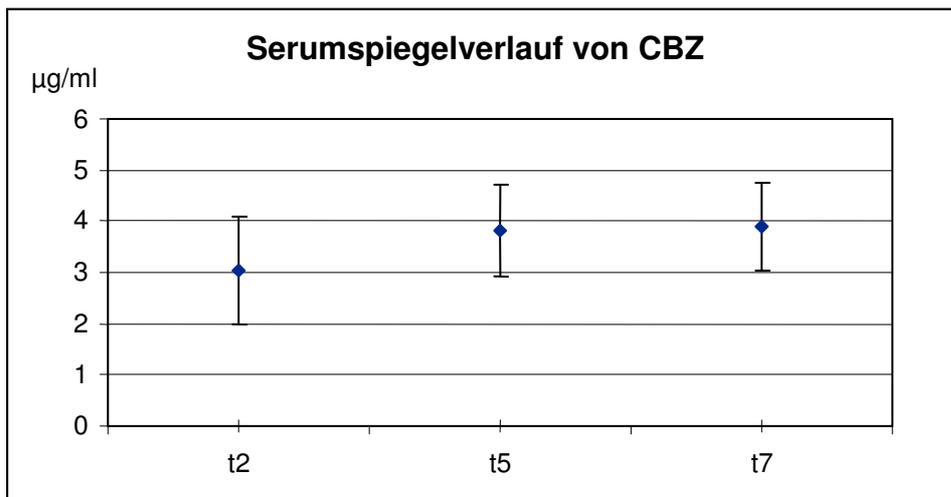


Abb. 3.1: Serumspiegelkonzentrationen 2 (t2), 5 (t5) und 7 (t7) Stunden nach Einnahme einer Dosis von 400 mg CBZ retard.

3.1.2. Serumspiegelverlauf von GBP

Der durchschnittliche Serumhöchstspiegel von GBP wurde zum Zeitpunkt t2 gemessen. Danach sank er kontinuierlich ab (Tab. 7.2). Der Mittelwert der 12 Probanden lag zum Zeitpunkt t2 bei 4,71 $\mu\text{g/ml}$ (Standardabweichung: 1,15), bei t5 bei 3,72 $\mu\text{g/ml}$ (Standardabweichung: 1,13) und bei t7 bei 2,68 $\mu\text{g/ml}$ (Standardabweichung: 0,79).

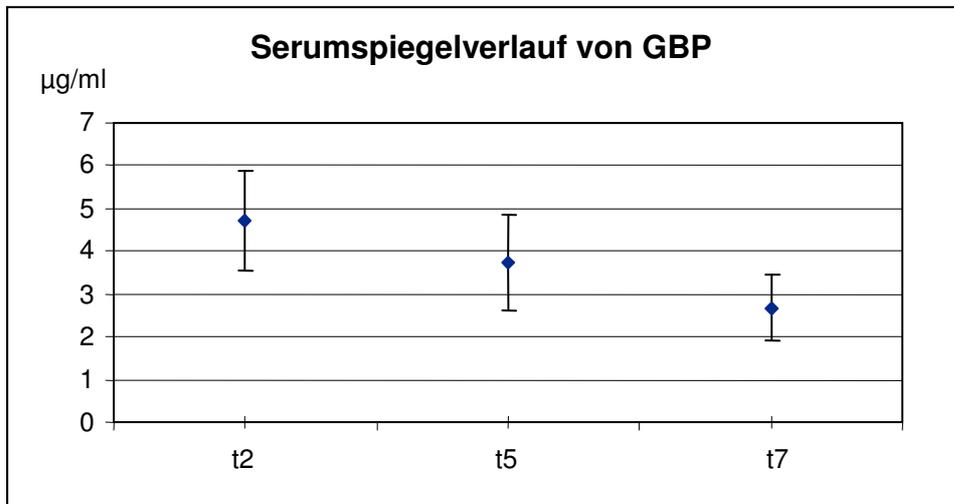


Abb. 3.2: Serumspiegelkonzentrationen 2 (t2), 5 (t5) und 7 (t7) Stunden nach Einnahme einer Dosis von 900 mg GBP.

3. 2. Ergebnisse der Elektronystagmographie

3.2.1. Auswirkung von CBZ auf die Augenbewegung

Um den intraindividuellen Einfluss von CBZ zu überprüfen, wurden die an einem Tag von einer Person gemessenen Werte untereinander verglichen. Dabei zeigte sich, dass CBZ die Augenbewegungen verlangsamt. Ein statistisch signifikanter Unterschied erwies sich nicht. Die größte Wirkung konnte bei den Sakkaden beobachtet werden. Beim höchsten Effekt von CBZ auf die maximale horizontale Sakkadengeschwindigkeit wurde eine Verlangsamung um 35,6% gemessen. Bei der maximalen vertikalen Sakkadengeschwindigkeit wurde eine Beeinträchtigung um 17,6% verzeichnet (Tab. 7.3).

Der Amplitudengain der horizontalen Sakkaden betrug beim höchsten Effekt 92,1% des Ausgangswertes. Der Amplitudengain der vertikalen Sakkaden betrug beim höchsten Effekt 88,8% des Ausgangswertes (Tab. 7.3).

Beim höchsten Effekt auf die langsame horizontale und die langsame vertikale Augenfolgebewegung wurde eine Abnahme des Geschwindigkeitsgains auf 83,0% bzw. auf 86,2% gemessen (Tab. 7.3).

Es konnte ferner eine gewisse Korrelation zum Serumspiegelverlauf festgestellt werden. Bei den höchsten Serumspiegelwerten zu den Zeitpunkten t5 und t7 kam es bei 8 von 12 Testbedingungen zu den größten Verlangsamungen (Tab. 7.5).

3.2.2. Auswirkung von GBP auf die Augenbewegung

Durch GBP wurden die Augenbewegungen ebenfalls beeinträchtigt. Die maximale Sakkadengeschwindigkeit wurde in horizontaler Ebene um 20,1% verlangsamt, in vertikaler Ebene um 20,4%. Der Amplitudengain der horizontalen Sakkaden betrug beim höchsten Effekt 85,7% des Ausgangswertes, bei den vertikalen Sakkaden 74,7% des Ausgangswertes (Tab. 7.3). Ein statistisch signifikantes Ergebnis wurde bei den Sakkaden nicht ermittelt.

Bei den langsamen Augenfolgebewegungen wurde unter 2 Bedingungen ein statistisch signifikanter Unterschied im Friedman-Test berechnet ($p < 0,05$).

Bei der horizontalen Augenfolgebewegung mit einer Frequenz des Laserpunktes von 0,4 Hz zeigte sich eine signifikante Verlangsamung bei t2 ($p = 0,037$). Vor Medikamenten-Einnahme betrug der Gain 0,88, zum Zeitpunkt t2 0,78. Dies entspricht einer Verlangsamung des Geschwindigkeitsgains im Vergleich zur Baseline um 11,37%. Zum Zeitpunkt t5 wurde eine Abnahme des Gains um 6,82% ermittelt, bei t7 um 5,68% (Abb. 3.3, Tab. 7.5).

Eine weitere signifikante Verlangsamung wurde bei der vertikalen Augenfolgebewegung mit einer Laserfrequenz von 0,3 Hz gemessen. Zum Zeitpunkt t2 kam es hier zu einer Verlangsamung des Gains von 0,72 auf 0,51. Dies entspricht einer Abnahme um 29,17% im Vergleich zur Baseline ($p = 0,004$). Zum Zeitpunkt t5 ergab sich eine Abnahme des Geschwindigkeitsgains um 16,67%. Bei t7 betrug die Abnahme 23,61% (Abb. 3.4, Tab. 7.5).

Eine Korrelation zum Serumspiegelverlauf war nur bei manchen Testbedingungen zu erkennen. So wurde beim höchsten Serumspiegelwert zum Zeitpunkt t2 bei 7 von 12 Bedingungen die stärkste Verlangsamung gemessen (Tab. 7.5).

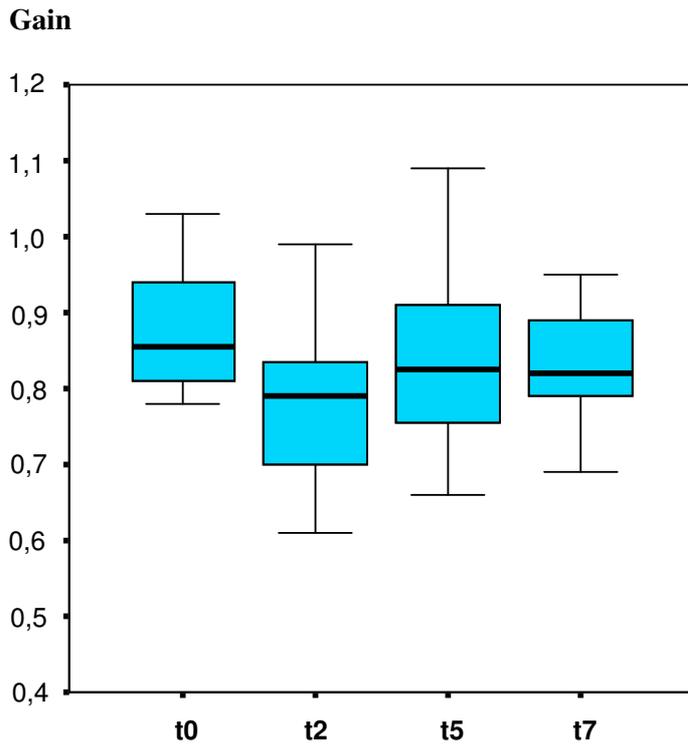


Abb. 3.3: Langsame Augenfolgebewegung in horizontaler Ebene bei 0,4 Hz
Signifikante Verlangsamung durch GBP von t0 auf t2 ($p=0,037$). Angegeben ist der Gain als Verhältnis von Augenfolge- zu Lasergeschwindigkeit.

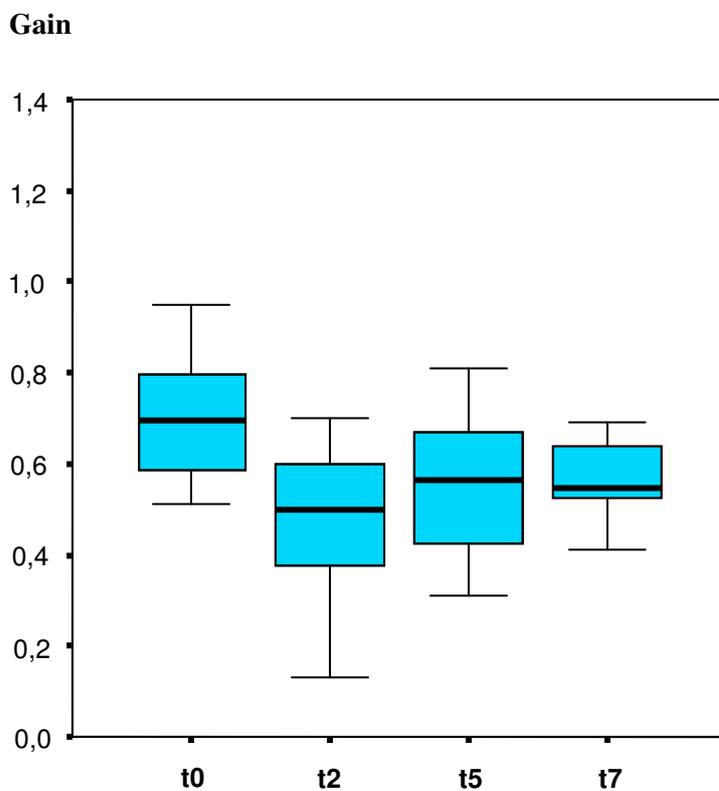


Abb. 3.4: Langsame Augenfolgebewegung in vertikaler Ebene bei 0,3 Hz
Signifikante Verlangsamung des Gains durch GBP von t0 auf t2 ($p=0,004$).

3.2.3. Vergleich der Auswirkung beider Medikamente

Beim direkten Vergleich von CBZ mit GBP ergaben sich 5 statistisch signifikante Unterschiede im Wilcoxon-Test ($p < 0,05$). Dreimal wurde die maximale horizontale Sakkadengeschwindigkeit signifikant verlangsamt, zweimal die maximale vertikale Sakkadengeschwindigkeit.

Beim Vergleich des höchsten Medikamenteneffektes beider Medikamente kam es zu einer statistisch signifikanten Verlangsamung durch CBZ gegenüber GBP. So wurde die maximale horizontale Sakkadengeschwindigkeit unter CBZ signifikant mehr verlangsamt als unter GBP ($p = 0,034$). Die Abnahme der Geschwindigkeit im Vergleich zur Baseline betrug bei CBZ 139,86 %/s. Bei GBP betrug die Verlangsamung im Vergleich zur Baseline 65,03 %/s. Das entspricht einer Verlangsamung von 35,6% bei CBZ und einer Verlangsamung von 20,1% bei GBP (Abb. 3.5, Tab. 7.3).

Beim Vergleich der Messwerte entsprechend der Serumspiegelhöhe ergaben sich zweimal statistisch signifikante Unterschiede. Die durchschnittliche maximale vertikale Sakkadengeschwindigkeit betrug beim zweithöchsten Serumspiegel von CBZ 328,64 %/s, beim zweithöchsten Serumspiegel von GBP 264,35 %/s. Dies entspricht einer signifikant langsameren Geschwindigkeit ($p = 0,012$) unter GBP im Vergleich zu CBZ (Abb. 3.6, Tab. 7.8).

Beim Vergleich der maximalen horizontalen Sakkadengeschwindigkeit zum dritthöchsten Serumspiegel kam es unter CBZ zu einer signifikant langsameren Geschwindigkeit ($p = 0,034$). Die Verlangsamung im Vergleich zur Baseline betrug bei CBZ 100,95 %/s. Bei GBP ließ sich hingegen keine Beeinträchtigung feststellen: die Differenz zwischen dem Messwert beim dritthöchsten Serumspiegel und dem Ausgangswert betrug 3,31 %/s (Abb. 3.7, Tab. 7.8).

Der Vergleich der Messwerte im Zeitverlauf ergab zwei signifikante Unterschiede. Beim Vergleich t2 unter GBP mit t7 unter CBZ zeigte sich bei der maximalen horizontalen Sakkadengeschwindigkeit eine größere Verlangsamung unter GBP ($p = 0,041$). Die maximale horizontale Sakkadengeschwindigkeit betrug bei CBZ zum Zeitpunkt t7 333,72 %/s, bei GBP zum Zeitpunkt t2 278,53 %/s (Tab. 7.5).

Der Vergleich beider Medikamente zum Zeitpunkte t5 ergab für die maximale vertikale Sakkadengeschwindigkeit eine signifikante Abnahme unter GBP gegenüber CBZ ($p = 0,012$).

Die durchschnittliche maximale vertikale Sakkadengeschwindigkeit betrug bei CBZ zum Zeitpunkt t5 335,08 °/s, bei GBP zum Zeitpunkt t5 272,00 °/s (Tab. 7.5).

Im Gegensatz zur Sakkadengeschwindigkeit ließen sich für den Amplitudengain der Sakkaden und den Augenfolge-Gain keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Medikamenten feststellen. Beim direkten Vergleich des höchsten Effektes auf den Amplitudengain der Sakkaden wurden für beide Medikamente ähnliche Werte berechnet. Bei den horizontalen Sakkaden betrug der Gain beim höchsten Effekt für CBZ 0,70 und für GBP 0,72. Der Gain beim höchsten Effekt auf die vertikalen Sakkaden betrug sowohl bei CBZ als auch bei GBP 0,71 (Tab. 7.3).

Der Gain der langsamen horizontalen Augenfolgebewegungen betrug beim höchsten Effekt für CBZ 0,73, bei GBP 0,75. Der Gain der langsamen vertikalen Augenfolgebewegungen wurde für CBZ mit 0,56 berechnet, für GBP mit 0,47 (Tab. 7.3).

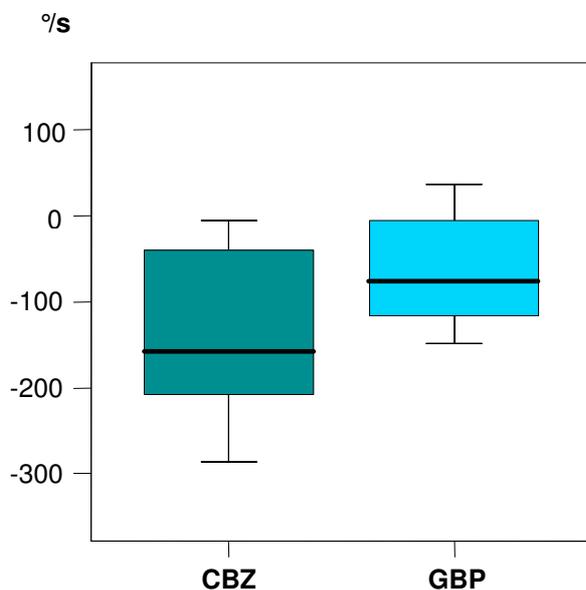


Abb. 3.5: Höchster Effekt bei der horizontalen Sakkadengeschwindigkeit

Vergleich des höchsten Medikamenteneffektes von CBZ und GBP abzüglich des Ausgangswertes bei der horizontalen Sakkadengeschwindigkeit (°/s). Signifikante Verlangsamung unter CBZ ($p=0,034$).

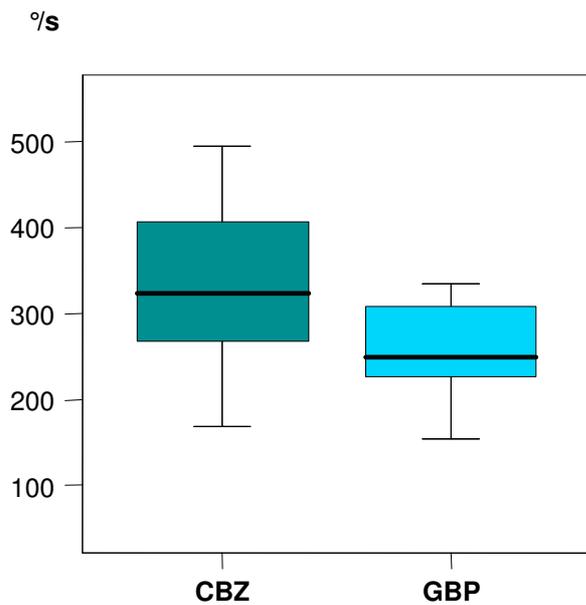


Abb. 3.6: Zweithöchster Serumspiegel bei der vertikalen Sakkadengeschwindigkeit
Vergleich der maximalen vertikalen Sakkadengeschwindigkeit (°/s) zum zweithöchsten Serumspiegel von CBZ und GBP. Signifikante Verlangsamung unter GBP ($p=0,012$).

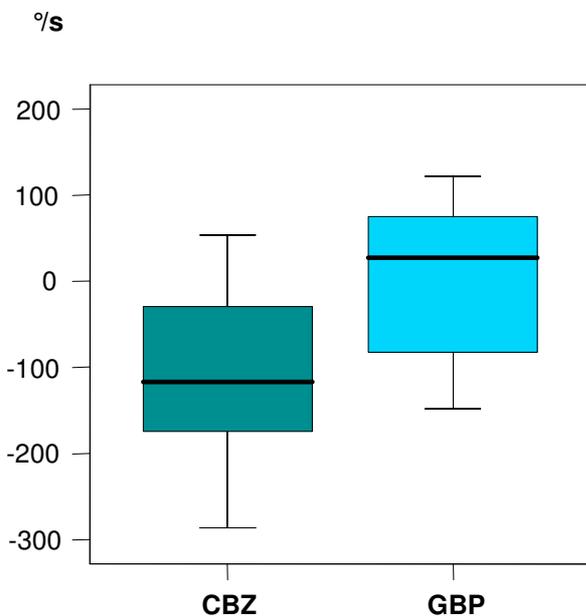


Abb. 3.7: Dritthöchster Serumspiegel bei der horizontalen Sakkadengeschwindigkeit
Vergleich der maximalen horizontalen Sakkadengeschwindigkeit (°/s) beim dritthöchsten Serumspiegel von CBZ und GBP abzüglich des Ausgangswerts. Signifikante Verlangsamung unter CBZ ($p=0,034$).

3.2.4. Nystagmen

Es wurden für die Untersuchung der beiden Medikamente insgesamt 96 Elektronystagmographie-Messungen durchgeführt. Dabei konnte weder vor noch nach Medikamentengabe ein Spontan- oder Blickrichtungsnystagmus festgestellt werden.

Dies war auch für die Auswertung der Augenbewegungen relevant, da ein Nystagmus als Störgröße die Ergebnisse hätte verfälschen können.

3. 3. Ergebnisse der Posturographie

3.3.1. Auswirkung von CBZ auf die Standkontrolle

Bei der Analyse des Einflusses von CBZ auf die einzelnen Probanden zeigte sich, dass CBZ die Standkontrolle verschlechtert. Bei schwierigeren Übungen wurden höhere Schwankungen beobachtet. Im normalen Stand erhöhte sich die Körperschwankung um 19,6%. Mit geschlossenen Augen erhöhte sie sich um 34,6%. Bei offenen Augen und rekliniertem Kopf betrug die Zunahme 33,8%, bei geschlossenen Augen und rekliniertem Kopf 37,3%. Auch die anspruchsvolleren Versuchsbedingungen im Tandemschritt zeigten eine Verschlechterung der Standkontrolle. Im Tandemschritt mit offenen Augen betrug die Verschlechterung 33,1%, im Tandemschritt mit geschlossenen Augen betrug sie 28,6% (Tab. 7.4). Es wurde keine signifikante Zunahme des RMS im Friedman-Test berechnet.

Eine gewisse Korrelation zum Serumspiegel konnte festgestellt werden. Beim durchschnittlichen Serumhöchstspiegel zum Zeitpunkt t7 wurde bei 7 von 10 Übungen die größte Schwankung registriert (Tab. 7.6).

3.3.2. Auswirkung von GBP auf die Standkontrolle

Bei der Analyse des intraindividuellen Einflusses von GBP zeigte sich, dass GBP die Standkontrolle stark beeinträchtigt. Im normalen Stand kam es zu einer Zunahme der Körperschwankung um 24,9%. Durch zusätzliches Schließen der Augen wurde eine Zunahme um 47,4% gemessen. Bei schwierigeren Versuchsbedingungen wurden ebenfalls hohe

Körperschwankungen beobachtet. Bei Reklination des Kopfes und offenen Augen kam es zu einer Zunahme der Körperschwankung um 41,7%. Beim Stand auf der Schaumstoffmatte mit geöffneten Augen betrug die Zunahme der Körperschwankung 39,5%. Eine ebenfalls deutliche Zunahme wurde beim Tandemschritt mit geschlossenen Augen gemessen. Hier kam es zu einer Verschlechterung der Standkontrolle um 46,0% (Tab. 7.4). Es erwies sich bei keiner Testbedingung ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Eine gewisse Korrelation zum Serumspiegel war erkennbar. Bei 8 von 10 Übungen wurde zum Zeitpunkt des niedrigsten Serumspiegels bei t7 die geringste oder keine Beeinträchtigung mehr gemessen. Die höchste Körperschwankung wurde jedoch etwas häufiger bei t5, dem Zeitpunkt des zweithöchsten Serumspiegels, als bei t2, dem Zeitpunkt des höchsten Serumspiegels, gemessen (Tab. 7.6).

3.3.3. Vergleich der Auswirkung beider Medikamente

Anhand der Messergebnisse konnte gezeigt werden, dass die Standkontrolle durch beide Medikamente beeinträchtigt wurde. Beim Vergleich des höchsten Medikamenteneffektes beider Medikamente kam es bei 8 von 10 Testbedingungen unter GBP zu einer größeren Körperschwankung als unter CBZ. So war beispielsweise der RMS bei geschlossenen Augen im normalen Stand (GBP: 8,18 vs. CBZ: 6,66) und im Tandemschritt (GBP: 20,85 vs. CBZ: 18,00) bei GBP größer. Dies konnte auch beim Stand mit Schaumstoffmatte, geschlossenen Augen (GBP: 20,38 vs. CBZ: 18,02) und zusätzlich rekliniertem Kopf (GBP: 26,17 vs. CBZ: 20,02) beobachtet werden (Tab. 7.4).

Es wurden folgende 5 statistisch signifikant Unterschiede ermittelt ($p < 0,05$):

Beim Vergleich des höchsten Effektes beider Medikamente kam es zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung der Gleichgewichtskontrolle unter GBP gegenüber CBZ ($p = 0,034$). Beim Stand mit Schaumstoffmatte, rekliniertem Kopf und geschlossenen Augen betrug der RMS von GBP 26,17, der von CBZ 20,02 (Abb. 3.8, Tab. 7.4).

Der Vergleich entsprechend der Serumspiegelwerte ergab nur für die Messwerte zum dritthöchsten Serumspiegel einen statistisch signifikanten Unterschied. Der RMS bei der Standkontrolle im Tandemschritt mit geschlossenen Augen betrug beim dritthöchsten Serumspiegel von CBZ 15,22 und beim dritthöchsten Serumspiegel von GBP 11,91. Dies

entspricht einem signifikant höherem RMS bei CBZ ($p=0,019$) als bei GBP (Abb. 3.9, Tab. 7.9).

Beim Vergleich der Medikamente zu den verschiedenen Zeitpunkten ergaben sich drei signifikante Unterschiede zwischen beiden Medikamenten. Der RMS bei der Standkontrolle mit Schaumstoff, rekliniertem Kopf und geschlossenen Augen war zum Zeitpunkt t5 bei CBZ 16,9 und bei GBP zum Zeitpunkt t2 22,83. Dies entspricht einer statistisch signifikanten Zunahme ($p=0,049$) des RMS unter GBP (Abb. 3.10, Tab. 7.6). Der Zeitpunkt t2 entsprach bei GBP dem Zeitpunkt des durchschnittlich höchsten Serumspiegels.

Beim normalen Stand mit offenen Augen kam es beim Vergleich der Zeitpunkte t7 zu einer statistisch signifikanten Zunahme ($p=0,049$) des RMS unter CBZ. Bei CBZ betrug der RMS 4,29 und bei GBP 3,47 (Tab. 7.6). Zu diesem Zeitpunkt wurde bei CBZ die durchschnittlich höchste Serumspiegelkonzentration gemessen.

Der Vergleich beider Medikamente beim Stand mit Schaumstoff und geschlossenen Augen zum Zeitpunkt t5 ergab eine statistisch signifikant höhere Schwankung für GBP ($p=0,049$). Hier betrug der RMS für GBP 19,06 und für CBZ 15,22 (Tab. 7.6).

RMS

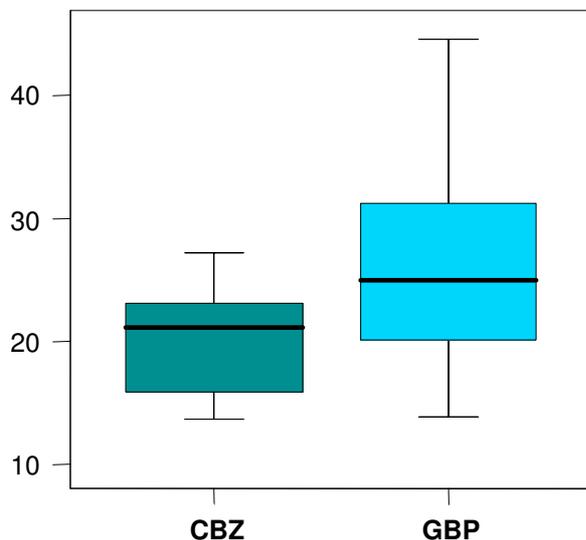
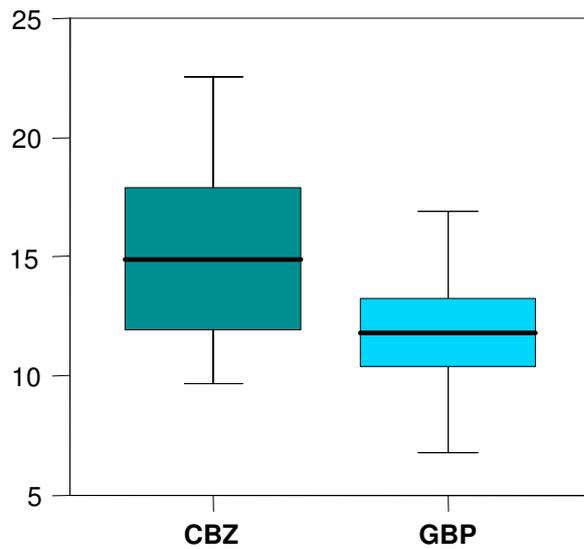


Abb. 3.8: Höchster Effekt bei der Standkontrolle mit Schaumstoff, rekliniertem Kopf und geschlossenen Augen

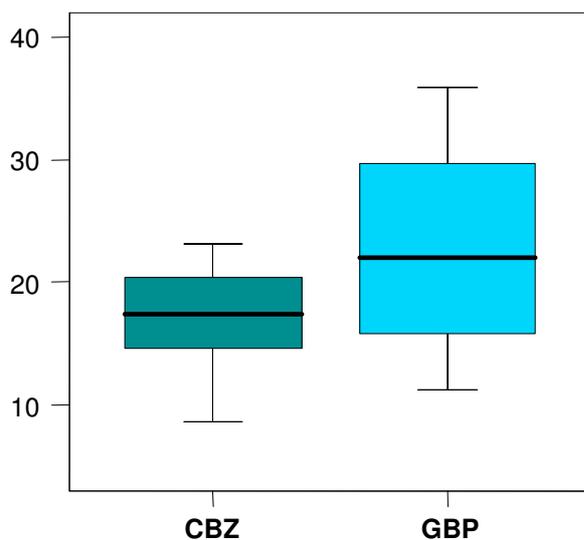
Vergleich des höchsten Medikamenteneffektes von CBZ und GBP. Als Maß für die Körperschwankung ist der RMS (quadratischer Mittelwert) angegeben. Signifikante Zunahme der Körperschwankung unter GBP ($p=0,034$).

RMS

**Abb. 3.9: Dritthöchster Serumspiegel bei der Standkontrolle im Tandemschritt mit geschlossenen Augen**

Vergleich des RMS zum dritthöchsten Serumspiegel von CBZ und GBP. Signifikante Zunahme der Körperschwankung unter CBZ ($p=0,019$).

RMS

**Abb. 3.10: Standkontrolle mit Schaumstoff, rekliniertem Kopf und geschlossenen Augen**

Vergleich des RMS unter CBZ zum Zeitpunkt t5 mit dem RMS unter GBP zum Zeitpunkt t2. Signifikante Zunahme der Körperschwankung unter GBP ($p=0,049$).

3. 4. Ergebnisse der Fingerkraftmessung

Es ließ sich weder bei CBZ noch bei GBP bei der Fingerkraftmessung ein eindeutiger Medikamenteneinfluss erkennen. Bei den meisten Übungen blieben die Werte weitgehend gleich (Tab. 7.7). Eine Relation zum Serumspiegel des jeweiligen Medikaments war nicht ersichtlich. Dies ist deutlich zu erkennen, wenn man den zeitlichen Verlauf der Fingerkraftübungen unter CBZ und unter GBP mit den jeweiligen Serumspiegelverläufen vergleicht. Bei CBZ ist die Fingerkraftmessung nicht entsprechend dem Serumspiegelverlauf schlechter geworden (Abb. 3.13). Auch unter GBP-Einfluss lässt sich beim höchsten Serumspiegelwert zum Zeitpunkt t2 keine Verschlechterung feststellen (Abb. 3.14).

Die statistische Auswertung der Messwerte ergab keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse. Bei Betrachtung der Daten fiel auf, dass sich bei manchen Übungen die Messwerte im Zeitverlauf verbesserten. So wurden bei beiden Medikamenten unter Medikamenteneinfluss teilweise bessere Werte als bei der Ausgangsmessung erzielt. Am ehesten ist hier von einem Übungseffekt auszugehen. Dies weist auch auf die gute Kompensation innerhalb des Systems hin.

Bei CBZ ist dieses Phänomen bei den Übungen „Schnelle Wechsel“ und „Sinus Tracking bei 0,2 Hz“ zu sehen. Die Frequenz der schnellen Wechsel betrug bei t0 durchschnittlich 4,29 Hz, bei t2 4,42 Hz. Noch höher war die Frequenz bei t5 mit 4,50 Hz. Zum Zeitpunkt t7 wurde dann der beste Messwert von 4,55 Hz erzielt (Abb. 3.15).

Auch beim Sinus Tracking mit 0,2 Hz lässt sich deutlich erkennen, wie die Messwerte mit der Zeit besser werden. Betrug der RMS der Ausgangsmessung noch 0,39, so war er bei t2 0,35, bei t5 bereits 0,32 und bei t7 schließlich 0,30 (Abb. 3.16).

Bei GBP wird der Übungseffekt besonders beim Sinus Tracking mit 0,2 Hz und 1 Hz deutlich. Beim Sinus Tracking mit 0,2 Hz betrug der RMS vor Medikamenten-Einnahme 0,41. Nach 2 Stunden sank er auf 0,34, nach 5 Stunden auf 0,35 und nach 7 Stunden war er mit 0,31 deutlich besser als zu Beginn (Abb. 3.17).

Ähnlich war der Übungseffekt beim Sinus Tracking mit 1 Hz zu erkennen. Hier betrug der Ausgangswert 0,99, der Wert bei t2 0,90, bei t5 0,92 und bei t7 0,81 (Abb. 3.18).

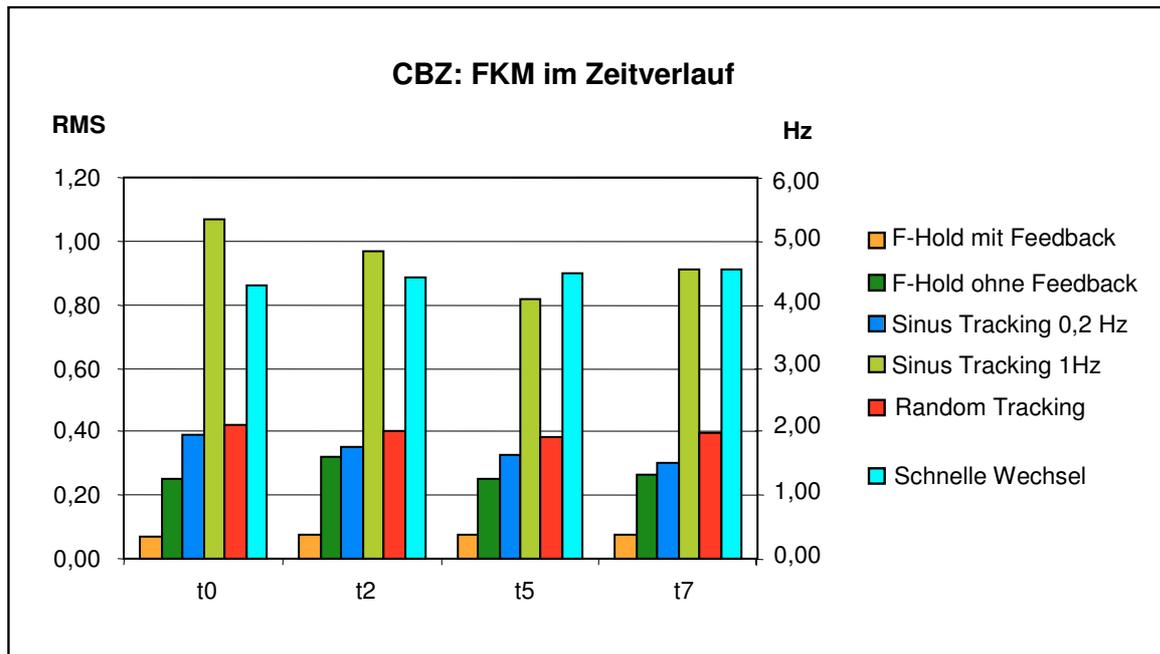


Abb. 3.13: Fingerkraftmessung (FKM) unter CBZ zu den Zeitpunkten t0, t2, t5 und t7
 Angegeben ist auf der linken y-Achse der RMS für die Halte- und Trackingaufgaben, auf der rechten y-Achse die Frequenz (Hz) für die schnellen Wechsel.

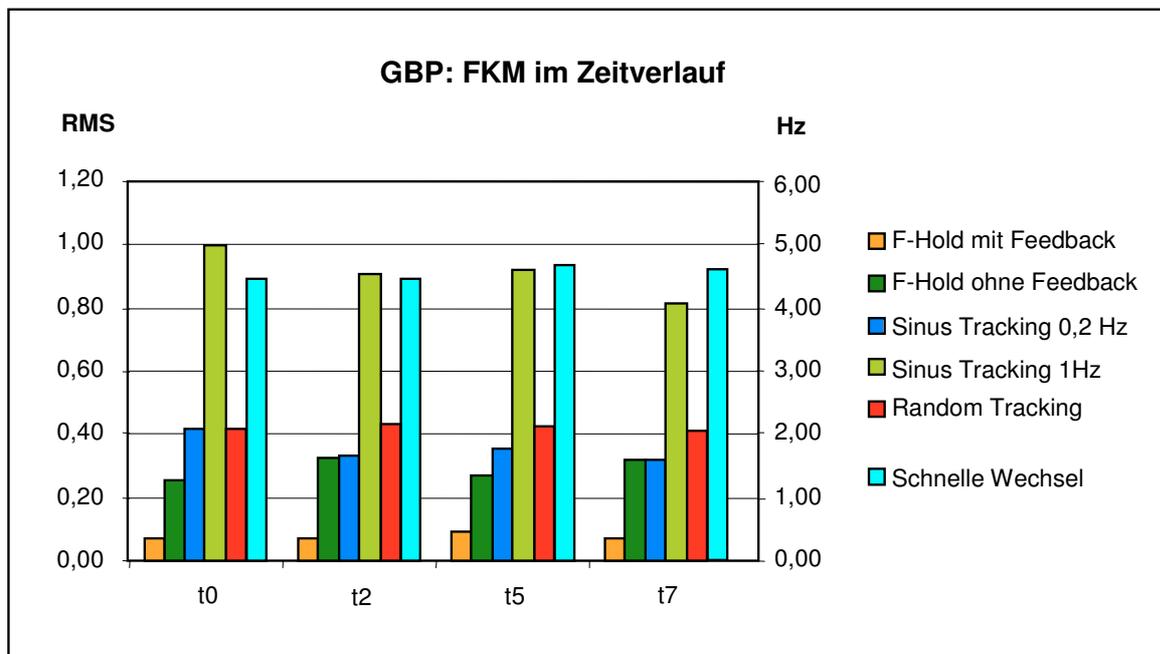


Abb. 3.14: Fingerkraftmessung (FKM) unter GBP zu den Zeitpunkten t0, t2, t5 und t7
 Angegeben ist auf der linken y-Achse der RMS für die Halte- und Trackingaufgaben, auf der rechten y-Achse die Frequenz (Hz) für die schnellen Wechsel.

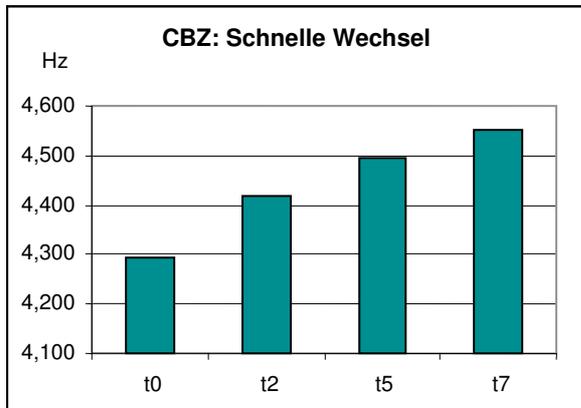


Abb. 3.15: Schnelle Wechsel (CBZ)
Gemessen wurde die Frequenz. Je höher der Wert, umso besser wurde die Aufgabe erfüllt.

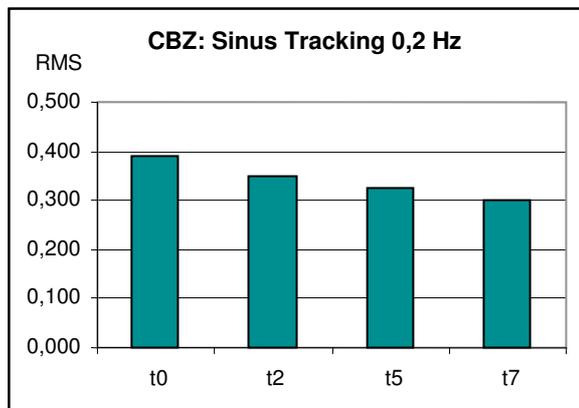


Abb. 3.16: Sinus Tracking 0,2 Hz (CBZ)
Gemessen wurde der RMS. Je niedriger der Wert, umso besser wurde die Aufgabe erfüllt.

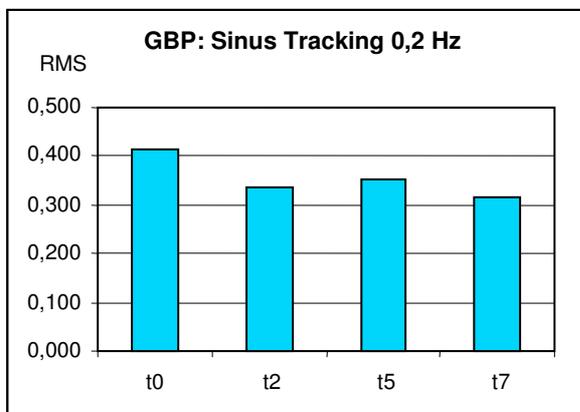


Abb. 3.17: Sinus Tracking 0,2 Hz (GBP)
Gemessen wurde der RMS. Je niedriger der Wert, umso besser wurde die Aufgabe erfüllt.

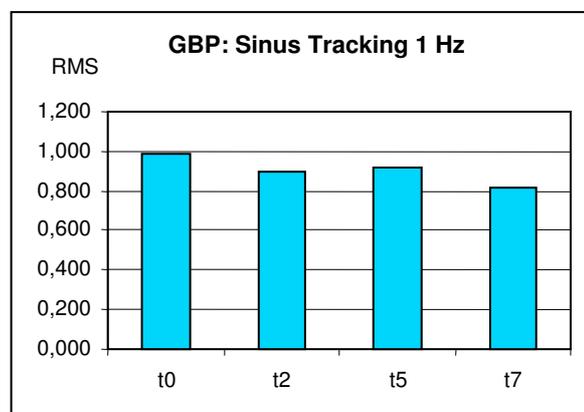


Abb. 3.18: Sinus Tracking 1 Hz (GBP)
Gemessen wurde der RMS. Je niedriger der Wert, umso besser wurde die Aufgabe erfüllt.

3. 5. Auswertung des Nebenwirkungsfragebogens

Die Auswertung der acht subjektiven Symptome, die im Nebenwirkungsfragebogen eruiert wurden, erfolgte durch ein Punktesystem. Bei jedem nachgefragten Symptom wurden 0, 1, 2 oder 3 Punkte vergeben, je nach Ausmaß der Intensität. Keine Beschwerden wurde mit 0 Punkten gewertet. Waren die Beschwerden wenig, mäßig oder stark, so wurden entsprechend 1, 2 oder 3 Punkte vergeben. Durch diese Skalierung war es möglich, die unerwünschten Wirkungen graphisch darzustellen.

Die Auswertung des Fragebogens hat ergeben, dass vor Medikamentengabe keine Beschwerden bestanden. Zwei Stunden nach Medikamentengabe waren die Nebenwirkungen bei CBZ stärker als bei GBP. CBZ erhielt einen Punktwert von 25, GBP einen von 20. Nach fünf Stunden waren unter GBP mehr Nebenwirkungen zu erheben (25 Punkte) als unter CBZ-Einfluss (22 Punkte). Zum letzten Befragungszeitpunkt nach 7 Stunden traten bei beiden Medikamenten deutlich weniger Nebenwirkungen auf, bei CBZ (14 Punkte) etwas mehr als bei GBP (13 Punkte). Es lässt sich bei beiden Medikamenten keine Übereinstimmung mit dem jeweiligen Serumspiegelverlauf erkennen.

Abbildung 3.19 zeigt die zeitliche Verteilung aller angegebenen Nebenwirkungen unter CBZ- und GBP- Einnahme.

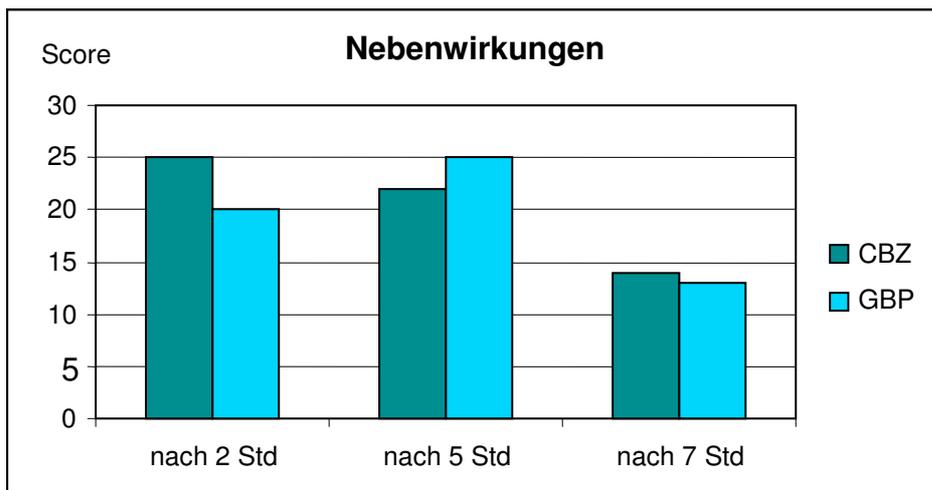


Abb. 3.19: Nebenwirkungen von CBZ und GBP im Zeitverlauf

Zu sehen ist der Gesamtscore der Punktwerte für alle Nebenwirkungen, die von den Probanden nach 2, 3 und 5 Stunden angegeben wurden.

Die genaue Verteilung der Punktwerte für die einzelnen Symptome ist in Tabelle 3.1 aufgelistet. Es ist zu sehen, dass unter CBZ-Einnahme etwas mehr über Nebenwirkungen geklagt wurde als unter GBP-Einnahme.

	CBZ	GBP
Müdigkeit	34	28
Schwindel	13	15
Stand- und Gangunsicherheit	5	2
Kopfschmerzen	4	7
Zittern der Hände	0	0
Sehstörungen	3	4
Nervosität	0	0
Übelkeit/Erbrechen	2	2
Gesamtscore	61	58

Tab. 3.1: Punktwerte der einzelnen Nebenwirkungen bei CBZ und GBP

Die häufigsten Symptome unter Medikamenteneinfluss waren Müdigkeit, gefolgt von Schwindel und Kopfschmerzen.

Unter CBZ wurde nach 2 Stunden bereits erheblich über Müdigkeit geklagt (12 Punkte). Nach 5 Stunden wurde die größte Müdigkeit angegeben (15 Punkte). Nach 7 Stunden war die Müdigkeit nur noch halb so stark (7 Punkte). Unter GBP wurde nach 2 Stunden auch deutlich unter Müdigkeit geklagt (9 Punkte). Sie nahm ebenfalls nach 5 Stunden zu (12 Punkte), blieb aber jeweils geringer als unter CBZ. Nach 7 Stunden wurde der gleiche Punktwert wie unter CBZ angegeben (7 Punkte, Abb. 3.20). Bei beiden Medikamenten ist keine Korrelation zwischen der Müdigkeit und den Serumspiegelverläufen der beiden Medikamente zu erkennen.

Über Schwindel wurde nach Müdigkeit am zweithäufigsten geklagt. Hier wurden nach 2 Stunden unter CBZ höhere Werte angegeben als unter GBP (7 bzw. 6 Punkte). Nach 5 Stunden wurden unter GBP-Einfluss mehr Schwindel verspürt (6 Punkte) als unter CBZ (3

Punkte). Nach 7 Stunden wurde bei beiden Medikamenten der Punktwert 3 erreicht (Abb. 3.21). Es lässt sich keine Übereinstimmung mit den Serumspiegelverläufen erkennen.

Unter Kopfschmerzen litten die Probanden seltener. Unter CBZ wurde nach 2 und nach 5 Stunden der Punktwert 1 angegeben, nach 7 Stunden der Punktwert 2. Unter GBP wurde nach 2 Stunden ein Punktwert von 3 erreicht, nach 5 und nach 7 Stunden jeweils ein Punktwert von 2 (Abb. 3.22). Hier ist am ehesten eine gewisse Korrelation mit dem Serumspiegelverlauf der beiden Antiepileptika zu sehen. Bei CBZ traten die Kopfschmerzen größtenteils nach 7 Stunden auf, bei GBP größtenteils nach zwei Stunden. Diese Zeitpunkte entsprechen denen des jeweiligen Serumhöchstspiegels.

Stand- und Gangunsicherheit wurde unter CBZ häufiger als unter GBP angegeben (5 bzw. 2 Punkte). Über Sehstörungen und Übelkeit wurde bei beiden Medikamenten nur selten geklagt. Nervosität und Händezittern traten bei beiden Medikamenten zu keinem Zeitpunkt auf. Zusätzlich gaben zwei der zwölf Probanden nach Einnahme von CBZ das vorübergehende Sehen von Doppelbildern an. Des Weiteren wurde unter CBZ-Einfluss ein Druck im Schädel, leichtes Unwohlsein und das Gefühl „wie in Watte gepackt“ zu sein, bemerkt.

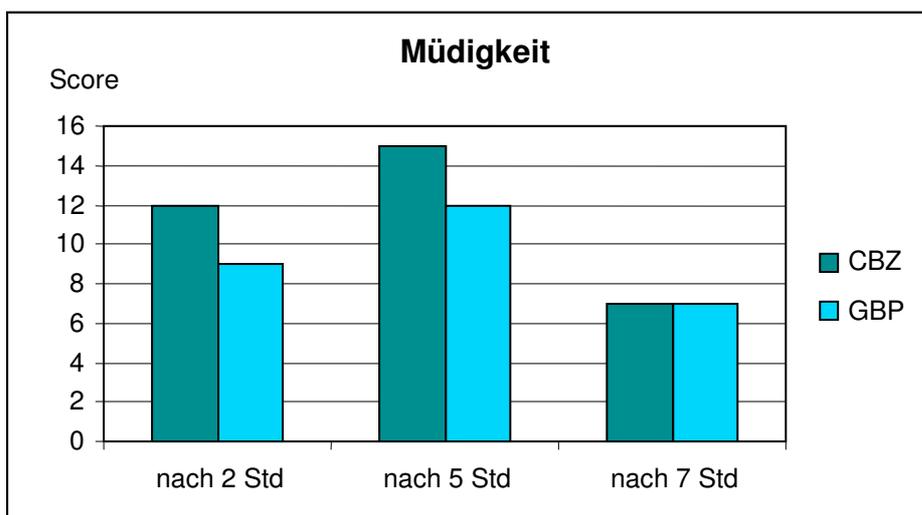


Abb. 3.20: Intensität von Müdigkeit im Zeitverlauf

Dargestellt ist der Gesamtscore der Punkte für Müdigkeit, der jeweils nach 3, 5 und 7 Stunden ermittelt wurde.

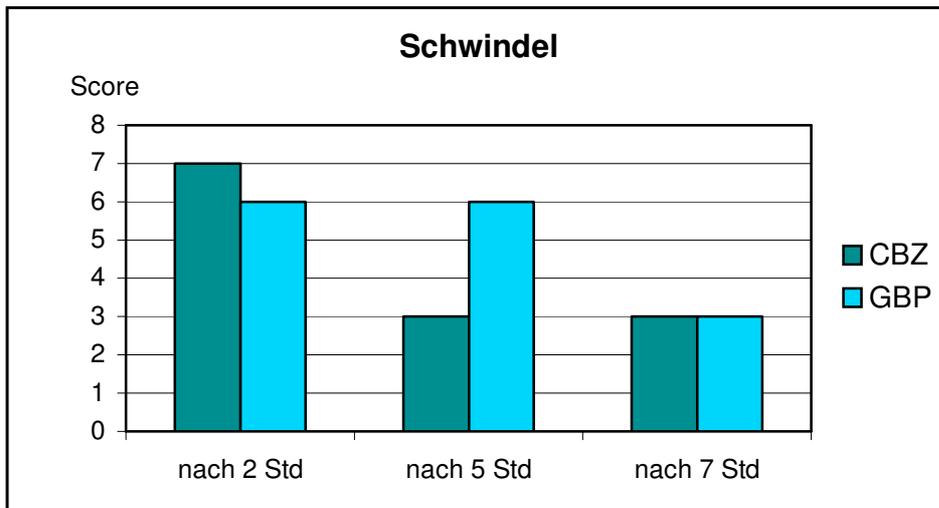


Abb. 3.21: Intensität von Schwindel im Zeitverlauf

Dargestellt ist der Gesamtscore der Punkte für Schwindel, der jeweils nach 3, 5 und 7 Stunden ermittelt wurde.

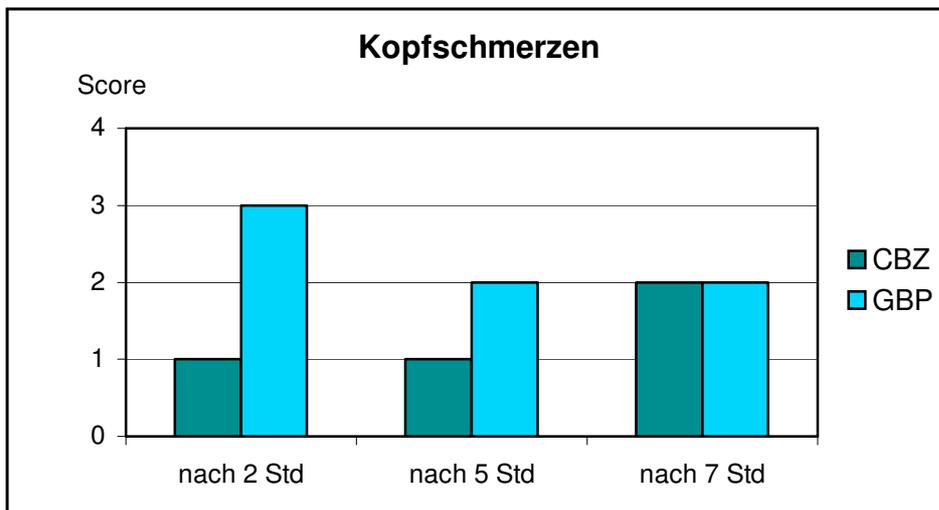


Abb. 3.22: Intensität von Kopfschmerzen im Zeitverlauf

Dargestellt ist der Gesamtscore der Punkte für Kopfschmerzen, der jeweils nach 3, 5 und 7 Stunden ermittelt wurde.

4. DISKUSSION

Die vorliegende Studie untersuchte akute zentralnervöse Nebenwirkungen des neueren Antiepileptikums GBP und des älteren Antiepileptikums CBZ anhand von verschiedenen neurophysiologischen Messungen. Untersucht wurden das okulomotorische System mit Hilfe der Elektronystagmographie, das vestibuläre System mit Hilfe der Posturographie und die Feinmotorik mit Hilfe der Fingerkraftmessung.

Beide Medikamente wurden bereits in einer ähnlichen placebo-kontrollierten Studie durch die genannten Messmethoden untersucht (Noachtar et al. 1998). Die damalige klinische Empfehlung für GBP betrug 600 mg. Aus heutiger Sicht war diese Dosierung im Vergleich zur Effektivdosis von 400 mg CBZ zu niedrig gewählt. Um eine klinisch relevantere und vergleichbare Wirkung der beiden Antiepileptika zu erhalten, wurde in dieser Studie eine den heutigen Therapieempfehlungen entsprechend höhere Dosis von 900 mg GBP verwendet. So lässt sich nun eine bessere Schlussfolgerung bezüglich der unterschiedlichen Nebenwirkungen und der Verträglichkeit beider Antiepileptika ziehen.

4. 1. Okulomotorik

Die in der Studie untersuchten okulomotorischen Veränderungen durch Medikamenteneinfluss bezogen sich auf die Sakkaden, auf die langsamen Augenfolgebewegungen sowie auf das Auftreten von Nystagmen. Betrachtete man die Wirkung der Medikamente einzeln, so ließ sich bei CBZ eine Verlangsamung der maximale Sakkadengeschwindigkeit, des Amplitudengains der Sakkaden und des Gains der langsamen Augenfolgebewegung messen. Die stärkste Verlangsamung wurde zum Zeitpunkt der höchsten Serumspiegelkonzentrationen 5 und 7 Stunden nach Einnahme registriert. Auch bei GBP kam es zu einer Verlangsamung der Augenbewegungen. Besonders deutlich wurde diese zum Zeitpunkt des höchsten und zweithöchsten Serumspiegels. Der direkte Vergleich des höchsten Effektes beider Medikamente zeigte eine statistisch signifikant größere Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit unter CBZ als unter GBP.

Um die möglichen Angriffspunkte der Medikamente zu erklären, müssen alle involvierten neurophysiologischen Funktionskreise der jeweiligen Augenbewegung betrachtet werden.

Für die Generierung von Sakkaden gilt die Hirnstammregion der paramedianen pontinen Formatio reticularis (PPRF) als zentrale Koordinationsstelle. Bei allen schnellen Augenbewegungen sind zwei Typen von Neuronen beteiligt. Während sich Burst-Neurone in der PPRF exakt zeitlich gekoppelt mit einer hohen Frequenz unmittelbar vor Beginn einer Sakkade nach ipsilateral entladen, sistieren die Pause-Neurone im Nucleus Raphé interpositus. Um die tonische Entladungsrate einer Sakkade entgegen der Rückstellkräfte der Orbita aufrecht zu erhalten, ist ein neuronaler Integrator notwendig, der das entsprechende Augenpositionssignal durch eine mathematische Integration des Geschwindigkeitssignals berechnet. Dem Mechanismus einer Sakkade liegt somit ein phasisch-tonischer Innervierungswechsel zu Grunde (pulse and step command), der sukzessive sowohl die Sakkade selbst (pulse), als auch das Halten der erreichten Augenposition (step) generiert (Huber und Kömpf 1998, Leigh und Zee 1999, Thömke 2001).

Eine Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit wird auf eine mögliche Dysfunktion des Sakkadenpulsgenerators in der paramedianen pontinen Formatio reticularis zurückgeführt (Leigh und Zee 1991). Vermutet wird ein toxischer Effekt der Antiepileptika auf die Burst-Neurone in der Pons oder auf deren Afferenzen (Luschei und Fuchs 1972; van Gisbergen et al. 1981; Hepp und Henn 1983; Thurston et al. 1984).

Eine Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit, wie in dieser Studie, ist typisch für CBZ und von verschiedenen Arbeitsgruppen beschrieben worden (Tedeschi et al. 1989b; Hamilton et al. 1993). Auch eine Verlängerung der Sakkadenlatenz (Tedeschi et al. 1989b) und eine Sakkadendysmetrie (Remler et al. 1990) wurde unter CBZ-Einfluss beobachtet. Die pharmakologische Wirkung von CBZ ist nicht auf Neurone der PPRF beschränkt. Eine Störung der Sakkadenbewegung kann auch durch Beeinflussung höherer Schaltzentren verursacht werden. Der Colliculus superior im Hirnstamm ist für die Fixation und Initiierung der Sakkaden, sowie für ihre Zielgenauigkeit und ihre Geschwindigkeit verantwortlich. Auch Basalganglien, Zerebellum und kortikale Augenfelder tragen zur Entstehung der Sakkaden bei. Daher ist anzunehmen, dass die Mechanismen, auf die CBZ Einfluss nimmt, wie die schnellen Natriumkanäle und die Noradrenalin-Wiederaufnahme, in der PPRF besonders stark zum Tragen kommt. Dieses Ergebnis der Studie kann somit zum Verständnis des neuronalen Netzwerks, das die Kontrolle der Augenbewegungen steuert, beitragen.

In der Vorgängerstudie wurde sowohl bei CBZ als auch bei GBP eine Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit beschrieben (Noachtar et al. 1998). Während man damals nur die

horizontalen Augenbewegungen untersuchte, wurden diesmal auch die vertikalen Augenbewegungen analysiert. Bei beiden Medikamenten konnte eine Verlangsamung sowohl der horizontalen wie auch der vertikalen Sakkadengeschwindigkeit gemessen werden. Es kam bei der höheren Dosis von GBP zu keiner statistisch signifikanten Beeinträchtigung im Vergleich zur Ausgangsmessung. Der maximale Medikamenteneffekt war unter CBZ gegenüber der höheren Dosis von GBP statistisch signifikant größer.

In der früheren Studie wurde zusätzlich noch die Sakkadendauer untersucht. Dabei zeigte sich, dass CBZ die Sakkadendauer mehr als GBP verlängert (Noachtar et al. 1998). Die Sakkadendauer unterliegt ebenso wie die Sakkadengeschwindigkeit der Kontrolle des Sakkadengenerators in der paramedianen pontinen *Formatio reticularis* (Hepp und Henn 1983, Leigh und Zee 1991). Es scheint hier die Wirkung von CBZ auf Sakkaden stärker zu sein als bei GBP.

Eine Verlangsamung der maximalen Sakkadengeschwindigkeit ist zudem oft mit Müdigkeit, einer häufigen Nebenwirkung unter CBZ und GBP, verbunden. Bei gesunden Probanden ist allein durch Ermüdung eine Abnahme der Sakkadengeschwindigkeit zu verzeichnen. Diese ist durch die Müdigkeit mehr betroffen, als die Genauigkeit und die Latenz der Sakkade (Tedeschi et al. 1983).

Für die Initiierung von Augenfolgebewegungen ist der im okzipito-parieto-temporalen Übergangsbereich der Großhirnrinde lokalisierte V5-Komplex verantwortlich. Im V5-Komplex werden Informationen aus dem primär visuellen Kortex (Area 17) von der jeweils kontralateralen Gesichtsfeldhälfte für die Initiierung von Augenfolgebewegungen analysiert. Im Hirnstamm sind neben den pontinen Kernen der *Ncl. Reticularis tegmenti pontis* (NRTP) und der *Nucleus des optischen Trakts* (NOT) im Tektum für die Generierung von Augenfolgebewegungen beteiligt. Die pontinen Kerne und der NRTP projizieren nach Kreuzung auf die Gegenseite zum Kleinhirn und von dort über die Kleinhirnerkerne zurück zum Hirnstamm (Heide et al. 1996, Ilg 1997, Thier 1998, Leigh und Zee 1999).

Störungen der langsamen Augenfolgebewegungen findet man bei Läsionen im Cortex, Hirnstamm und Zerebellum (Büttner und Büttner-Ennever 1988). Bei Läsionen in bestimmten kortikalen Strukturen (Morrow und Sharpe 1990), in umschriebenen Hirnstammregionen (Thier et al. 1991) oder bei zerebellären Mittellinienläsionen im okulomotorischen Wurm (Robinson 1989) oder im *Nucleus fastigii* (Kurzan et al. 1993) können auch ausschließlich Defizite der Augenfolgebewegungen ohne Störungen des Blickhaltemechanismus auftreten. Wenn die langsamen Augenfolgebewegungen einem sich rasch bewegenden Ziel nicht mehr

folgen können, wird ein Fehlersignal generiert (Gresty 1977), das zu Korrektursakkaden in Richtung der Zielbewegung führt, die umso größer sind, je weiter das Auge hinter der Zielbewegung zurückbleibt (Troost et al. 1972, Baloh et al. 1977, Sharpe et al. 1979).

Bei Zielgeschwindigkeiten unter 30-50 °/s verläuft die Folgebewegung beim jungen Menschen in der Regel glatt, bei höheren Geschwindigkeiten treten häufiger Sakkaden auf (Baloh et al. 1976, Bittencourt et al. 1980).

Im Gegensatz zur Vorgängerstudie, bei der es bei beiden Medikamenten zu einer leichten Zunahme des Augenfolge-Gains kam, wurde in dieser Studie bei beiden Antiepileptika eine Abnahme des Augenfolge-Gains, also eine Verlangsamung der Augenfolgebewegung, verzeichnet. Eine Abnahme des Augenfolge-Gains durch CBZ ist bereits in früheren Untersuchungen beobachtet worden (Bittencourt et al. 1980, Hamilton et al. 1993). Unter der diesmal verwendeten höheren Dosierung von GBP kam es im Vergleich zum Ausgangswert zu einer statistisch signifikanten Verlangsamung der horizontalen und der vertikalen Augenfolgebewegung. Anscheinend kommt hier ein Effekt von GBP auf die langsamen Augenfolgebewegungen zum Tragen, der bei der niedrigeren Dosierung keine Auswirkung zeigte. Dieses Phänomen ist in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

Bedingt durch die Komplexität der involvierten Regelkreise lässt sich nur schwer ein genauer Angriffsmechanismus der beiden untersuchten Medikamente herleiten. Bekannt ist, dass es im Gegensatz zu einer asymmetrischen Störung der Augenfolgebewegung, die bei einer fokalen Läsion zu beobachten ist, unter Antiepileptika-Wirkung zu einer omnidirektional-sakkadierten Augenfolgebewegung kommt (Heide und Kömpf 1998). Diese ist topisch unspezifisch und wurde auch bei Epilepsie- und Schizophreniepatienten beobachtet (Holzman et al. 1973, Bittencourt et al. 1982a). Auch unter Alkohol (Franck und Kuhlo 1970), Benzodiazepinen (Norris 1971) oder Barbituraten (Holzman et al. 1975) kann es zu einer solchen Störung der Augenfolgebewegung kommen. Ein verminderter Gain stellt daher ein unspezifisches Kriterium dar und hat im Gegensatz zur Pathologie der Sakkaden insgesamt nur eine geringe lokalisatorische Bedeutung (Baloh et al. 1977, Halmagyi und Gresty 1979, Leigh und Zee 1991).

Wie auch bei der Sakkadengeschwindigkeit, kann es bei der Augenfolgebewegung allein durch Müdigkeit zu einer Verlangsamung kommen (Heide und Kömpf 1998). Da Müdigkeit die häufigste angegebene subjektive Nebenwirkung war, wird diese sicherlich auch zu der Beeinträchtigung beigetragen haben.

Aus früheren Studien ist weiterhin bekannt, dass CBZ einen Nystagmus auslösen kann. So wurden ein Blickrichtungsnystagmus (Umeda und Sakarta 1977) und ein Downbeat-Nystagmus (Wheeler et al. 1982) unter CBZ-Einfluss nachgewiesen. Es konnte in dieser Studie weder bei CBZ noch bei GBP ein Nystagmus beobachtet werden. Auch bei der Vorgängerstudie trat kein Nystagmus auf (Noachtar et al. 1998). Dies könnte an der relativ geringen Dosis oder der einmaligen Gabe der Medikamente liegen.

GBP wurde in der Vergangenheit bereits genauer hinsichtlich des Auftretens und der Unterdrückung von Nystagmen untersucht. Für die Entstehung eines Nystagmus scheint GABA als Transmitter wichtig zu sein. In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass der starke GABA-Agonist Muscimol zu einem Blickrichtungsnystagmus führen kann (Straube et al. 1991). Es konnte aber auch beobachtet werden, dass die GABAerge Substanz Baclofen einen Nystagmus verbessern kann (Dieterich et al. 1991). In einer Studie führte GBP bei Normalpersonen zu einem Blickrichtungsnystagmus, wohingegen es bei Patienten mit erworbenem Pendelnystagmus diesen verbesserte. Die Substanz schien dabei positiv auf die okulären Oszillationen einzuwirken (Stahl et al. 1996). Heute wird GBP erfolgreich in der Therapie eines erworbenen Nystagmus eingesetzt, wie er bei multipler Sklerose und Hirnstamminfarkten auftreten kann. Ging man anfangs von einem GABAergen Wirkmechanismus von GBP aus, wurde dies auch durch Untersuchungen der Substanz auf Nystagmen in Frage gestellt. Es zeigte sich nämlich, dass GBP besser zur Behandlung eines Nystagmus geeignet ist, als die rein GABAerge Substanz Vigabatrin. Der Wirkmechanismus von GBP muss sich also auch auf nicht-GABAerge Systeme stützen. Die genaue Wirkungsweise auf Nystagmen ist unklar (Bandini et al. 2001). GBP wurde mittlerweile auch zur Therapie anderer nystagmoider Augenbewegungsstörungen untersucht. Dabei zeigte sich die Substanz als wirksam bei der Therapie der superioren obliquen Myokymie (Tomsak et al. 2002) und bei den vertikalen nystagmoiden Augenbewegungen des Heimann-Bielschowsky Phänomens (Rahman et al. 2006).

4. 2. Gleichgewicht und Standkontrolle

Neben dem Einfluss von CBZ und GBP auf die Augenbewegungen wurde deren Auswirkung auf das Gleichgewicht untersucht. Bei der Messung der Standkontrolle ließ sich für GBP eine Zunahme der Körperschwankung verzeichnen. Diese war bei anspruchsvolleren Aufgaben

wie solchen mit geschlossenen Augen, rekliniertem Kopf und Schaumstoffunterlage höher. In mehr als der Hälfte der Fälle war die höchste Schwankung zum Zeitpunkt des durchschnittlich zweithöchsten Serumspiegels zu messen. Auch für CBZ zeigte sich eine Verschlechterung der Standkontrolle, die mit dem Schwierigkeitsgrad der Übung anstieg. Die höchste Körperschwankung wurde hier zum Zeitpunkt des höchsten Serumspiegels gemessen. Der Vergleich des höchsten Medikamenteneffekts zeigte, dass GBP eine statistisch signifikant größere Zunahme der Körperschwankung als CBZ verursacht.

Um ein statisches und dynamisches Gleichgewicht aufrecht zu erhalten, sind drei vorwiegend afferente Systeme entscheidend: das optische, das propriozeptive und das vestibuläre System. Das optische System liefert wichtige visuelle Informationen über die statische Lage im dreidimensionalen Raum. Das propriozeptive System ist mit Hilfe von Mechanorezeptoren und sensiblen Nervenendigungen für die Kopf- und Körperhaltung zuständig. Das vestibuläre System besitzt die wichtige Funktion, dem ZNS Informationen über Akzellerations- und Deakzellerationsvorgänge zu liefern. Ferner hält es durch Steuerung der Augenmuskulatur, vor allem bei Bewegung, die visuelle Orientierung aufrecht. Schließlich reguliert es den erforderlichen Muskeltonus des Körpers. Schwindel und Verlust der Standkontrolle entstehen, wenn die zur Aufrechterhaltung von Gleichgewicht und Raumorientierung erforderlichen Afferenzen aus dem optischen, propriozeptiven oder vestibulären System, sowie die somatosensiblen Afferenzen in ihrer Koordination gestört sind (Hufschmidt et al. 1980, Haid 1990).

Antiepileptika können wie andere zentralnervöse Medikamente eine Verschlechterung der Standkontrolle induzieren (Ballantyne und Adjodhia 1984, Brandt 1991). Bei CBZ ist seit längerem bekannt, dass es zu Gleichgewichtsstörungen und Ataxie führen kann (Warot et al. 1967, Umeda und Sakata 1977). GBP in einer Dosis von 600 mg führte in der Vorgängerstudie zu einer größeren Beeinträchtigung der Standkontrolle als CBZ. So führte CBZ nur bei geschlossenen, GBP bei offenen und geschlossenen Augen zu einer Verschlechterung der Standkontrolle (Noachtar et al. 1998). Die größere Beeinträchtigung durch GBP konnte in der vorliegenden Studie mit 900 mg GBP bestätigt werden. Während damals nur der normale Stand mit offenen und geschlossenen Augen untersucht worden war, wurden diesmal mehrere Versuchsbedingungen mit verschiedenen Schwierigkeitsgraden beurteilt. Die Beeinträchtigung der verschiedenen Versuchsbedingungen war unter GBP insgesamt stärker. Auch der direkte Vergleich des höchsten Medikamenteneffekts ergab für

GBP eine statistisch signifikant größere Zunahme der Körperschwankung gegenüber CBZ. So lässt sich die Aussage bekräftigen, dass GBP einen größeren Einfluss auf die Gleichgewichtskontrolle hat. Vergleicht man die Messwerte der Beeinträchtigung durch 600 mg GBP mit denen durch 900 mg GBP, so lässt sich kein großer Unterschied feststellen (Noachtar et al. 1998).

In der jetzigen Studie kam es bei beiden Medikamenten bei anspruchsvolleren Versuchsbedingungen, wie z. B. dem Stand mit geschlossenen Augen oder mit Schaumstoffunterlage, zu einer größeren Beeinträchtigung des Gleichgewichts. Dies lässt sich damit erklären, dass durch den Wegfall der visuellen Kontrolle sowie durch die Irritation der Tiefenrezeptoren aufgrund der Schaumstoffmatte eine Affektion der Standkontrolle unzureichend kompensiert werden konnte.

Warum es unter GBP zu einer stärkeren Körperschwankung kam als unter CBZ, lässt sich möglicherweise durch die Beeinflussung bestimmter Neurotransmitter erklären. Für die vestibuläre und die zerebelläre Gleichgewichtskontrolle ist die GABAerge Übertragung von Bedeutung (Leigh und Zee 1991). GABA erhöht zusammen mit Glutamat und Aspartat die Impulsrate des afferenten Synapsensystems des Labyrinths und des N. vestibularis, während Acetylcholin an den efferenten Synapsen des peripher-vestibulären Systems wirkt (Haid 1990). Ein gewisser Einfluss von GBP auf das Gleichgewicht könnte durch eine Veränderung der GABA-Konzentration und somit durch eine Störung der GABA-Übertragung in den zugrunde liegenden Regelkreisen zurückzuführen sein. Dies könnte durch Hemmung des GABA-Abbaus und Steigerung der GABA-Synthese erfolgen (Taylor 1994).

Mehr noch wird die Wirkung von GBP auf Glutamat eine Rolle spielen. Durch Hemmung der Glutamatsynthese und Steigerung des Glutamatabbaus verringert GBP die Glutamatkonzentration (Taylor et al. 1998). In neueren Studien mit Ratten konnte gezeigt werden, dass GBP die zelluläre Glutamatkonzentration im Gehirn leicht absenkt (Errante und Petroff 2003). Gleichgewichtsstörungen können auch durch einen Mangel an Glutamat verursacht werden. In einem Versuch mit Ratten wurde erwiesen, dass bei der Bewegungskontrolle Erregungen vom Nucleus subthalamicus über glutamaterge Bahnen an die Substantia Nigra pars reticulata (SNpr) weitergeleitet werden. Nach einer Blockade der Glutamatübertragung durch Injektion eines Glutamatantagonisten wurde eine Gleichgewichtsbeeinträchtigung bei den Versuchstieren beobachtet (Dybdal und Gale 2000). Bei Untersuchungen mit Pogo-Mäusen, Mutanten mit Ataxie und Gleichgewichtsstörungen, wurde im Vergleich zu normalen Mäusen eine signifikant erniedrigte Glutamatkonzentration

im Zerebellum nachgewiesen. Daraus wurde gefolgert, dass die erniedrigte Glutamatkonzentration für die Beeinträchtigung der Gleichgewichtskontrolle verantwortlich ist (Kim et al. 2003). So kann die ausgeprägte Wirkung von GBP vor allem durch eine Erniedrigung der Glutamatkonzentration und in geringem Maße auch durch eine Erhöhung der GABA-Konzentration bedingt sein. Beide Neurotransmitter erhöhen die Impulsaktivität der Sinnesrezeptoren des Labyrinths und des N. vestibularis und könnten bei unphysiologischen Konzentrationen zu einer Beeinträchtigung der Entladungsrate führen. Glutamat scheint darüber hinaus für die neuronalen Schaltkreise in der Substantia nigra und im Zerebellum von großer Bedeutung zu sein. Folglich kann angenommen werden, dass eine zu niedrige Glutamatkonzentration eine folgenschwere Dysregulation verursacht.

4. 3. Fingerkraft und Feinmotorik

Zur Untersuchung der Wirkung der beiden Antiepileptika auf die Regelkreise der Feinmotorik wurde die Fingerkraftmessung durchgeführt. Es konnte so eine mögliche Einschränkung der Feinmotorik gesehen werden. Die Rolle der Fingerkraftmessung konnte in der Vergangenheit bei verschiedenen zerebralen Störungen gezeigt werden. Bei einem Patient mit Läsion des sensomotorischen Kortex fand sich eine Beeinträchtigung der Halte- und Tackingaufgaben (Jeannerod et al. 1984). Parkinsonpatienten zeigten Defizite bei Trackingaufgaben die besonders bei der erforderlichen Abnahme der Griffkraft zum Tragen kamen (Wing 1988). Bei zerebellären Dysfunktionen konnte eine Beeinträchtigung der schnellen Kraftwechsel und Defizite bei der Konstanthaltung der Griffkraft beobachtet werden. Klinisch imponieren diese Störungen als Dysdiadochokinese bzw. Tremor oder Dysmetrie. Bezüglich der Fingerkraftmessung wurde beobachtet, dass ein Defizit bei schnellen Wechseln nicht automatisch ein Defizit bei den Halteaufgaben verursacht und vice versa (Mai et al. 1988).

Bei weiteren Untersuchungen von Patienten mit verschiedenen neurologischen Störungen wurden verschiedene Aspekte der Fingerkraftkontrolle analysiert (Hermsdörfer und Mai 1995). Es wurde die statische und dynamische Präzision, der Einfluss des visuellen Feedbacks, die Geschwindigkeit und Regelmäßigkeit von repetitiven Kraftänderungen, die maximale Stärke sowie die Geschwindigkeit der maximalen Kraftproduktion gemessen. Es konnte gezeigt werden, dass je nach Lokalisation und Art der Hirnläsion verschiedene Aspekte der Feinmotorik und Griffkraft beeinträchtigt waren. So zeigten sich einige der

untersuchten Testbedingungen stark gestört, während andere vollständig erhalten blieben. Zum Beispiel konnte ein Patient mit Zustand nach Blutung im Hirnstamm das erforderliche Kraftniveau bei der Halteaufgabe nicht konstant halten. Ein Patient mit zerebraler Mikroangiopathie konnte am Ende der Halteaufgabe nur noch die Hälfte seiner ursprünglichen Griffkraft aufbringen. Die schnellen Wechsel hingegen waren bei einem Patienten mit Infarkt im Medialstromgebiet deutlich beeinträchtigt. Eine spezifische Zuordnung der gemessenen Defizite zu den einzelnen Läsionen wurde nicht untersucht. Vielmehr wurde deutlich, wie unterschiedlich sich neurophysiologische Ausfälle äußern können (Hermsdörfer und Mai 1995). Die Schwierigkeit einer genaueren Zuordnung von Defiziten in Fingerpräzision und Griffkraft liegt auch darin begründet, dass komplexe sensorische Verhaltensmuster ablaufen, die durch mehrere neurophysiologische Systeme kontrolliert werden (Ganong 1975).

In der vorliegenden Studie konnte keine Beeinträchtigung der Fingerkraftkontrolle unter CBZ oder GBP festgestellt werden. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die zugrunde liegenden Steuerungssysteme durch die untersuchten Antiepileptika nicht beeinflusst werden. Zum anderen könnte auch die Dosierung der Medikamente zu niedrig oder die Anwendung zu kurz gewesen sein, um einen Effekt zu verursachen. Möglicherweise wird auch ein von den Substanzen doch ausgehender Effekt von anderen auf die beteiligten neuronalen Bahnen wirkenden Mechanismen wieder kompensiert, so dass sich bei der Fingerkraftmessung keine Veränderung zeigen lässt.

Da die Testungen zur Fingerkraft sehr kurz sind, wäre es auch möglich, dass Defizite durch eine vorübergehende Erhöhung der Aufmerksamkeit kompensiert wurden. Dieses Phänomen ist auch unter Alkoholeinfluss bekannt (Ganong 1975).

Bei einigen Testungen kam es im Verlauf des Tages unter Medikamenteneinfluss zu besseren Werten als bei der Ausgangsmessung. Dies kann durch einen Übungseffekt erklärt werden. Weder CBZ noch GBP scheinen zu einer Beeinträchtigung der Fingerpräzision zu führen. Dadurch könnten die Probanden von der mehrfachen Durchführung der Übungen profitiert und sich selbst verbessert haben. Bei der früheren Untersuchung beider Medikamente ließ sich ebenfalls keine Beeinträchtigung der Fingerkraft messen (Noachtar et al. 1998).

4. 4. Subjektive Nebenwirkungen

Die Auswertung des Nebenwirkungsfragebogens ergab, dass CBZ insgesamt zu stärkeren subjektiven Symptomen führte. Sowohl unter CBZ- als auch unter GBP-Einfluss war Müdigkeit gefolgt von Schwindel und Kopfschmerzen die häufigste subjektive Nebenwirkung. Stand- und Gangunsicherheit, Sehstörungen und Übelkeit wurden ebenfalls angegeben, nicht jedoch Nervosität und Händezittern. Unter CBZ-Einfluss waren Müdigkeit sowie Stand- und Gangunsicherheit ausgeprägter als unter GBP-Einfluss. GBP führte andererseits häufiger zu Schwindel und Kopfschmerzen als CBZ. Bei beiden Substanzen konnte keine eindeutige Korrelation zum Serumspiegel hergestellt werden.

Die subjektiven Beeinträchtigungen passen zu den nachgewiesenen Auswirkungen der Antiepileptika auf Okulomotorik und Gleichgewicht. So ließen sich unter anderem Kopfschmerzen durch Beeinträchtigung der Okulomotorik und Schwindel durch Störung des Gleichgewichts erklären. Darüber hinaus ist bekannt, dass ein verminderter Augenfolge-Gain zu verschwommenem Sehen, Schwindel und Kopfschmerzen führen kann (de Kort et al. 1990). Auch wenn es zu einer messbaren Verlangsamung der Augenfolgebewegung kommt, treten subjektive Symptome erst bei ungenauer Positionierung oder starker Bewegung des retinalen Abbildes auf. Dieses wird durch Korrektursakkaden, die das Sehziel auf die Fovea zentriert halten, vermieden (Remler et al. 1990). So lässt sich begründen, warum es bei GBP zu keiner größeren subjektiven Beeinträchtigung in Form von Sehstörungen kam, obwohl eine statistisch signifikante Verlangsamung des Gains berechnet wurde.

Bei beiden Antiepileptika war Müdigkeit die häufigste subjektive Nebenwirkung. Die *Formatio reticularis* ist neben der Kontrolle von Augenbewegungen auch an der Regulation des Wachheitsgrades beteiligt (Moruzzi und Magoun 1949). Geht man von einer Affektion dieser Struktur durch die Antiepileptika aus, ließe sich dadurch nicht nur die Beeinträchtigung der Okulomotorik, sondern auch die Müdigkeit erklären.

Bei der früheren Untersuchung beider Medikamente wurden ähnliche Ergebnisse bezüglich subjektiver Symptome ermittelt (Noachtar et al. 1998).

4. 5. Serumspiegelkorrelation

Die gemessenen Effekte bei den Augenbewegungen und der Gleichgewichtskontrolle ließen nur bedingt eine Korrelation mit dem Serumspiegelverlauf erkennen. Vergleich man die Messergebnisse mit den Serumspiegelwerten zu den verschiedenen Zeitpunkten, so ließ sich bei CBZ eine höhere Übereinstimmung als bei GBP feststellen. Bei GBP ließ sich oft die stärkste zentralnervöse Wirkung versetzt zum Serumhöchstwert beobachten. Möglicherweise spielt hier die individuelle Pharmakodynamik eine größere Rolle. Aus früheren Untersuchungen weiß man auch, dass die Geschwindigkeit der Konzentrationsänderung für die Wirkung einer Substanz zum Teil von größerer Bedeutung ist als die absolute Konzentration (Lesser et al. 1984, Tedeschi et al. 1989b).

Obwohl der Serumspiegel ein gebräuchliches Maß für die Toxizität eines Medikamentes ist, ist seine Aussagekraft bei zentralnervös wirksamen Substanzen eingeschränkt. Nicht berücksichtigt werden beispielsweise der Einfluss der Blut-Hirn-Schranke und der zentralnervöse Metabolismus der Antiepileptika. Durch frühere Studien konnte gezeigt werden, dass die klinische Toxizität eines Antiepileptikums nicht immer mit dem Serumspiegel korreliert (Bittencourt et al. 1980, Höppener et al. 1980, Remler et al. 1990). Weder das Maß der Beeinträchtigung zentralnervöser Funktionen, noch die Konzentration im ZNS werden zwangsläufig durch die Höhe des Serumspiegels wiedergegeben (de Kort et al. 1990).

Durch den bekannten Wirkmechanismus des Antiepileptikums Vigabatrin kann beispielsweise erklärt werden, warum die Serumkonzentration nicht mit der Wirkung oder den Nebenwirkungen korrelieren muss. Vigabatrin hemmt irreversibel die GABA-Transaminase und damit den GABA-Abbau. Die Wirkung durch die erhöhte GABA-Konzentration hält solange an, bis die GABA-Transaminase wieder von den Neuronen bereitgestellt wird. Dies kann nach Absetzen des Antiepileptikums noch sechs Tage dauern. Die Eliminationshalbwertszeit ist jedoch wesentlich kürzer (Gram et al. 1989).

Die geringe Korrelation zwischen den subjektiven Nebenwirkungen und den Serumspiegeln der beiden Substanzen zeigt, dass die absolute Serumkonzentration auch hier nicht unbedingt ausschlaggebend ist. Neben anderen individuellen Kofaktoren spielt auch hier möglicherweise die Geschwindigkeit der Konzentrationsänderung und die Konzentration im Gehirn sowie pharmakodynamische Effekte eine größere Rolle.

4. 6. Ausblick

Für die klinische Anwendung der beiden untersuchten Antiepileptika ergibt sich durch den nachgewiesenen Unterschied bezüglich der okulomotorischen und der vestibulo-zerebellären Wirkung die Möglichkeit, die individuellen Gegebenheiten der Patienten besser zu berücksichtigen. So wird man bei gangunsicheren Menschen z.B. im Rahmen einer Neuropathie vorsichtig mit der Gabe von GBP sein, da das Medikament zu einer Störung der Gleichgewichtskontrolle führen kann. Bei der Verordnung von CBZ muss die Beeinträchtigung der Okulomotorik besonders berücksichtigt werden. Dies sollte unter anderem bei Personen bedacht werden, die beruflich eine Tätigkeit mit besonderer Beanspruchung der Augen ausüben wie z. B. langes Arbeiten am PC.

Die Ergebnisse der Studie erweitern zudem das neurophysiologische Verständnis für die Kontrolle der Augenbewegung und die Steuerung des Gleichgewichts. Mit Hilfe der verschiedenen Untersuchungsansätze und der Kenntnis des Wirkmechanismus der beiden Medikamente ließ sich ein indirekter Einblick in die neuronalen Grundlagen des okulomotorischen und des vestibulo-zerebellären Systems gewinnen.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Elektronystagmographie und die Posturographie im Gegensatz zur Fingerkraftmessung sensitive Methoden darstellen, um das Nebenwirkungsprofil von GBP und CBZ zu erfassen.

Die verwendeten Messmethoden könnten in Zukunft auch zur Objektivierung zentralnervöser Nebenwirkungen bei anderen Medikamenten beitragen. Dies wäre im Rahmen von Zulassungsstudien insbesondere für zentralnervös wirksame Medikamente eine hilfreiche Ergänzung. Im Rückschluss könnten dann anhand der Ergebnisse auch Informationen zu Angriffsorten der Substanzen im ZNS gewonnen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende prospektive Studie verglich die akuten zentralnervösen Nebenwirkungen des neueren Antiepileptikums Gabapentin (GBP) mit dem herkömmlichen Antiepileptikum Carbamazepin (CBZ) bezüglich Augenbewegungen, Standkontrolle und Fingerpräzision. Gemessen wurde der Effekt in einer doppel-blinden, randomisierten, cross-over Studie an zwölf gesunden Probanden, die jeweils eine Einzeldosis von 400 mg CBZ retard und 900 mg GBP erhielten. Als neurophysiologische Messmethoden dienten die Elektronystagmographie, die Posturographie sowie die Fingerkraftmessung. Vor Medikamentengabe erfolgte die erste Messung zur Bestimmung des Ausgangswertes. Zwei, fünf und sieben Stunden nach Medikamentengabe wurde der Serumspiegel bestimmt und weitere Messzyklen durchgeführt. Die Messergebnisse wurden anhand der Zeitpunkte sowie anhand der Höhe der Serumspiegel und anhand des größten Effektes bewertet. Ausgangspunkt war eine placebokontrollierte Studie beider Medikamente, bei der die Dosierung für GBP (600 mg) im Vergleich zu CBZ (400 mg retard) allerdings aus heutiger Sicht zu niedrig gewählt worden war. Die in dieser Studie eingesetzte Dosierung von 900 mg GBP und 400 mg CBZ retard ermöglichte es, eine klinisch tragfähigere Aussage über das Nebenwirkungsprofil beider Antiepileptika unter typischen, klinisch relevanten Einzeldosen in der Epilepsiebehandlung zu treffen.

CBZ und GBP führten zu einer Verlangsamung der maximalen Sakkadengeschwindigkeit, zu einer Abnahme des Gains der Sakkadenamplitude, sowie zu einer Verlangsamung der Augenfolgebewegung. Beim direkten Vergleich des höchsten Medikamenteneffektes wurde unter CBZ eine statistisch signifikant größere Verlangsamung der Sakkadengeschwindigkeit als unter GBP gemessen. Im Gegensatz zur vorherigen Studie erwies sich bei der höheren Dosis von GBP eine im Vergleich zum Ausgangswert statistisch signifikante Verlangsamung der Augenfolgebewegung.

Beide Antiepileptika verursachten ferner eine Zunahme der Körperschwankung bei allen Testbedingungen der Posturographie. Der Vergleich des maximalen Effektes beider Medikamente auf die Standkontrolle zeigte eine statistisch signifikant höhere Körperschwankung durch GBP. Insgesamt konnte übereinstimmend mit der früheren Studie ein größerer Einfluss von GBP auf die Gleichgewichtskontrolle beobachtet werden. Der Grad der Beeinträchtigung war bei beiden Dosierungen von GBP ähnlich.

Es ließ sich wie in der früheren Studie keine erkennbare Beeinträchtigung der Fingerkraftkontrolle durch die beiden Antiepileptika nachweisen. Dies könnte daran liegen, dass die Substanzen entweder keinen Effekt auf diese psychomotorischen Testleistungen haben, dass eine zu niedrige Dosierung vorlag, oder dass möglicherweise doch verursachte Defizite durch andere Mechanismen kompensiert werden konnten.

CBZ führte insgesamt zu etwas mehr Beschwerden als GBP. Die häufigsten subjektiven Nebenwirkungen waren bei beiden Medikamenten Müdigkeit, Kopfschmerzen und Schwindel. Unter CBZ waren Müdigkeit sowie Gang- und Standunsicherheit ausgeprägter. GBP rief hingegen vermehrt Schwindel und Kopfschmerzen hervor.

Es bestand nur eine geringe Korrelationen zwischen den Serumspiegelverläufen der beiden Substanzen und den Messergebnissen sowie den subjektiven Beschwerden. Die Korrelation war bei GBP geringer als bei CBZ. Dies deutet darauf hin, dass die Serumkonzentration möglicherweise eine geringere Rolle spielt als die Geschwindigkeit der Konzentrationsänderung und die Konzentration im ZNS.

Beide Substanzen beeinflussten in unterschiedlichem Maße die untersuchten neurophysiologischen Systeme im ZNS. Während CBZ besonders in die okulomotorischen Regelkreise zur Sakkadengenerierung im Hirnstamm einzugreifen scheint, werden durch GBP in höherem Maße die vestibulo-zerebellären Funktionskreise der Gleichgewichtskontrolle beeinträchtigt. Als neue Erkenntnis ließ sich zeigen, dass bei der höheren Dosierung von GBP die langsamen Augenfolgebewegungen beeinträchtigt werden. So kann GBP in höherer Dosis auch eine Beeinträchtigung der Okulomotorik zur Folge haben. Mit diesem Wissen ermöglicht sich eine umsichtiger und den Bedürfnissen des jeweiligen Patienten angepasste Anwendung der Medikamente.

Darüber hinaus erwiesen sich die verwendeten Messmethoden als hilfreiche Parameter zur Untersuchung von neurophysiologischen Nebenwirkungen. Sie könnten daher auch im größeren Rahmen, wie etwa bei Screening- bzw. Zulassungsstudien für Medikamente, für diesen Zweck angewendet werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Arai M, Fujii S (1990). Divergence paralysis associated with the ingestion of diazepam. *J Neurol* 237: 45-46.
2. Ballantyne J, Ajodhia J (1984). Vertigo. Chichester: John Wiley and Sons.
3. Baloh RW, Sills AW, Kumley WE, Honrubia V (1975). Quantitative measurement of saccade amplitude, duration, and velocity. *Neurology* 25: 1065-1070.
4. Baloh RW, Kumley WE, Sills AW, Honrubia V, Konrad HR (1976). Quantitative measurements of smooth pursuit eye movements. *Ann Otol* 85: 111-120.
5. Baloh RW, Honrubia V, Sills A (1977). Eye tracking and optokinetic nystagmus, results of quantitative testing in patients with well-defined nervous system lesions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86: 108-114.
6. Bandini F, Castello E, Mazzella L, Mancardi GL, Solaro C (2001). Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: how valid is the GABAergic hypothesis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71; 107-110.
7. Barker JL, Ransom BR (1978). Pentobarbitone pharmacology of mammalian central neurones grown in tissue culture. *J Physiol* 280: 355-372.
8. Bayer K, Ahmadi S, Zeilhofer (2004). Gabapentin may inhibit synaptic transmission in the mouse spinal cord dorsal horn through a preferential block of P/Q- type Ca²⁺ channels. *Neuropharmacology* 46: 743- 749.
9. Ben-Menachem E, Persson LI, Hedner T (1992). Selected CSF biochemistry and gabapentin concentrations in the CSF and plasma in patients with partial seizures after a single oral dose of gabapentin. *Epilepsy Res* 11: 45-49.
10. Benson AJ, Barnes GR (1978). Vision during angular oscillation: the dynamic interaction of visual and vestibular mechanisms. *Aviat Space Environ Med* 49: 340-345.
11. Berchou RC (1979). Carbamazepine-induced oculogyric crisis. *Arch Neurol* 36: 522-523.
12. Berger JR, Kovacs AG (1982). Downbeat nystagmus with phenytoin. *J Clin Neuro Ophthalmol* 2: 209-211.
13. Bittencourt PRM, Gresty MA, Richens A (1980). Quantitative assessment of smooth-pursuit eye movements in healthy and epileptic subjects. *J Neurol Neurosurg Psych* 43: 1119-1124.

14. Bittencourt PRM, Gresty MA, Richens A (1981a). Serum drug concentrations and effects on smooth-pursuit and saccadic eye movements. Proc of an International Congress of Neurophysiology, Kyoto, Japan.
15. Bittencourt PRM, Lloyd DSL, Richens A, Smith AT, Toseland PA, Wade P (1981b). Differential effects of alcohol on eye movement measures in man. *J Physiol* 312: 48-49.
16. Bittencourt PRM, Wade P, Smith AT, Richens A (1981c). The relationship between peak velocity of saccadic eye movements and serum benzodiazepine concentrations. *Br J Clin Pharmacol* 12: 523-533.
17. Bittencourt PRM, Richens A (1982a). Assessment of antiepileptic drug toxicity by eye movements. Kyoto Symposium (EEG Suppl. No.36). Amsterdam: Elsevier Biomedical Press.
18. Bittencourt PRM, Smith AT, Lloyd DSL, Richens A (1982b). Determination of smooth-pursuit eye movement velocity in humans by computer. *EEG Clin Neurophysiol* 54: 399-405.
19. Bittencourt PRM, Wade P, Smith AT, Richens A (1983). Benzodiazepines impair smooth pursuit eye movements. *Br J Clin Pharmacol* 15: 259-262.
20. Blair SM, Gavin M (1979). Modification of vestibulo-ocular reflex induced by diazepam. *Arch Otolaryngol* 105: 698-701.
21. Bles W, Kapteyn TS, Brandt T, Arnold F (1980). The mechanism of physiological height vertigo. II. Posturography. *Acta Otolaryngol* 89: 534-540.
22. Bond AJ, Lader MH (1972). Residual effects of hypnotics. *Psychopharmacology* 25: 117-132.
23. Booker HE, Darcey BA (1973). Serum concentrations of free diphenylhydantoin and their relationship to clinical intoxication. *Epilepsia* 14: 177-184.
24. Brandt T, Krafczyk S, Malsbenden I (1981). Postural imbalance with head extension: improvement by training as a model for ataxia therapy. *Ann NY Acad Sci* 174: 636-649.
25. Brandt T (1991). Vertigo: Its multisensory syndromes. New York: Springer Verlag.
26. Brandt T (2000). Vertigo: Its multisensory syndromes. 2. Auflage, New York: Springer Verlag.
27. Browne TR (1979). Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Drug Ther Rev* 2: 469.
28. Büttner U, Büttner-Ennever JA (1988). Present concepts of oculomotor organization. Neuroanatomy of the oculomotor system. Amsterdam: Elsevier.

29. Büttner U, Grunzei T (1995). Gaze-evoked nystagmus and smooth pursuit deficits: their relationship studied in 52 patients. *J Neurol* 242: 384-389.
30. Campbell WW (1980). Periodic alternating nystagmus in phenytoin intoxication. *Arch Neurol* 37: 178-180.
31. Chrousos GA, Cowdry R, Schuelein M, Abdul-Rahim AS, Matsui V, Currie JN (1987). Two cases of downbeat nystagmus and oscillopsia associated with carbamazepine. *Am J Ophthalmol* 103: 221-224.
32. Ciba-Geigy (1994). Fachinformation Tegretal®
33. Clarke CH, Nicholson AN (1978). Immediate and residual effects in man of the metabolites of diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 6: 325-331.
34. Cohen AF, Ashby L, Crowley D, Land G, Peck AW, Miller AA (1985). Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 20: 619-629.
35. Collaborative-Group-for-Epidemiology-of-Epilepsy (1986). Adverse reactions to antiepileptic drugs: a multicenter survey of clinical practice. *Epilepsia* 27: 323-380.
36. Cruickshank JM (1981). Beta-blockers, bradycardia and adverse effects. *Acta Therapeut* 7: 309-321.
37. Currier WD (1970). Dizziness related to hypoglycemia: The role of adrenal steroids and nutrition. *Laryngoscope* 80: 18-35.
38. De Kort PLM, Gielen G, Tijssen CC, Declerck AC (1990). The influence of antiepileptic drugs on eye movement. *Neuro Ophthalmol* 10: 59-68.
39. Dichgans J, Diener HC (1989). The contribution of vestibulo-spinal mechanisms to the maintenance of human upright posture. *Acta Otolaryngol* 107: 338-345.
40. Diener HC, Dichgans J, Bacher M, Gompf B (1984). Quantification of postural sway in normals and patients with cerebellar diseases. *EEG Clin Neurophysiol* 57: 134-142.
41. Dieterich M, Brandt T (1989). Elektronystagmographie: Methodik und klinische Bedeutung. *EEG-Labor* 11: 13-30.
42. Dieterich M, Straube A, Brandt T, Paulus W, Büttner U (1991). The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 627-32.
43. Dodrill CB, Wilensky AJ, Ojemann LM, et al. (1992). Neuropsychological, mood, and psychosocial effects of gabapentin. *Epilepsia* 33: 117-118.
44. Dybdal D, Gale K (2000). Postural and Anticonvulsant Effects of Inhibition of the Rat Subthalamic Nucleus. *J Neuroscience* 20: 6728-6733.

45. Errante LD, Petroff OA (2003). Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure* 12: 300-6.
46. Franck MC, Kuhlo W (1970). Die Wirkung des Alkohols auf die raschen Blickzielbewegungen beim Menschen. *Arch Psych Nerv Krankh* 213: 238-245.
47. Fredericks CA, Giannotta SL, Sadun AA (1986). Dilantin-induced long-term bilateral total external ophthalmoplegia. *J Clin Neuro Ophthalmol* 6: 22-26.
48. Ganong WF (1975). Review of medical physiology. Los Altos: Lange Medical Publications.
49. Gayford JJ, Redpath TH (1969). The side effects of carbamazepine. *Proc Roy Soc Med* 62: 615-616.
50. Gee NS et al. (1996). The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 271: 5768- 5776.
51. Gentles W, Llwellyn TE (1971). Effects of benzodiazepines upon saccadic eye movements in man. *Clin Pharmacol Ther* 12: 563-574.
52. Ghatak NR, Sontoso RA, McKinney WM (1976). Cerebellar degeneration following long-term phenytoin therapy. *Neurology* 26: 818-820.
53. Gram L, Larsson OM, Johnsen A, Schousboe A (1989). Experimental studies of the influence of vigabatrin on the GABA system. *Br J Clin Pharmac* 27: 13-17.
54. Gresty M, Leech J, Trinder E (1976). Perception of everyday visual environments during saccadic eye movements. *Aviat Space Environ Med* 47: 991-992.
55. Gresty M (1977). The coordination of the head and eyes in pursuit of random and predictable target motion. *Aviat Space Environ Med* 48: 741-744.
56. Guiloff RJ, Whiteley A, Kelly RE (1980). Organic convergence spasm. *Acta Neurol Scand* 61: 252-259.
57. Haid CT (1990). Das vestibuläre System, das Symptom Schwindel und seine Funktionsdiagnostik. In: Vestibularisprüfung und vestibuläre Erkrankungen. Berlin: Springer Verlag.
58. Halmagyi GM, Gresty MA (1979). Clinical signs of visual-vestibular interaction. *J Neurol Neurosurg Psych* 42: 934-939.
59. Hamilton MJ, Cohen AF, Zuen AWC, Harkin N, Land G, Weatherley BC, Peck AW (1993). Carbamazepine and Lamotrigine in healthy volunteers: Relevance of early tolerance and clinical trial dosage. *Epilepsia* 34: 166-173.
60. Harrill JA (1951). Headache and vertigo associated with hypoglycemic tendency. *Laryngoscope* 61: 138-145.

61. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 32: 429-445.
62. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935- 1984. *Epilepsia* 34: 453-468.
63. Heide W, Kurzidim K, Kömpf D (1996). Deficits of smooth pursuit eye movements after frontal and parietal lesions. *Brain* 119: 1951-1969.
64. Heide W, Kömpf D (1998). Hemisphärische kortikale Augenbewegungsstörungen. In: Huber A, Kömpf D (Hrsg.), *Klinische Neuroophthalmologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
65. Hepp K, Henn V (1983). Spatiotemporal recording of rapid eye movement signals in the monkey paramedian pontine reticular formation (PPRF). *Exp Brain Res* 52: 105-120.
66. Hermsdörfer J, Mai N (1995). Disturbed grip force control following cerebral lesions. *J Hand Ther* 9: 33-40.
67. Hermsdörfer J, Marquardt C, Mai N (1994). Analyse der feinmotorischen Kontrolle isometrischer Griffkräfte. Praxisorientierte Anleitung zur Benutzung der Messapparatur FCA-I-S und des Programms FSJ.
68. Hill DR, Suman-Chauhan N, Woodruff GN (1993). Localization of [³H]gabapentin binding to a novel site in rat brain: autoradiographic studies. *Eur J Pharmacol Mol Pharmacol* 244: 303-309.
69. Holzman PS, Proctor LR, Hughes DW (1973). Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science* 181: 179-181.
70. Holzman PS, Levy DL, Uhlenhuth EH, Proctor LR, Friedman DX (1975). Smooth-pursuit eye movements, and diazepam, CPZ, and secobarbital. *Psychopharmacology* 44: 111-115.
71. Höppener RJ, Kuyer A, Meijer JWA, Hulsman J (1980). Correlation between daily fluctuations of carbamazepine serum levels and intermittent side effects. *Epilepsia* 21: 341-350.
72. Huber A, Kömpf D (1998). *Klinische Neuroophthalmologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
73. Hufschmidt A, Dichgans J, Mauritz K-H, Hufschmidt M (1980). Some methods and parameters of body sway quantification and their neurological applications. *Arch Psychiat Nervenkr* 228: 135-150.
74. Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR, Jacobson LO, Kassotakis L, Thompson J, Fontana DJ (1997). The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 18:153-160.

75. Ilg UJ (1997). Slow eye movements. *Prog Neurobiol* 53: 293-329.
76. Jeannerod M, Michel F, Prablanc C (1984). The control of hand movements in a case of hemianaesthesia following a parietal lesion. *Brain* 107: 899-920.
77. Johansson RS, Westling G (1984). Roles of glabrous skin receptors and sensorimotoric memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects. *Exp Brain Res* 56: 550-564.
78. Johansson RS, Riso R, Häger C, Backström L (1992). Somatosensory control of precision grip during unpredictable pulling loads. I. Changes in load force amplitude. *Exp Brain Res* 89: 181-191.
79. Jürgens R, Becker W, Kornhuber HH (1981). Natural and drug-induced variations of velocity and duration of human saccadic eye movements: evidence for a control of the neural pulse generator by local feedback. *Biol Cybern* 39: 87-96.
80. Kapteyn TS, de Witt G (1972). Posturography as an auxiliary in vestibular investigation. *Acta Otolaryngol* 73: 101-111.
81. Kim K-H et al. (2003). Glutamate and GABA concentrations in the cerebellum of novel ataxic mutant Pogo mice. *J Vet Sci* 4: 209-212.
82. Kriz G, Hermsdörfer J, Marquardt C, Mai N (1995). Feedback-based training of grip force control in patients with brain damage. *Arch Phys Med Rehabil* 76: 653-659.
83. Krupp P (1969). Elektrophysiologische Untersuchungen über den Angriffsmechanismus von Antiepileptika im Tierversuch. *Helvetica Paediatrica Acta* 3: 270-277.
84. Kurzan R, Straube A, Büttner U (1993). The effect of Muscimol microinjections into the fastigial nucleus on the optokinetic response and the vestibulo-ocular reflex in the alert monkey. *Exp Brain Res* 94: 252-260.
85. Kutt H, Winters W, Kokenge R, McDowell F (1964). Diphenylhydantoin metabolism, blood levels, and toxicity. *Arch Neurol* 11: 642-648.
86. Kutt H (1978). Clinical pharmacology of carbamazepine. In: Pippenger CE, Kiffin J, Penry JK, Kutt H (Hrsg.): *Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation*. New York: Raven Press.
87. Kwan P, Brodie MJ (2000). Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342: 314-319.
88. Leigh RJ, Zee DS (1991). *The neurology of eye movements*. Philadelphia: Davis.
89. Leigh RJ, Zee DS (1999). *The neurology of eye movements*. New York: Oxford University Press.

90. Lesser RP, Pippenger CE, Lüders H, Dinner HS (1984). High dose monotherapy in treatment of intractable seizures. *Neurology* 34: 707-711.
91. Livingston S, Petersen D (1956). Primidone (mysoline) in the treatment of epilepsy. Results of treatment of 486 patients and review on the literature. *N Engl J Med* 254: 327-329.
92. Livingston S, Pauli LL, Berman W (1974). Carbamazepine (Tegretal) in epilepsy. *Dis Nerv Syst* 35: 103-107.
93. Luschei ES, Fuchs AF (1972). Activity in brainstem neurons during eye movements of alert monkey. *J Neurophysiol* 35: 445-461.
94. Mai N, Bolsinger P, Avarello M, Diener H-C, Dichgans J (1988). Control of isometric finger force in patients with cerebellar disease. *Brain* 111: 973-998.
95. Martin R, Meador K, Turrentine L, Faught E, et al. (2001). Comparative cognitive side effects of carbamazepine and gabapentin in healthy senior adults. *Epilepsia* 42: 764-771.
96. Matsuoka I, Domino EF (1975). Cholinergic mechanisms in cat vestibular system. *Neuropharmacology* 14: 201-210.
97. McLain LW, Martin JT, Allen JH (1980). Cerebellar degeneration due to chronic phenytoin therapy. *Ann Neurol* 7: 18-23.
98. McLean MJ (1994). Clinical pharmacokinetics of gabapentin. *Neurology* 44 (suppl 5): 17- 22.
99. Morrow MJ, Sharpe JA (1990). Cerebral hemispheric localization of smooth pursuit asymmetry. *Neurology* 40: 284-292.
100. Morselli PL, Bossi L (1982). Carbamazepine: absorption, distribution and excretion. In: Woodbury DM, Penry JK, Pippenger CE (Hrsg.): Antiepileptic drugs. New York: Raven Press.
101. Moruzzi G, Magoun HW (1949). Brainstem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1: 455-473.
102. Mulally WJ (1982). Carbamazepine-induced ophthalmoplegia. *Arch Neurol* 39: 64
103. Noachtar S, von Maydell B, Fuhry L, Büttner U (1998). Gabapentin and carbamazepin affect eye movements and posture control differently: A placebo-controlled investigation of acute side effects in healthy volunteers. *Epilepsy Res* 31: 47-57.
104. Noda S, Umezaki H (1982). Carbamazepine-induced ophthalmoplegia. *Neurology* 32: 1320.
105. Norris H (1971). The action of sedatives on brainstem oculomotor systems in man. *Neuropharmacology* 10: 181-191.

106. Nozue M, Mizuno M, Kaga K (1973). Neurootological findings in diphenylhydantoin intoxication. *Ann Otol* 82: 389-394.
107. Ojemann LM, Friel PN, Ojemann GA (1988). Gabapentin concentrations in human brain. *Epilepsia* 29: 694.
108. Patsalos P, Perucca E (2003). Clinically important drug interactions in epilepsy: general features and drug interactions between antiepileptic drugs. *Lancet Neurology* 2: 347-356.
109. Paulus WM, Straube A, Brandt T (1984). Visual stabilisation of posture. Physiological stimulus characteristics and clinical aspects. *Brain* 107: 1143-1163.
110. Perucca E, Beghi E, Dulac O, et al (2000). Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res* 41:107- 39.
111. Plaa GL (1975). Acute toxicity of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 16: 183-191.
112. Poulton EC (1974). Tracking skill and manual control. New York, London: Academic Press.
113. Rahman W, Proudlock F, Gottlob I (2006): Oral gabapentin treatment for symptomatic Heimann-Bielschowsky phenomenon. *Am J Ophthalmol* 141: 221-2.
114. Ramsay RE (1994). Clinical efficacy and safety of gabapentin. *Neurology* 44 (suppl 5): 23-30.
115. Raymond J, Dedemes D, Nieoullon A (1988). Neurotransmitters in vestibular pathway. *Prog Brain Res* 76: 29-43.
116. Remler BF, Leigh RJ, Osorio I, Tomsak RL (1990). The characteristics and mechanisms of visual disturbance associated with anticonvulsant therapy. *Neurology* 40: 791-796.
117. Riker WK, Downes H, Olsen GD, Smith B (1978). Conjugate lateral gaze nystagmus and free phenytoin concentrations in plasma: Lack of correlation. *Epilepsia* 19: 93-98.
118. Robinson DA (1989). Integrating with neurons. *Ann Rev Neurosci* 12: 33-45.
119. Rose MA, Kam PCA (2002). Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia* 57: 451- 462.
120. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A (1996). Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 12: 56-58.
121. Rothenberg SJ, Selkoe D (1981a). Specific oculomotor deficit after diazepam. I. Saccadic eye movements. *Psychopharmacology* 74: 232-236.
122. Rothenberg SJ, Selkoe D (1981b). Specific oculomotor deficit after diazepam. II. Smooth pursuit eye movements. *Psychopharmacology* 74: 237-240.

123. Rothstein JD, Kuncl RW (1995). Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate- mediated motor neuron toxicity. *J Neurochem* 65: 643- 651.
124. Sharpe JA, Lo AW, Rabinovitch HE (1979). Control of the saccadic and smooth pursuit systems after cerebral hemidecortication. 102: 387-403.
125. Spector RH, Davidoff RA, Schwartzman RJ (1976). Phenytoin-induced ophthalmoplegia. *Neurology* 26: 1031-1034.
126. Spencer RF, Wang SF, Baker R (1992). The pathways and function of GABA in oculomotor system. *Prog Brain Res* 90: 307-331.
127. Stahl JS, Rottach KG, Averbuch-Heller L, v. Maydell RD, Collins SD, Leigh RJ (1996). A pilot study of gabapentin as treatment for aquired nystagmus. *Neuroophthalmology* 16: 107-113.
128. Stefan H (1995). Epilepsien. Diagnose und Behandlung. Weinheim: Chapman & Hall.
129. Straube A, Kurzan R, Büttner U (1991). Differential effects of bicuculline and muscimol microinjections into vestibular nuclei on simian eye movements. *Exp Brain Res* 86: 347-358.
130. Taylor CP (1994). Emerging perspectives on the mechanism of gabapentin. *Neurology* 44 (suppl 5): 10-16.
131. Taylor CP et al. (1998). A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 29: 233- 249.
132. Tedeschi G, Bittencourt PRM, Smith AT, Richens A (1982). Specific oculomotor deficits after amylobarbitone. *Psychopharmacology* 79: 187-189.
133. Tedeschi G, Smith AT, Dhillon S, Richens A (1983). Rate of entrance of benzodiazepines into the brain determined by eye movement recording. *Br J Clin Pharmac* 15: 103-105.
134. Tedeschi G, Casucci G, Allocca S, Riva R et al. (1989a). Computer analysis of saccadic eye movements: assessment of two different carbamazepine formulations. *Eur J Clin Pharmacol* 37: 513-516.
135. Tedeschi G, Casucci G, Allocca S, Riva R et al. (1989b). Neuroocular side effects of carbamazepine and phenobarbital in epileptic patients as measured by saccadic eye movement analysis. *Epilepsia* 30: 62-66.
136. Thier P, Bachor A, Faiss J, Dichgans J und Koenig E (1991). Selective impairment of smooth-pursuit eye movments due to an ischemic lesion of the basal pons. *Ann Neurol* 29: 443-448.
137. Thier P (1998). Das System der langsamen Augenfolgebewegungen. In: Huber A, Kömpf D (Hrsg.). *Klinische Neuroophthalmologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

138. Thömke F (2001). Augenbewegungsstörungen. Klinischer Leitfaden. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
139. Thurston SE, Leigh RJ, Abel LA, dell'Osso LF (1984). Slow saccades and hypometria in anticonvulsant toxicity. *Neurology* 34: 1593-1596.
140. Tomsak RL, Kosmorsky GS, Leigh RJ (2002). Gabapentin attenuates superior oblique Myokymie. *Am J Ophthalmol* 133(5): 721-723.
141. Troost BT, Daroff RB, Weber RB, dell'Osso LF (1972). Hemispheric control of eye movements. II. Quantitative analysis of smooth pursuit in a hemispherectomy patient. *Arch Neurol* 27: 449-452.
142. Umeda Y, Sakata E (1977). Equilibrium disorder in carbamazepine toxicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 86: 318-322.
143. Van Gisbergen JAM, Robinson DA, Gielen S (1981). A quantitative analysis of generation of saccadic eye movements by burst neurons. *J Neurophysiol* 45: 417-442.
144. Walther LE (2005). Gestörtes Gleichgewicht. *Laryngorhinootologie* 84: 70-98.
145. Warot P, Arnott G, Dealhousse J, Petit H (1967). Ataxie aigné après ingestion massive de tegretal: évolution favorable. *Lille Med* 12: 601-604.
146. Weber RB, Daroff RB (1971). The metrics of horizontal saccadic eye movements in normal humans. *Vision Res* 11: 921-928.
147. Wheeler SD, Ramsay RE, Weiss J (1982). Drug-induced downbeat nystagmus. *Ann Neurol* 12: 227-228.
148. Williams D (1939). Treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoine. *Lancet* 2: 678-681.
149. Wing AM (1988). A comparison of the rate of pinch grip force increases and decreases in Parkinsonian bradykinesia. *Neuropsychology Note* 26: 479-482.
150. Wittenborn JR (1979). Effects of benzodiazepines on psychomotor performance. *Br J Clin Pharmacol* 7: 61-67.

7. ANHANG

Nebenwirkungsfragebogen

Probanden-Initialen: _____

Probanden-Nummer: _____

Geburtsdatum: ____/____/19____

Versuchstag: 1
 2
 3

Datum: ____/____/20____

Haben Sie während der Untersuchung nach 0 / 2 / 5 / 7 Stunden nach Einnahme des Präparates Nebenwirkungen empfunden?

Müdigkeit: nein/ wenig/ mittelstark/ stark

Schwindel: nein/ wenig/ mittelstark/ stark

Stand- oder Gangunsicherheit: nein/ wenig/ mittelstark/ stark

Kopfschmerzen: nein/ wenig/ mittelstark/ stark

Zittern der Hände: nein/ wenig/ mittelstark/ stark

Sehstörungen: nein/ wenig/ mittelstark/ stark

Nervosität: nein/ wenig/ mittelstark/ stark

Übelkeit/ Erbrechen: nein/ wenig/ mittelstark/ stark

Andere Symptome:

Serumspiegel von CBZ in µg/ml			
Proband	t2	t5	t7
1	3	3,4	4,1
2	4,5	4,3	4,2
3	3	3,4	3,6
4	5	5,9	5,9
5	3,3	4,6	4,5
6	1,7	2,6	3
7	1,3	2,6	2,2
8	3,4	3,3	4
9	3,1	3,8	3,9
10	1,7	3,2	3,5
11	2,7	4,2	3,6
12	3,8	4,5	4,3
Mittelwert	3,04	3,82	3,90
SD	1,06	0,90	0,85

Tab.7.1: Serumspiegel von CBZ zum Zeitpunkt t2, t5 und t7

Angegeben sind die einzelnen Werte in µg/ml, der Mittelwert in µg/ml und die Standardabweichung (SD).

Serumspiegel von GBP in µg/ml			
Proband	t2	t5	t7
1	4,76	4,42	3,27
2	6,60	5,01	3,70
3	4,29	2,69	1,92
4	6,11	4,08	2,48
5	3,34	4,28	3,31
6	4,50	2,46	1,70
7	3,15	3,12	2,29
8	3,86	2,22	1,61
9	5,99	5,87	4,09
10	4,50	2,78	2,19
11	3,39	2,89	2,28
12	6,00	4,82	3,33
Mittelwert	4,71	3,72	2,68
SD	1,15	1,13	0,79

Tab.7.2: Serumspiegel von GBP zum Zeitpunkt t2, t5 und t7

Angegeben sind die einzelnen Werte in µg/ml, der Mittelwert in µg/ml und die Standardabweichung.

Baseline	Maximale horizontale Sakkadengeschwindigkeit (%/s)		Maximale vertikale Sakkadengeschwindigkeit (%/s)		Amplitudengain der horizontalen Sakkaden		Amplitudengain der vertikalen Sakkaden		Gain der horizontalen langsamen Augenfolgebewegung		Gain der vertikalen langsamen Augenfolgebewegung	
	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP
Mittelwert	393,27	323,28	319,99	303,52	0,76	0,84	0,80	0,95	0,88	0,87	0,65	0,69
Median	395,99	309,57	294,92	314,13	0,70	0,79	0,79	0,81	0,91	0,88	0,64	0,77
SD	87,94	83,63	115,11	88,11	0,13	0,24	0,12	0,64	0,08	0,08	0,14	0,26
höchster Effekt												
Mittelwert	253,42	258,25	263,83	241,47	0,70	0,72	0,71	0,71	0,73	0,75	0,56	0,47
Median	261,53	256,32	261,09	248,33	0,71	0,73	0,68	0,71	0,73	0,81	0,56	0,54
SD	71,06	51,98	56,66	64,65	0,09	0,05	0,12	0,09	0,10	0,19	0,13	0,25
% Baseline	64,44	79,88	82,45	79,56	92,11	85,71	88,75	74,74	82,95	86,21	86,15	68,12
2. höchster Effekt												
Mittelwert	305,58	305,81	315,23	304,51	0,79	0,79	0,80	0,87	0,83	0,86	0,66	0,61
Median	310,54	307,32	305,22	305,55	0,75	0,79	0,78	0,82	0,84	0,86	0,66	0,66
SD	83,24	47,61	74,98	73,21	0,14	0,05	0,09	0,21	0,11	0,06	0,10	0,19
3. höchster Effekt												
Mittelwert	355,01	356,44	403,72	396,86	0,89	0,86	0,93	0,99	0,91	0,91	0,76	0,73
Median	359,58	366,74	358,36	410,62	0,85	0,83	0,89	0,91	0,94	0,92	0,77	0,70
SD	78,50	65,78	141,38	85,32	0,16	0,11	0,25	0,33	0,11	0,05	0,08	0,23

Tab. 7.3: Vergleich des höchsten bis niedrigsten Effektes bei der Elektronystagmographie

Zu sehen sind Mittelwert, Median und Standardabweichung, sowie beim höchsten Effekt die prozentuale Abweichung von der Baseline. Bei den langsamen Augenfolgebewegungen sind die Einzelwerte von 0,1 bis 0,4 Hz gemittelt worden. Angegeben sind die Winkelgeschwindigkeit (°/s) der Sakkade, der Amplitudengain der Sakkade und der Geschwindigkeitsgain der langsamen Augenfolgebewegung.

Baseline	Augen offen		Augen geschlossen		Augen offen, Kopf rekliniert		Augen geschlossen, Kopf rekliniert		Schaumstoff, Augen offen	
	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP
Mittelwert	3,92	3,89	4,95	5,55	3,70	3,81	5,50	5,80	6,28	5,67
Median	3,72	3,52	4,90	5,80	3,60	3,34	5,74	6,10	6,46	5,05
SD	1,04	1,30	1,38	1,63	1,00	1,53	0,96	1,26	1,21	1,43
Höchster Effekt										
Mittelwert	4,69	4,86	6,66	8,18	4,95	5,40	7,55	7,78	8,19	7,91
Median	4,89	4,83	6,62	7,05	5,41	5,58	6,93	7,18	8,37	7,52
SD	0,69	1,20	1,79	3,59	1,51	1,48	2,07	2,41	2,02	2,31
% Baseline	119,64	124,93	134,55	147,39	133,78	141,73	137,27	134,14	130,41	139,51
2. höchster Effekt										
Mittelwert	3,79	3,59	5,23	5,77	3,84	4,12	5,92	5,94	6,51	6,75
Median	3,69	3,37	5,27	5,53	3,58	4,20	5,32	5,74	6,16	6,61
SD	0,86	1,01	1,23	1,15	1,19	0,92	1,76	1,59	1,63	1,95
3. höchster Effekt										
Mittelwert	3,26	3,18	4,68	4,78	2,73	3,40	4,77	4,93	5,14	5,03
Median	3,23	3,01	4,52	4,43	2,70	3,61	4,24	5,08	5,00	4,29
SD	0,85	0,79	1,03	1,08	0,92	0,85	1,55	1,15	1,27	1,56

Tab. 7.4: Vergleich des höchsten bis niedrigsten Effektes bei der Posturographie

Angegeben sind Mittelwert, Median, sowie Standardabweichung des RMS bei den verschiedenen Versuchsbedingungen. Der RMS dient als Maß für die Körperschwankung. Beim höchsten Effekt ist zusätzlich die prozentuale Abweichung von der Baseline angegeben.

	Schaumstoff, Augen geschlossen		Schaumstoff, Augen offen, Kopf rekliniert		Schaumstoff, Augen geschlossen, Kopf rekliniert		Tandemschritt, Augen offen		Tandemschritt, Augen geschlossen	
	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP
Baseline										
Mittelwert	17,04	17,19	5,71	6,68	20,10	20,94	6,05	6,50	14,00	14,28
Median	16,15	18,44	5,27	5,91	19,20	20,75	5,85	6,37	13,93	13,98
SD	2,83	5,28	1,94	3,13	7,56	5,92	1,41	1,60	3,24	3,01
Höchster Effekt										
Mittelwert	18,02	20,38	7,34	8,12	20,02	26,17	8,05	7,74	18,00	20,85
Median	18,13	20,15	7,24	7,18	21,16	24,94	6,43	6,45	16,73	17,84
SD	2,73	5,69	2,27	2,49	4,52	8,63	5,25	4,39	5,95	7,86
% Baseline	105,75	118,56	76,01	121,56	99,6	124,98	133,06	119,08	128,57	146,01
2. höchster Effekt										
Mittelwert	15,70	18,41	6,32	6,35	17,71	20,93	5,49	5,90	14,43	14,27
Median	15,31	16,82	5,94	6,17	18,83	18,46	5,40	5,99	13,69	15,02
SD	2,02	5,33	1,76	1,72	4,00	8,21	1,06	1,24	3,18	1,92
3. höchster Effekt										
Mittelwert	14,43	14,94	5,05	5,08	15,28	16,23	4,59	5,06	11,72	11,49
Median	14,12	14,04	4,81	4,72	15,94	15,97	4,84	5,04	11,10	11,26
SD	2,23	3,53	1,62	1,40	3,05	4,88	0,95	1,02	3,15	2,23

Fortsetzung Tab. 7.4: Vergleich des höchsten bis niedrigsten Effektes bei der Posturographie

Angegeben sind Mittelwert, Median, sowie Standardabweichung des RMS bei den verschiedenen Versuchsbedingungen. Der RMS dient als Maß für die Körperschwankung. Beim höchsten Effekt ist zusätzlich die prozentuale Abweichung von der Baseline angegeben.

ENG	Zeit (h)	CBZ							GBP						
		Mittelwert	In %	Differenz zu 100%	Median	In %	Differenz zu 100%	SD	Mittelwert	In %	Differenz zu 100%	Median	In %	Differenz zu 100%	SD
Max. horizontale Sakkadengeschwindigkeit (%s)	0	393,27	100,00		395,99	100,00		87,94	323,28	100,00		309,57	100,00		83,63
	2	285,88	72,69	-27,31	262,86	66,38	-33,62	100,98	278,53*	86,16	-13,84	266,84	86,20	-13,80	63,95
	5	294,41	74,86	-25,14	306,24	77,33	-22,67	77,98	315,37	97,55	-2,45	304,53	98,37	-1,63	74,89
	7	333,72*	84,86	-15,14	319,14	80,59	-19,41	77,93	326,59	101,02	1,02	333,08	107,60	7,60	59,00
Max. vertikale Sakkadengeschwindigkeit (%s)	0	319,99	100,00		294,92	100,00		115,11	303,52	100,00		314,13	100,00		88,11
	2	311,15	97,24	-2,76	321,64	109,06	9,06	86,89	317,44	104,59	4,59	317,40	101,04	1,04	93,22
	5	335,08*	104,71	4,71	326,54	110,72	10,72	95,00	272,00*	89,95	-10,05	248,97	79,26	-20,74	91,48
	7	336,55	105,18	5,18	279,24	94,68	-5,32	150,75	352,38	116,10	16,10	352,53	112,22	12,22	98,16
Amplitudengain der horizontalen Sakkaden	0	0,76	100,00		0,70	100,00		0,13	0,84	100,00		0,79	100,00		0,24
	2	0,86	112,57	12,57	0,80	113,57	13,57	0,18	0,81	96,43	-3,57	0,76	96,20	-3,80	0,13
	5	0,79	103,39	3,39	0,77	109,29	9,29	0,16	0,78	92,86	-7,14	0,79	100,00	0,00	0,06
	7	0,74	97,16	-2,84	0,73	103,57	3,57	0,08	0,78	92,86	-7,14	0,79	100,00	0,00	0,08
Amplitudengain der vertikalen Sakkaden	0	0,80	100,00		0,79	100,00		0,12	0,95	100,00		0,81	100,00		0,64
	2	0,86	107,41	7,41	0,77	97,45	-2,55	0,27	0,87	91,58	-8,42	0,84	103,70	3,70	0,24
	5	0,80	99,79	-0,21	0,78	99,36	-0,64	0,10	0,92	96,84	-3,16	0,85	104,94	4,94	0,34
	7	0,79	98,33	-1,67	0,79	100,00	0,00	0,16	0,77	81,76	-18,24	0,78	96,30	-3,70	0,11
Gain der langsamen horizontalen Augenfolgebewegung 0,1 Hz	0	0,97	100,00		1,00	100,00		0,06	0,92	100,00		0,98	100,00		0,11
	2	0,86	88,63	-11,37	0,91	90,50	-9,50	0,18	0,86	93,48	-6,52	1,00	102,04	2,04	0,28
	5	0,91	93,54	-6,46	0,94	93,50	-6,50	0,12	0,94	102,35	2,35	0,94	95,92	-4,08	0,05
	7	0,86	89,32	-10,68	1,00	100,00	0,00	0,29	0,94	102,17	2,17	1,00	102,04	2,04	0,12
Gain der langsamen horizontalen Augenfolgebewegung 0,2 Hz	0	0,89	100,00		0,92	100,00		0,09	0,86	100,00		0,90	100,00		0,12
	2	0,80	90,13	-9,87	0,82	89,13	-10,87	0,17	0,79	91,86	-8,14	0,89	98,89	-1,11	0,25
	5	0,80	89,76	-10,24	0,80	86,41	-13,59	0,11	0,85	98,84	-1,16	0,85	94,44	-5,56	0,11
	7	0,82	91,92	-8,08	0,90	97,83	-2,17	0,19	0,87	101,16	1,16	0,90	100,00	0,00	0,11

* statistisch signifikant (Wilcoxon-Test)

Tab.7.5: Vergleich der Elektronystagographie-Messungen im Zeitverlauf

Zu sehen sind Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie die prozentuale Abweichung zur Baseline für den Mittelwert und den Median zu den Zeitpunkten t0, t2, t5 und t7. Angegeben sind die Winkelgeschwindigkeit (°/s) der Sakkade, sowie der Amplitudengain der Sakkade und der Geschwindigkeitsgain der langsamen Augenfolgebewegung.

ENG	Zeit (h)	CBZ							GBP						
		Mittelwert	In %	Differenz zu 100%	Median	In %	Differenz zu 100%	SD	Mittelwert	In %	Differenz zu 100%	Median	In %	Differenz zu 100%	SD
Gain der langsamen horizontalen Augenfolgebewegung 0,3 Hz	0	0,84	100,00		0,88	100,00		0,12	0,82	100,00		0,86	100,00		0,11
	2	0,78	93,76	-6,24	0,81	92,00	-8,00	0,16	0,77	93,90	-6,10	0,85	98,84	-1,16	0,24
	5	0,78	93,23	-6,77	0,80	90,86	-9,14	0,11	0,80	97,56	-2,44	0,84	97,67	-2,33	0,13
	7	0,81	97,31	-2,69	0,85	97,14	-2,86	0,15	0,83	101,22	1,22	0,83	96,51	-3,49	0,08
Gain der langsamen horizontalen Augenfolgebewegung 0,4 Hz	0	0,82	100,00		0,85	100,00		0,13	0,88*	100,00		0,86	100,00		0,08
	2	0,79	96,31	-3,69	0,79	92,82	-7,18	0,14	0,78*	88,63	-11,37	0,79	91,86	-8,14	0,11
	5	0,76	93,32	-6,68	0,75	88,47	-11,53	0,13	0,82	93,18	-6,82	0,83	96,51	-3,49	0,15
	7	0,76	92,67	-7,33	0,84	98,82	-1,18	0,29	0,83	94,32	-5,68	0,82	95,35	-4,65	0,08
Gain der langsamen vertikalen Augenfolgebewegung 0,1 Hz	0	0,86			0,95	100,00		0,19	0,88	100,00		1,00	100,00		0,23
	2	0,86	100,22	100,22	0,87	91,74	-8,26	0,14	0,81	92,05	-7,95	0,82	82,00	-18,00	0,13
	5	0,84	98,01	98,01	0,92	96,84	-3,16	0,21	0,83	94,32	-5,68	0,93	93,00	-7,00	0,21
	7	0,92	106,78	106,78	0,97	102,11	2,11	0,16	0,79	89,77	-10,23	0,77	77,00	-23,00	0,11
Gain der langsamen vertikalen Augenfolgebewegung 0,2 Hz	0	0,66	100,00		0,65	100,00		0,16	0,82	100,00		0,76	100,00		0,29
	2	0,65	97,73	-2,27	0,70	107,69	7,69	0,15	0,69	84,15	-15,85	0,61	80,26	-19,74	0,34
	5	0,67	100,89	0,89	0,70	107,00	7,00	0,19	0,67	81,71	-18,29	0,67	88,16	-11,84	0,28
	7	0,64	96,99	-3,01	0,74	113,85	13,85	0,25	0,79	96,34	-3,66	0,76	100,00	0,00	0,30
Gain der langsamen vertikalen Augenfolgebewegung 0,3 Hz	0	0,54	100,00		0,54	100,00		0,12	0,72*	100,00		0,70	100,00		0,19
	2	0,49	90,90	-9,10	0,51	93,61	-6,39	0,15	0,51*	70,83	-29,17	0,50	71,43	-28,57	0,26
	5	0,48	89,86	-10,14	0,50	92,96	-7,04	0,22	0,60	83,33	-16,67	0,57	81,43	-18,57	0,26
	7	0,58	108,19	8,19	0,58	106,48	6,48	0,14	0,55	76,39	-23,61	0,55	78,57	-21,43	0,11
Gain der langsamen vertikalen Augenfolgebewegung 0,4 Hz	0	0,49	100,00		0,48	100,00		0,15	0,57	100,00		0,61	100,00		0,11
	2	0,60	122,37	22,37	0,59	124,21	24,21	0,19	0,48	84,21	-15,79	0,47	77,05	-22,95	0,21
	5	0,54	108,66	8,66	0,52	108,63	8,63	0,19	0,61	107,02	7,02	0,58	95,08	-4,92	0,21
	7	0,62	125,21	25,21	0,67	140,00	40,00	0,15	0,51	89,47	-10,53	0,52	85,25	-14,75	0,09

* statistisch signifikant (Friedman-Test)

Fortsetzung Tab.7.5: Vergleich der Elektronystagmographie-Messungen im Zeitverlauf

Zu sehen sind Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie die prozentuale Abweichung zur Baseline für den Mittelwert und den Median zu den Zeitpunkten t0, t2, t5 und t7. Angegeben ist der Geschwindigkeitsgain der langsamen Augenfolgebewegung.

Posturo- graphie	Zeit (h)	CBZ							GBP						
		Mittelwert	In %	Differenz zu 100%	Median	In %	Differenz zu 100%	SD	Mittelwert	In %	Differenz zu 100%	Median	In %	Differenz zu 100%	SD
Augen offen (RMS)	0	3,92	100		3,72	100		1,04	3,89	100		3,52	100		1,30
	2	3,65	93,11	-6,89	3,52	94,62	-5,38	0,88	3,99	102,57	2,57	3,62	102,84	2,84	1,44
	5	3,8	96,94	-3,04	3,64	97,85	-2,15	1,21	4,16	106,94	6,94	4,08	115,91	15,91	1,15
	7	4,29*	109,44	9,44	4,18	112,37	12,37	0,78	3,47*	89,20	-10,8	3,21	91,19	-8,81	1,04
Augen geschlossen (RMS)	0	4,95	100		4,9	100		1,38	5,55	100		5,80	100		1,63
	2	5,37	108,48	8,48	5,10	104,08	4,08	1,78	5,73	103,24	3,24	5,39	92,93	-7,07	1,60
	5	5,36	108,28	8,28	5,19	105,92	5,92	1,44	6,53	117,66	17,66	5,83	100,52	0,52	2,57
	7	5,85	118,18	18,18	5,64	115,1	15,1	1,61	6,48	116,76	16,76	5,57	96,03	-3,97	3,52
Augen offen, Kopf rekliniert (RMS)	0	3,7	100		3,60	100		1,00	3,81	100		3,34	100		1,53
	2	3,15	85,14	-15,86	3,26	90,56	-9,44	0,80	3,98	104,46	4,46	4,05	121,26	21,26	1,43
	5	3,85	104,05	4,05	3,56	98,89	-1,11	1,30	4,74	124,41	24,41	4,15	124,25	24,25	1,62
	7	4,51	121,89	21,89	5,12	142,22	42,22	1,96	4,21	110,50	10,5	4,09	122,46	22,46	1,00
Augen geschlossen, Kopf rekliniert (RMS)	0	5,5	100		5,74	100		0,96	5,80	100		6,10	100		1,26
	2	5,69	103,45	3,45	5,85	101,92	1,92	1,51	6,89	118,79	18,79	6,49	106,39	6,39	2,48
	5	6,03	109,64	9,64	5,79	100,87	0,87	2,13	6,35	109,48	9,48	6,29	103,11	3,11	2,09
	7	6,52	118,55	18,55	6,18	107,67	7,67	2,62	5,40	93,10	-6,9	5,12	83,93	-16,07	1,58
Schaumstoff, Augen offen (RMS)	0	6,28	100		6,46	100		1,21	5,67	100		5,05	100		1,43
	2	6,56	104,46	4,46	5,71	88,39	-11,61	2,29	7,04	124,16	24,16	7,42	146,93	46,93	2,78
	5	6,52	103,82	3,82	6,04	93,5	-6,5	2,26	6,55	115,52	15,52	5,55	109,9	9,9	1,93
	7	6,76	107,64	7,64	6,29	97,37	-2,63	1,75	6,09	107,41	7,41	5,81	115,05	15,05	2,05

* statistisch signifikant (Wilcoxon-Test)

Tab.7.6: Vergleich der Posturographie-Messungen im Zeitverlauf

Zu sehen sind Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie die prozentuale Abweichung zur Baseline für den Mittelwert und den Median zu den Zeitpunkten t0, t2, t5 und t7. Angegeben ist jeweils der RMS als Maß für die Körperschwankung.

Posturo- graphie	Zeit (h)	CBZ							GBP						
		Mittelwert	In %	Differenz zu 100%	Median	In %	Differenz zu 100%	SD	Mittelwert	In %	Differenz zu 100%	Median	In %	Differenz zu 100%	SD
Schaumstoff, Augen geschlossen (RMS)	0	17,04	100		16,15	100		2,83	17,19	100		18,44	100		5,28
	2	16,41	96,3	-3,7	15,79	97,77	-2,23	2,66	17,89	104,07	4,07	14,58	79,07	-20,93	6,86
	5	15,22*	89,32	-10,68	15,05	93,19	-6,81	2,11	19,06*	110,88	10,88	17,31	93,87	-6,13	5,43
	7	16,52	96,95	-3,05	15,89	98,39	-1,61	3,33	16,78	97,61	-2,39	16,14	87,53	-12,47	3,22
Schaumstoff, Augen offen, Kopf rekliniert (RMS)	0	5,71	100		5,27	100		1,94	6,68	100		5,91	100		3,13
	2	5,97	104,55	4,55	5,53	104,93	4,93	1,78	7,16	107,19	7,19	6,53	110,49	10,49	2,46
	5	6,26	109,63	9,63	5,77	109,49	9,49	1,88	6,57	98,35	-1,65	6,27	106,09	6,09	2,72
	7	6,49	113,66	13,66	5,69	107,97	7,97	2,62	5,83	87,28	-12,72	5,63	95,26	-4,74	1,36
Schaumstoff, Augen geschlossen, Kopf rekliniert (RMS)	0	20,1	100		19,20	100		7,56	20,94	100		20,75	100		5,92
	2	18,73	93,18	-6,82	17,79	92,66	-7,34	4,15	22,83*	109,03	9,03	22,00	106,02	6,02	8,38
	5	16,90*	84,08	-15,92	17,47	90,99	-9,01	4,37	22,09	105,49	5,49	18,49	89,11	-10,89	9,91
	7	17,38	86,47	-13,53	16,45	85,68	-14,32	4,45	18,41	87,92	-12,08	17,08	82,31	-7,69	6,25
Tandemschritt, Augen offen (RMS)	0	6,05	100		5,85	100		1,41	6,50	100		6,37	100		1,60
	2	5,5	90,91	-9,09	5,61	95,9	-4,1	1,10	6,08	93,54	-6,46	6,08	95,45	-4,55	1,08
	5	7,23	119,5	19,5	6,07	103,76	3,76	5,66	6,59	101,38	1,38	5,35	83,99	-6,01	4,64
	7	5,39	89,09	-10,91	5,23	89,4	-10,6	1,04	6,04	92,92	-7,08	5,93	93,09	-6,91	1,76
Tandemschritt, Augen geschlossen (RMS)	0	14	100		13,93	100		3,24	14,28	100		13,98	100		3,01
	2	15,12	108	8,0	14,94	107,25	7,25	3,74	17,32	121,29	21,29	15,78	112,88	12,88	6,85
	5	13,33	95,21	-4,79	12,76	91,6	-8,4	3,77	17,39	121,78	21,78	15,62	111,73	11,73	6,76
	7	15,7	112,14	12,14	13,81	99,14	-0,86	6,75	11,91	83,40	-16,6	11,76	84,12	-15,88	2,58

* statistisch signifikant (Wilcoxon-Test)

Fortsetzung Tab.7.6: Vergleich der Posturographie-Messungen im Zeitverlauf

Zu sehen sind Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie die prozentuale Abweichung zur Baseline für den Mittelwert und den Median zu den Zeitpunkten t0, t2, t5 und t7. Angegeben ist jeweils der RMS als Maß für die Körperschwankung.

Fingerkraft	Zeit (h)	CBZ							GBP						
		Mittelwert	In %	Differenz zu 100%	Median	In %	Differenz zu 100%	SD	Mittelwert	In %	Differenz zu 100%	Median	In %	Differenz zu 100%	SD
F-Hold mit Feedback (RMS)	0	0,07	100,00		0,06	100,00		0,03	0,07	100,00		0,06	100,00		0,03
	2	0,07	102,04	2,04	0,06	96,30	-3,70	0,04	0,07	95,83	-4,17	0,07	103,08	3,08	0,02
	5	0,08	109,56	9,56	0,07	115,23	15,23	0,04	0,09	129,17	29,17	0,06	100,00	0,00	0,09
	7	0,08	106,29	6,29	0,06	102,47	2,47	0,04	0,07	94,44	-5,56	0,06	86,15	-13,85	0,04
F-Hold ohne Feedback (RMS)	0	0,25	100,00		0,22	100,00		0,13	0,25	100,00		0,19	100,00		0,17
	2	0,32	126,38	26,38	0,33	149,55	49,55	0,12	0,32	128,06	28,06	0,33	169,74	69,74	0,18
	5	0,25	98,39	-1,61	0,25	110,76	10,76	0,11	0,27	106,32	6,32	0,24	124,62	24,62	0,12
	7	0,26	102,61	2,61	0,22	97,76	-2,24	0,13	0,32	125,69	25,69	0,24	121,54	21,54	0,24
Schnelle Wechsel (Hz)	0	4,29	100,00		4,36	100,00		0,54	4,45	100,00		4,39	100,00		0,66
	2	4,42	102,86	2,86	4,36	99,96	-0,04	0,61	4,44	99,84	-0,16	4,64	105,65	5,65	0,84
	5	4,50	104,68	4,68	4,31	98,81	-1,19	0,53	4,66	104,74	4,74	4,72	107,52	7,52	0,56
	7	4,55	106,02	6,02	4,59	105,35	5,35	0,59	4,57	102,79	2,79	4,64	105,84	5,84	0,70
Sinus Tracking 0,2 Hz (RMS)	0	0,39	100,00		0,35	100,00		0,13	0,41	100,00		0,35	100,00		0,16
	2	0,35	89,25	-10,75	0,33	94,72	-5,28	0,07	0,34	80,72	-19,28	0,31	88,89	-11,11	0,09
	5	0,32	82,97	-17,03	0,32	91,80	-8,20	0,06	0,35	85,06	-14,94	0,33	94,59	-5,41	0,10
	7	0,30	76,75	-23,25	0,30	86,95	-13,05	0,03	0,31	75,90	-24,10	0,32	90,60	-9,40	0,05
Sinus Tracking 1Hz (RMS)	0	1,07	100,00		0,89	100,00		0,47	0,99	100,00		0,96	100,00		0,39
	2	0,97	90,21	-9,79	0,88	98,90	-1,10	0,37	0,90	90,84	-9,16	0,88	91,78	-8,22	0,28
	5	0,82	76,35	-23,65	0,79	88,49	-11,51	0,23	0,92	91,94	-8,06	0,87	90,74	-9,26	0,35
	7	0,91	84,80	-15,20	0,91	102,16	2,16	0,29	0,81	81,87	-18,13	0,80	83,25	-16,75	0,22
Random Tracking (RMS)	0	0,42	100,00		0,41	100,00		0,07	0,42	100,00		0,38	100,00		0,08
	2	0,40	94,50	-5,50	0,41	99,96	-0,04	0,04	0,43	103,13	3,13	0,41	107,37	7,37	0,08
	5	0,38	89,95	-10,05	0,38	94,55	-5,45	0,03	0,42	101,44	1,44	0,39	103,95	3,95	0,07
	7	0,40	94,09	-5,91	0,39	96,97	-3,03	0,03	0,41	98,56	-1,44	0,40	106,05	6,05	0,04

Tab.7.7: Vergleich der Fingerkraft-Messungen im Zeitverlauf

Zu sehen sind Mittelwert, Median, Standardabweichung sowie die prozentuale Abweichung zur Baseline für den Mittelwert und den Median zu den Zeitpunkten t0, t2, t5 und t7. Als Maßeinheit dienen der RMS und die Frequenz (Hz).

Baseline	Maximale horizontale Sakkadengeschwindigkeit (°/s)		Maximale vertikale Sakkadengeschwindigkeit (°/s)		Amplitudengain der horizontalen Sakkaden		Amplitudengain der vertikalen Sakkaden		Gain der horizontalen langsamen Augenfolgebewegung		Gain der vertikalen langsamen Augenfolgebewegung	
	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP
Mittelwert	393,27	323,28	319,99	303,52	0,76	0,84	0,80	0,95	0,88	0,87	0,65	0,69
Median	395,99	309,57	294,92	314,13	0,70	0,79	0,79	0,81	0,91	0,88	0,64	0,77
SD	87,94	83,63	115,11	88,11	0,13	0,24	0,12	0,64	0,08	0,08	0,14	0,26
höchster SSp												
Mittelwert	323,84	277,37	324,37	326,09	0,76	0,80	0,79	0,86	0,84	0,81	0,63	0,65
Median	295,06	259,85	308,84	332,39	0,77	0,75	0,79	0,79	0,84	0,85	0,65	0,61
SD	79,96	64,08	71,61	97,90	0,08	0,13	0,10	0,24	0,12	0,20	0,15	0,24
% Baseline	82,35	85,80	101,37	107,44	100,00	95,24	98,75	90,53	95,45	93,10	96,92	94,20
2. höchster SSp												
Mittelwert	294,11	316,54	328,64	264,35	0,82	0,79	0,80	0,93	0,81	0,85	0,70	0,61
Median	305,55	304,53	324,23	248,97	0,79	0,79	0,77	0,88	0,81	0,86	0,68	0,66
SD	87,80	74,13	90,57	80,44	0,20	0,06	0,11	0,34	0,12	0,09	0,12	0,20
3. höchster SSp												
Mittelwert	292,33	326,59	343,08	352,40	0,85	0,78	0,82	0,77	0,80	0,87	0,67	0,54
Median	262,86	333,08	306,48	352,53	0,80	0,79	0,74	0,78	0,83	0,87	0,69	0,63
SD	103,82	59,00	162,50	98,16	0,19	0,08	0,30	0,11	0,14	0,06	0,13	0,28

Tab. 7.8: Vergleich der Messwerte beim höchsten bis niedrigsten Serumspiegel (SSp) bei der Elektronystagmographie

Zu sehen sind Mittelwert, Median und Standardabweichung, sowie beim höchsten Serumspiegel die prozentuale Abweichung von der Baseline. Bei den langsamen Augenfolgebewegungen sind die Einzelwerte von 0,1 bis 0,4 Hz gemittelt worden. Angegeben sind die Winkelgeschwindigkeit (°/s) der Sakkade, der Amplitudengain der Sakkade und der Geschwindigkeitsgain der langsamen Augenfolgebewegung.

Baseline	Augen offen		Augen geschlossen		Augen offen, Kopf rekliniert		Augen geschlossen, Kopf rekliniert		Schaumstoff, Augen offen	
	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP
Mittelwert	3,92	3,89	4,95	5,55	3,70	3,81	5,50	5,80	6,28	5,67
Median	3,72	3,52	4,90	5,80	3,60	3,34	5,74	6,10	6,46	5,05
SD	1,04	1,30	1,38	1,63	1,00	1,53	0,96	1,26	1,21	1,43
Höchster SSp										
Mittelwert	4,22	3,92	5,82	5,75	3,73	4,10	6,44	7,10	6,35	7,15
Median	4,54	3,62	5,60	5,39	3,42	4,07	5,83	6,49	6,09	7,42
SD	1,02	1,37	1,63	1,62	1,37	1,52	2,27	2,71	1,54	2,68
% Baseline	107,65	100,77	117,58	103,60	100,81	107,61	117,09	122,41	101,11	126,10
2. höchster SSp										
Mittelwert	3,75	4,24	5,36	6,51	4,35	4,62	5,69	6,14	6,93	6,44
Median	3,92	4,08	5,27	5,83	4,47	4,14	5,54	6,29	6,14	5,50
SD	0,94	1,22	1,45	2,57	1,96	1,59	2,45	1,67	2,58	2,03
3. höchster SSp										
Mittelwert	3,88	3,47	5,33	6,48	3,48	4,21	5,93	5,40	6,49	6,09
Median	3,61	3,21	5,10	5,57	3,52	4,09	5,85	5,12	5,71	5,81
SD	1,06	1,04	1,78	3,52	1,07	1,00	1,59	1,58	2,06	2,05

Tab. 7.9: Vergleich der Messwerte beim höchsten bis niedrigsten Serumspiegel (SSp) bei der Posturographie

Angegeben sind Mittelwert, Median, sowie Standardabweichung des RMS bei den verschiedenen Versuchsbedingungen. Der RMS dient als Maß für die Körperschwankung. Beim höchsten Serumspiegel ist zusätzlich die prozentuale Abweichung von der Baseline angegeben.

	Schaumstoff, Augen geschlossen		Schaumstoff, Augen offen, Kopf rekliniert		Schaumstoff, Augen geschlossen, Kopf rekliniert		Tandemschritt, Augen offen		Tandemschritt, Augen geschlossen	
	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP	CBZ	GBP
Baseline										
Mittelwert	17,04	17,19	5,71	6,68	20,10	20,94	6,05	6,50	14,00	14,28
Median	16,15	18,44	5,27	5,91	19,20	20,75	5,85	6,37	13,93	13,98
SD	2,83	5,28	1,94	3,13	7,56	5,92	1,41	1,60	3,24	3,01
Höchster SSp										
Mittelwert	16,43	18,11	6,29	7,03	18,45	23,02	5,58	6,00	15,03	17,04
Median	16,14	14,72	6,36	6,52	19,44	22,00	5,40	6,08	14,21	15,56
SD	2,89	6,69	1,82	2,54	4,70	8,12	1,26	1,15	6,54	6,85
% Baseline	96,42	105,35	110,16	105,24	91,79	109,93	92,23	92,31	107,36	119,33
2. höchster SSp										
Mittelwert	15,32	18,84	6,67	6,70	16,69	21,90	5,41	6,67	14,04	17,67
Median	14,76	17,31	5,73	6,33	16,20	18,49	5,39	5,58	12,70	15,67
SD	2,84	5,67	2,66	2,66	3,30	10,10	1,49	4,61	4,08	6,75
3. höchster SSp										
Mittelwert	16,49	16,78	5,68	5,83	17,90	18,41	5,54	6,04	15,22	11,91
Median	15,73	16,14	5,35	5,63	17,26	17,08	5,64	5,93	14,85	11,76
SD	2,54	3,22	1,63	1,36	4,83	6,25	1,07	1,76	3,96	2,58

Fortsetzung Tab. 7.9: Vergleich der Messwerte beim höchsten bis niedrigsten Serumspiegel (SSp) bei der Posturographie
Angabe sind Mittelwert, Median, sowie Standardabweichung des RMS bei den verschiedenen Versuchsbedingungen. Der RMS dient als Maß für die Körperschwankung. Beim höchsten Serumspiegel ist zusätzlich die prozentuale Abweichung von der Baseline angegeben.

8. DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. S. Noachtar danke ich für die Annahme als Doktorandin, die Bereitstellung des Themas, die Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit und die konstruktive Kritik bei der Zusammenstellung und Ausarbeitung.

Herrn Dr. med. J. Rémi danke ich für die freundliche Betreuung und die praktischen Anregungen während der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. rer. hum. biol. J. Hecht und Herrn Dr. rer. nat. S. Krafczyk danke ich für die geduldige Unterstützung bei Problemen mit Computer und Technik.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Herrn PD Dr. biol. hum. Dipl. Ing. J. Hermsdörfer für die Einführung in die Fingerkraftmethodik. Außerdem bin ich Frau B. Melzer (MTA) für die Hilfe bei der Elektronystagmographie und die stets nette Aufmunterung bei der Erhebung meiner Daten dankbar.

Mein besonderer Dank gilt allen Probanden, die an der Studie teilgenommen haben und meinen Teamkollegen A. Hüttenbrenner und P. Axtner.

Zu guter Letzt möchte ich meinen Eltern herzlich danken, weil sie mir das Studium ermöglicht haben und mir währenddessen stets zur Seite standen.

9. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Katharina Schüler
Geburtsdatum: 15.05.1980
Geburtsort: München

Schul Ausbildung

1990-1999: Gisela- und Theresien-Gymnasium, München
1999: Abitur

Studium

1999-2001: Diplomstudiengang Sprachen-, Wirtschafts- und Kulturraumstudien
an der Universität Passau
2001-2008: Studium der Humanmedizin an der Ludwigs-Maximilians-
Universität München
09/2003: Physikum
08/2006-07/2007: Praktisches Jahr
Chirurgie: Krankenhaus Dritter Orden, München
Innere Medizin: Krankenhaus Neuperlach, München und
University Hospital of North Staffordshire,
England
Pädiatrie: Krankenhaus Harlaching, München
05/2008: Staatsexamen

Wissenschaftliche Publikation

Jan M. Ricken, Peter Axtner, Katharina Schüler, Soheyl Noachtar (2006).
Oxcarbazepine Has Less Effect on Posture Control and Similar Effect on Eye Control
Than Gabapentin: Acute Objective CNS Side Effects in Healthy Volunteers. Epilepsia
47 (Suppl 4): Poster 2.228.