

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktorin: Univ.-Prof. Agnes Flöel
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

Epileptische Anfälle bei Patient:innen mit Multipler Sklerose

–

Eine populationsbasierte retrospektive Studie zur Erhebung demografischer Daten
und Charakteristika der Kohorte

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)
der
Universitätsmedizin
der
Universität Greifswald
2022

vorgelegt von:
Friederike Neuß
geb. am: 06.07.1994
in: Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter:in : Prof. Dr. Agnes Flöel

2. Gutachter:in : Prof. Dr. Thomas Skripuletz

Ort, Raum: Universitätsmedizin Greifswald, Raum P 01.37

Tag der Disputation: 14.04.2023

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis	4
II. Tabellenverzeichnis	4
III. Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	6
1.1. Multiple Sklerose	6
1.1.1. Epidemiologie	6
1.1.2. Symptome und Verlaufsform.....	7
1.1.3. Ätiologie und Pathogenese	9
1.1.4. Diagnostik	10
1.1.5. Therapie.....	11
1.2. Epilepsie.....	12
1.2.1. Epidemiologie	12
1.2.2. Ätiologie und Klassifikation	12
1.2.3. Diagnostik und Therapie	14
1.3. Komorbidität Multiple Sklerose und epileptische Anfälle	14
1.4. Fragestellung und Zielsetzung	16
2. Methoden	17
2.1. Studiendesign.....	17
2.2. Stichprobe	17
2.3. Erfassung der Daten.....	17
2.4. Auswertung	18
3. Ergebnisse	19
3.1. Auswahl der Kohorte	19
3.2. Demografische und klinische Daten	20
3.3. Diagnostische Genauigkeit der Epilepsie-Diagnose	22
3.4. Vergleich der Gruppen vor/nach MS-Diagnose	23

4. Diskussion	26
4.1. Prävalenz	26
4.2. Demografische und klinische Aspekte	27
4.3. Medikamentöse Therapie	29
4.4. Diagnostische Genauigkeit der Epilepsiediagnose	30
4.5. MS-Beginn im Verhältnis zu epileptischen Anfällen	32
4.6. Vorliegen von Risikofaktoren für epileptische Anfälle	33
4.7. Limitationen der Arbeit	36
5. Zusammenfassung	38
IV. Anhang	40
a. Literaturverzeichnis	40
b. Angefügte Publikation	44

I. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Entstehung der finalen Studiengruppe	19
---	----

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische und klinische Daten	20
Tabelle 2: Antikonvulsive Kombinationstherapie zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung	21
Tabelle 3: Konkurrierende Risikofaktoren für epileptische Anfälle im Vergleich der Gruppen	23

III. Abkürzungsverzeichnis

AED	Antikonvulsive Medikation
CIS	klinisch isoliertes Syndrom
CT	Computertomografie
DIS	dissemination in space; räumliche Dissemination
DIT	dissemination in time; zeitliche Dissemination
DMT	verlaufsmodifizierende MS-Therapie
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EEG	Elektroenzephalografie
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; gültiger Diagnosekatalog für Krankheiten
ILAE	International League Against Epilepsy
IQA	Interquartilsabstand
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Multiple Sklerose
RRMS	schubförmig-remittierende Verlaufsform der MS
SD	Standardabweichung
SPMS	sekundär-progrediente Verlaufsform der MS
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Multiple Sklerose

1.1.1. Epidemiologie

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems [1]. Klassischerweise treten erste Symptome bei Menschen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf [2], seltener können auch Personen über 60 Jahren oder Kinder betroffen sein [3, 4].

Die MS ist in Europa, Australien und Nordamerika die häufigste neurologische Erkrankung im jungen Erwachsenenalter, die zu anhaltender Behinderung führt, wobei die Prävalenz innerhalb der letzten Jahrzehnte stetig zugenommen hat [5, 6]. Frauen erkranken doppelt so häufig an MS, in europäischen Daten zeigt sich im Mittel ein Geschlechterverhältnis von 2,01 : 1, in aktuellen norwegischen Daten ein Verhältnis von 2,2 : 1 [5, 7].

Die Prävalenz der MS in Europa liegt bei etwa 83 / 100.000 Einwohner:innen [7]. Daten aus Norwegen von 2014 zeigen eine steigende Prävalenz der MS in den letzten vier Jahrzehnten, zuletzt mit einer Prävalenz von 182,4 / 100.000 Personen [5].

In Deutschland wird für 2010 eine aus Daten der gesetzlichen Krankenkassen hochgerechnete Prävalenz von 289 / 100.000 beschrieben, wobei es sich hier um Daten handelt, die anhand der verwendeten ICD-10-Diagnosen in Krankenkassendaten erhoben wurden [8].

Die mittlere Inzidenz in Europa ist in einem Review bei 4,3 / 100.000 Menschen pro Jahr [7]. In norwegischen Daten zeigt sich eine Inzidenz von 10,1 / 100.000 Personen pro Jahr [5]. Eine Auswertung anhand von Daten deutscher Krankenkassen von Patient:innen mit einer ICD-10 Diagnose der MS, ergibt adjustiert eine Inzidenz von 21,8 / 100.000 Einwohner:innen pro Jahr [9].

1.1.2. Symptome und Verlaufsform

Die MS ist eine Erkrankung, die sich auf viele Weise äußern und viele andere Erkrankungen imitieren kann. Aus diesem Grund ist eine sorgfältige Diagnosestellung mit Ausschluss von Differentialdiagnosen von großer Bedeutung [10].

Als typische Erstsymptome einer MS gelten eine einseitige Optikusneuritis, Sensibilitätsstörungen, eine Diplopie, das Lhermitte'sche Zeichen (elektrisierend-schmerzhaftes Einschließen in Nacken, Rumpf und Extremitäten bei Beugung des Kopfes), eine Extremitätenschwäche und Blasen- oder Darmfunktionsstörungen. Begleitend kann sich eine Fatiguesymptomatik zeigen, die im Laufe des Tages zunimmt. Im Verlauf kann es zu kognitiver Beeinträchtigung, Depression, emotionaler Labilität, Schwindel, Tetraparese, Sensibilitätsverlust, Schmerzen und zur Entwicklung einer spastischen Symptomatik kommen [2, 10].

Anhand des Ablaufs der Symptomatik und der Geschwindigkeit des Fortschreitens der MS wird diese in drei verschiedene Verlaufsformen unterteilt, die 1996 von Lublin und Reingold eingeteilt und 2013 von ihnen überarbeitet wurden [11, 12]. Unterschieden wird zwischen schubförmigen und fortschreitenden bzw. progressiven MS-Formen, wobei die progressive MS in zwei weitere Typen unterteilt wird.

Als Schub wird eine monophasische klinische Episode von Symptomen bezeichnet, die von Patient:innen berichtet werden und mit objektivierbaren Befunden einhergehen, die typisch für MS sind. Diese werden verursacht durch ein fokal oder multifokal demyelinisierendes Ereignis im zentralen Nervensystem (ZNS), das sich akut oder subakut entwickelt und mindestens 24 Stunden anhalten muss. Eine Erholung davon ist möglich, muss aber nicht geschehen. Dieses Ereignis muss in Abwesenheit von Fieber oder einer Infektion erfolgen, um als Schub gewertet zu werden, da Infektionen zu einer temporären Verschlechterung der Symptomatik führen können. Um eine Symptomatik als neuen Schub zu werten, muss diese mindestens einen Monat vom vorherigen Ereignis entfernt sein [13, 14].

Bei einer MS-Erkrankung, bei der es im Schub zu neurologischen Defiziten kommt, die sich nach Abklingen des Schubes zum Teil oder vollständig zurückbilden, spricht man von einer schubförmig remittierenden MS (RRMS). Wichtig hierfür ist, dass es zwischen den Schüben zu keiner Behinderungszunahme kommt [12]. Im zeitlichen Verlauf kommt es zum Übergang der RRMS in eine sekundär progrediente

Verlaufsform (SPMS), in welcher es zu einem kontinuierlichen Fortschreiten der MS außerhalb von Schubereignissen kommt. Dieser Krankheitsverlauf kann begleitet werden durch aufgelagerte Schübe oder ohne diese bestehen [12]. Die RRMS geht somit gewissermaßen nach einem unbestimmten zeitlichen Verlauf in eine SPMS über [11], nach Daten von Confavreux und Vukusic im Mittel nach einem Krankheitsverlauf von 19 Jahren [2]. Demgegenüber zeigten in einer aktuelleren Studie von 2016 nur 18,1% der Patient:innen der Kohorte einen Übergang von einer schubförmigen in eine sekundär-progrediente Verlaufsform, dies nach einer medianen MS-Dauer von 16,8 Jahren [15].

Bei einem von Beginn an fortschreitenden Krankheitsverlauf der MS spricht man von einer primär-progredienten MS (PPMS), wobei Plateauphasen und leichte temporäre Verbesserungen möglich sind. Diese kann sich in einem aktiven Zustand befinden oder inaktiv sein, muss in ihrer Krankheitsprogression also nicht kontinuierlich verlaufen. Die genannten Verlaufsformen können als aktiv bezeichnet werden bei Vorliegen von klinischen Schüben, einer akuten oder subakuten Zunahme der neurologischen Dysfunktion, Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT, sowie bei neuen oder definitiv vergrößerten Läsionen in der T2-gewichteten MRT, einer speziellen Kontrastdarstellung [12]. Die Verschlechterung der MS darf dabei nicht mit einem Anstieg der Körpertemperatur oder dem Vorliegen eines Infekts einhergehen [12].

In den überarbeiteten Ausführungen zur Einteilung der MS von 2013 beschreiben Lublin und Reingold außerdem ein klinisch isoliertes Syndrom (CIS), in dem es zu MS-typischen Symptomen mit bildmorphologischen Korrelat gekommen ist, welche allerdings nicht mit den Diagnosekriterien für eine MS, die im Folgenden noch erläutert werden, übereinstimmen [12].

Eine Abschätzung der Prognose ist aufgrund des unterschiedlichen zeitlichen Verlaufes sehr schwierig. Allerdings haben sich einige negative Prognosekriterien gezeigt, die für einen schnelleren Verlauf mit fortschreitendem Behinderungsgrad hinweisend sein können. Dazu gehören eine hohe Schubfrequenz in den ersten zwei Jahren der Erkrankung, ein von Beginn an fortschreitender Verlauf, das männliche Geschlecht und frühe motorische oder cerebelläre Symptome. Im Gegensatz dazu sprechen das weibliche Geschlecht, sowie ein Beginn mit sensiblen Symptomen oder ein Befall des Sehnervs für einen langsameren Verlauf [10].

1.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Die Ursachen der Entstehung einer MS sind weiterhin ungeklärt [5]. Ein Zusammenspiel aus Umweltfaktoren wie Vitamin-D-Mangel, bedingt durch Ernährungsweise und fehlende Sonneneinstrahlung, und ein Nord-Süd-Gradient, der eine zunehmende Häufigkeit der MS bei größerer Entfernung vom Äquator beschreibt, wird angenommen [16, 17]. Außerdem gilt eine Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus, insbesondere nach der Kindheit, als Risikofaktor für die Entwicklung einer MS [18, 19]. Auch ein Einfluss genetischer Faktoren spielt eine, noch nicht gänzlich nachgewiesene, Rolle, da Verwandte ersten bis dritten Grades ein erhöhtes Risiko für MS, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, aufweisen [20].

Die pathophysiologischen Vorgänge im zentralen Nervensystem bei MS-Erkrankung sind dagegen relativ genau beschrieben worden. Bei Patient:innen mit akuter MS und schubförmiger Verlaufsform zeigten sich in Autopsiestudien, im Gegensatz zu progressiven Verlaufsformen, akute Läsionen des Hirngewebes die durch Inflammation und in der Folge zu aktiven Plaques und lokalen Demyelinisierungen der weißen Substanz führen. Diese Inflammation zeigt sich durch Einwanderung von mononukleären Zellen, T-Lymphozyten-Infiltration und aktivierter Mikroglia in diesem Bereich, woraus eine lokalisierte Schädigung des Hirngewebes entsteht. Demgegenüber zeigen sich in untersuchten Gehirnen verstorbener MS-Patient:innen mit SPMS und PPMS eine diffuse Inflammation, axonale Schädigungen und deutliche kortikale Demyelinisierungen, jedoch in der Mehrzahl keine aktiven Plaques in der weißen Substanz [10, 21]. Prädilektionsstellen dieser Demyelinisierungen sind der Sehnerv, die periventrikuläre weiße Substanz, der Hirnstamm, das Kleinhirn und die weiße Substanz des Rückenmarks. Betroffen ist häufig die Umgebung von Gefäßen [10].

Frühe Symptome der MS werden zurückgeführt auf axonale Demyelinisierungen, die zu einer langsameren Übertragung führen. Bei Remyelinisierung dieser Läsionen, die vorwiegend in den frühen Stadien stattfindet, zusammen mit einem Rückgang des entzündlichen Ödems, kommt es zu einer Besserung der Symptomatik nach dem Abklingen des Schubs. Die zunehmende neurologische Dysfunktion im Verlauf wird zurückgeführt auf die irreversible axonale Schädigung, sowie zunehmende Gliose im Verlauf, außerdem kommt es zu einer Erschöpfung des Pools der oligodendrozytären Progenitorzellen [10].

1.1.4. Diagnostik

Die Diagnosestellung einer MS sollte immer mit einer gründlichen Anamnese sowie körperlichen Untersuchung einhergehen. Hierfür ist vor allem die Beschreibung etwaiger vorhergehender Episoden von neurologischen Defiziten von Bedeutung, um gegebenenfalls einen früheren Beginn ausmachen zu können.

Zur Diagnosestellung einer MS-Erkrankung dienen die McDonald-Kriterien, zuletzt überarbeitet 2017, wobei es insbesondere um die Abgrenzung eines klinisch isolierten Syndroms (CIS) von einer definitiven MS geht [13].

Für die Diagnosestellung einer MS müssen die Kriterien der räumlichen Dissemination (dissemination in space, DIS) und die Kriterien der zeitlichen Dissemination (dissemination in time, DIT) erfüllt sein [13]. Die zeitliche Dissemination ist erfüllt, wenn anamnestisch oder klinisch mindestens zwei Schübe zu evaluieren sind. Seit einer Anpassung der McDonald-Kriterien 2017 kann dies auch durch das gleichzeitige Bestehen von Gadolinium-anreichernden sowie nicht-anreichernden Läsionen, erfüllt werden. Der Nachweis erfolgt dabei in einer T1-gewichteten MRT des Kopfes. Eine Anreicherung mit Gadolinium spricht für eine aktive Läsion während bei fehlender Gadolinium-Aufnahme von einer nicht-frischen Läsion auszugehen ist [10].

Anhand der neuen Kriterien kann außerdem eine Nichterfüllung der DIT nach klinischen und MR-morphologischen Kriterien durch eine Liquoranalyse mit Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese, dargestellt als oligoklonale Banden, ersetzt werden [13].

Die räumliche Dissemination kann erfüllt werden durch bildmorphologisch darstellbare Läsionen in der MRT in verschiedenen typischerweise befallenen ZNS-Regionen. Bei Vorliegen von mindestens zwei Schüben, die durch ihre Symptomatik auf einen Ursprung in unterschiedlichen Regionen hinweisen, gilt die DIS, auch ohne eine unterstützende Bildgebung, als bestätigt [13]. Typischerweise befallene Hirnregionen bei MS sind dabei das periventrikuläre und juxtakortikale Marklager, die infra- und supratentorielle Region, sowie die spinale weiße Substanz, seit den neuesten Kriterien gelten auch kortikale Läsionen als solche [13, 22]. Sind die Kriterien der zeitlichen und räumlichen Dissemination nicht erfüllt, spricht man von einem klinisch isolierten Syndrom.

Anhand dieser überarbeiteten Kriterien besteht nun die Möglichkeit der früheren Diagnosestellung einer definitiven MS und damit frühzeitigen Initiation der medikamentösen Therapie, welche für das langfristige Outcome von Bedeutung ist [14, 23]. Bei frühem Therapiebeginn zeigte sich bei Patient:innen mit CIS, gemäß älterer McDonald-Kriterien, eine langsamere Progression und im Verlauf MR-morphologisch eine geringere Läsionslast [24, 25].

1.1.5. Therapie

Eine kurative Therapie der MS ist nicht möglich. Ziel der Therapie ist daher eine Verringerung der Schubfrequenz, Verzögerung der Zunahme der Läsionslast, Verlangsamung der Progression sowie des Behinderungsgrades [26].

Die aktuelle Behandlung der MS setzt sich aus drei Säulen zusammen, bestehend aus Schubtherapie, symptomatischer Therapie und verlaufsmodifizierender Therapie (disease modifying therapy, DMT), wobei hier eine Basis- und eine Eskalationstherapie unterschieden wird [27]. In der Regel wird die Behandlung mit einer Erstlinientherapie mit Basistherapeutika begonnen. Bei Nicht-Ansprechen oder hoher Krankheitsaktivität sollte auf eine Eskalationstherapie umgestellt werden. Bei von Beginn an hoher Krankheitsaktivität kann direkt mit der Zweitlinientherapie bzw. Eskalationstherapie begonnen werden. Die zur Therapie verwendeten Basistherapeutika für die schubförmigen Verlaufsformen sind Glatirameracetat, verschiedene β -Interferon-Präparate, Dimethylfumarat und Teriflunomid [28]. Bei der SPMS kann außerdem eine Basistherapie mit Mitoxantron in Betracht gezogen werden [14]. Im Bereich der Zweitlinientherapie gibt es in den letzten Jahren viele neue Entwicklungen. Prinzipiell können diese mit zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen, wie beispielsweise einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie, einhergehen, sodass vor Beginn eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung erfolgen sollte. In Deutschland zugelassene Medikamente für die schubförmigen Verlaufsformen sind Natalizumab, Fingolimod, Alemtuzumab, Cladribin, Ozanimod, Ofatumumab und Ocrelizumab, wobei letzteres auch für die Therapie der PPMS eingesetzt werden kann [28–30]. Bei Nicht-Ansprechen auf die Zweitlinientherapie, kann gegebenenfalls eine Off-Label Therapie mit Rituximab oder eine autologe Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden [28]. In neueren Veröffentlichungen wird bei Vorliegen einer aktiven MS, entgegen des etablierten

Therapieschemas, der Therapiebeginn mit hocheffektiven DMTs empfohlen, da sich Hinweise für ein besseres langfristiges Outcome zeigen [14, 31]. Andererseits werden für die uneingeschränkte Empfehlung dieser noch weitere Studien zum Nachweis des verbesserten langfristigen Outcomes und der Risikoprofile der hocheffektiven DMTs nötig sein [32].

1.2. **Epilepsie**

1.2.1. *Epidemiologie*

Epilepsie ist eine Funktionsstörung des Gehirns, die durch eine anhaltende Prädisposition epileptische Anfälle zu generieren, definiert ist [33].

Mit weltweit etwa 50 Millionen betroffenen Menschen im Jahr 2017 ist Epilepsie die häufigste chronische neurologische Erkrankung [34]. In einem großen aktuellen Review kommen die Autor:innen auf eine Lebenszeitprävalenz für Epilepsie von 0,76% in der Gesamtbevölkerung [35]. Das durchschnittliche Risiko zu einem Zeitpunkt im Leben einen epileptischen Anfall zu erleiden, wird mit 10% beschrieben [36].

Die Wahrscheinlichkeit für epileptische Anfälle ist im ersten Lebensjahr hoch und nimmt mit der Kindheit ab. Ab einem Alter von 55 Jahren werden epileptische Anfälle dann wieder häufiger mit einem Gipfel bei 75 Jahren und älter. Generell können epileptische Anfälle aber in jedem Lebensalter auftreten [36].

1.2.2. *Ätiologie und Klassifikation*

Epileptische Anfälle entstehen durch vorübergehende synchronisierte neuronale Hirnaktivität in entweder einem begrenzten Areal des Gehirns bei fokal eingeleiteten oder schon zu Beginn im Bereich beider Großhirnhemisphären bei generalisiert eingeleiteten epileptischen Anfällen [37]. Diese abnormale neuronale Aktivität geht in der Regel primär von kortikalen Neuronen aus, sekundär können auch Gliazellen und Axone der weißen Substanz miteinbezogen werden [38].

Abhängig vom Anfallstyp lässt sich ein Epilepsietyp ableiten, der fokal, generalisiert, kombiniert fokal und generalisiert oder unbekannt sein kann [39].

Bei der Beurteilung von epileptischen Anfällen ist es entscheidend zwischen provozierten Anfällen, die auf eine vorübergehende Funktionsstörung des Gehirns zurückzuführen sind und unprovozierten epileptischen Anfällen zu differenzieren [40]. Die Ätiologie dieser zwischenzeitlichen Störungen lässt sich unterteilen in strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunologisch oder unbekannt [39].

Strukturelle Ätiologien sind beispielsweise Schädel-Hirn-Traumata und Schlaganfälle, die nachweislich ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle mit sich bringen [41, 42]. Epileptische Anfälle innerhalb der ersten 7 Tage nach einem Schädel-Hirn-Trauma oder Schlaganfall, sogenannte Frühanfälle, können dabei als provoziert gewertet werden [43]. Nach Korrektur des auslösenden Zustands besteht bei Patient:innen mit provoziertem epileptischen Anfall kein erhöhtes Rezidivrisiko, vorausgesetzt, dass keine sonstige generell erhöhte Epileptogenität vorliegt [44]. Daher ist diese Einteilung für die weitere Diagnosestellung von Bedeutung.

Die Diagnose einer Epilepsie kann laut der International League Against Epilepsy (ILAE) unter folgenden Voraussetzungen gestellt werden. Nach zwei unprovozierten epileptischen Anfällen, aufgetreten mit einem Abstand von mehr als 24 Stunden, sind die Kriterien der Epilepsiediagnose erfüllt. Außerdem kann beim Vorliegen eines Epilepsiesyndroms, welches mit klassischen Anfallscharakteristika und Befunden einhergeht, sowie zum Teil typischen Komorbiditäten, die Diagnose Epilepsie gestellt werden [37]. Nach einem einzelnen aufgetretenen unprovozierten epileptischen Anfall kann die Diagnose einer Epilepsie bestätigt werden, sobald das Rezidivrisiko für einen weiteren epileptischen Anfall ähnlich dem Risiko nach zwei abgelaufenen unprovozierten epileptischen Anfällen ist, das heißt ein Risiko von über 60% in den nächsten zehn Jahren besteht [37]. Hierzu zählen beispielsweise Schlaganfälle und Schädel-Hirn-Traumata, die zu verzögerten unprovozierten epileptischen Anfällen führen [43]. Diese gehen mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit einher, als provozierte Anfälle in kurzem zeitlichen Abstand zum Ereignis [43]. Allerdings wird die exakte Klassifikation dieser speziellen Gruppe von epileptischen Anfällen infolge solcher Ereignisse und ob diese als provoziert oder unprovoziert zu werten sind, unter Epileptolog:innen viel diskutiert [37, 44].

1.2.3. Diagnostik und Therapie

Ein wichtiger Schritt in der Diagnosestellung ist der Ausschluss nicht-epileptischer Anfälle, wobei die Anamnese eine große Bedeutung einnimmt. Einen entscheidenden Teil der Diagnostik nimmt die Beschreibung der Anfallssemiologie ein, da sich dadurch wichtige Rückschlüsse auf den Anfallsursprung ableiten lassen. Außerdem werden in der Bildgebung mögliche Auffälligkeiten ausgeschlossen, die Ursache der epileptischen Anfälle sein könnten. Auffällige Befunde in der diagnostischen Elektroenzephalografie (EEG) können die Diagnose Epilepsie unterstützen, dabei wird nach epilepsietypischen Potenzialen, wie beispielsweise Spikes oder Sharp-Waves gesucht und bei Bedarf auch ein Provokations-EEG oder Video-EEG durchgeführt [38, 45].

In Zusammenschau der Befunde und der Rezidivwahrscheinlichkeit erfolgt die Abwägung über die Initiation einer medikamentösen antikonvulsiven Therapie [45, 46].

1.3. Komorbidität Multiple Sklerose und epileptische Anfälle

Bereits Mitte des 20. Jahrhunderts wurden Beobachtungen über einzelne Patient:innen mit MS und epileptischen Anfällen geschildert und Untersuchungen über den Ursprung derselben angestellt [47, 48]. In den 60er- und 70er Jahren wurden erste größere Studien veröffentlicht, die eine erhöhte Prävalenz epileptischer Anfälle bei Patient:innen mit MS gegenüber der Normalbevölkerung zeigen [49–51]. In der folgenden Zeit erschienen mehrere populationsbasierte Studien mit höheren Fallzahlen [52–54], in denen auch Fälle mit epileptischen Anfällen als erstes Symptom der MS Erwähnung finden [52].

In aktuelleren Studien mit unterschiedlich großen Patient:innenkollektiven wurden Prävalenzen von epileptischen Anfällen bei MS-Patient:innen im Bereich von 1,5-4,4% beschrieben [55–58]. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2015 kam auf eine Prävalenz von epileptischen Anfällen und Epilepsie bei MS-Patient:innen von 3,09% [59].

Ein Zusammenhang zwischen der Anzahl und dem Gesamtvolumen an kortikal-subkortikalen MS-Läsionen und dem Auftreten von epileptischen Anfällen scheint zu bestehen [60–62] und lässt sich durch den meist kortikalen Ursprung der abnormalen neuronalen Aktivität begründen [38]. So zeigen sich in Bildgebungsstudien bei RRMS-Patient:innen von Calabrese et al. eine größere Akkumulation, sowie eine größere Anzahl von kortikalen Läsionen bei Patient:innen mit aufgetretenen epileptischen Anfällen, während in der Anzahl der Läsionen in der weißen Substanz keine Unterschiede bestanden [55, 63]. Auch in anderen Arbeiten zeigte sich dieser Unterschied, womit sich eine hohe kortikale Läsionslast als Risikofaktor für epileptische Anfälle darzustellen scheint [64].

Patient:innen mit MS und epileptischen Anfällen weisen häufig einen höheren Behinderungsgrad als MS-Patient:innen ohne epileptische Anfälle auf [55].

Dieser Unterschied im Behinderungsgrad zeigt sich in Studien, in denen Gruppen von MS-Patient:innen mit und ohne epileptische Anfälle nach gleicher MS-Dauer verglichen wurden [65]. Es zeigt sich zusätzlich eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine schnelle Progression der MS und eine höhere Mortalität, bei Patient:innen mit epileptischen Anfällen [56, 66, 67]. Außerdem stellte sich bei MS-Patient:innen mit epileptischen Anfällen in mehreren Studien eine stärkere kognitive Einschränkung im Vergleich mit der Gruppe ohne epileptische Anfälle dar [55, 67].

Epileptische Anfälle können zu jedem Zeitpunkt im Verlauf einer MS auftreten [56], kommen aber überwiegend erstmalig im ersten Jahrzehnt nach MS-Beginn vor [66, 68, 69].

In mehreren Studien wurden epileptische Anfälle und Epilepsie bei Patient:innen vor Diagnosestellung der MS beschrieben [52, 64, 70]. Außerdem ist bekannt, dass die MS-Erkrankung schon lange Zeit vor Auftreten der ersten Symptome besteht [71]. Insofern ist es möglich, epileptische Anfälle unter bestimmten Umständen rückblickend als erstes Symptom, der noch nicht diagnostizierten MS, zu betrachten [63].

1.4. Fragestellung und Zielsetzung

Die erhöhte Prävalenz von epileptischen Anfällen bei MS-Patient:innen gegenüber der Normalbevölkerung ist schon seit einigen Jahrzehnten bekannt. Wir möchten mit dieser Studie eine genauere Charakterisierung der betroffenen Patient:innengruppe erreichen. Insbesondere auf Vorerkrankungen, die Risikofaktoren für epileptische Anfälle sind, wie abgelaufenen Schädel-Hirn-Traumata in der Vorgeschichte, Hirntumoren und abgelaufene Enzephalitiden, haben wir in der Erhebung der Daten Wert gelegt. Hierbei liegt das Augenmerk auf der möglichst umfassenden Auswertung und Auflistung dieser Risikofaktoren, unabhängig vom zeitlichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit den epileptischen Anfällen. Die Erhebung dieser Faktoren wurde, soweit uns bekannt, in dieser Genauigkeit noch nicht in einer Studie durchgeführt.

Ein weiteres Augenmerk bei der Erfassung der Daten lag auf dem zeitlichen Ablauf von ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung, sowie dem Aufeinanderfolgen von epileptischen Anfällen und der MS-Erkrankung und welche der beiden Erkrankungen als Erstes auftrat. Außerdem erhoben wir demografische Daten, sowie Details zum Auftreten der epileptischen Anfälle und die erfolgte Therapie der beiden Erkrankungen.

Durch unsere Daten möchten wir einen Beitrag zu einer besseren Diagnosestellung sowohl der MS als auch der epileptischen Anfälle leisten, um Versorgung und Behandlung von Patient:innen zu optimieren.

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Bei der Arbeit handelt es sich um eine retrospektive populationsbasierte Studie, die der genauen Beschreibung einer speziellen Kohorte von Patient:innen dient. Dem Antrag an die Ethikkommission der Universität Greifswald wurde zugestimmt (BB022/19).

2.2. Stichprobe

In die Studie eingeschlossen wurden alle Patient:innen mit der Diagnose einer Form der Multiplen Sklerose und zusätzlichem Auftreten von epileptischen Anfällen, sowohl vor als auch nach der Diagnosestellung der MS, die sich im Zeitraum von 1. März 2009 bis 1. März 2019 in einem der MS-Zentren in Mecklenburg-Vorpommern in Rostock oder Greifswald, sowohl ambulant als auch stationär vorstellten. Beide Zentren zusammen sind zuständig für die Versorgung einer Bevölkerung von etwa 750.000 Menschen.

Zu einem Ausschluss aus der Studie kam es bei Vorliegen einer unvollständigen Patient:innendokumentation, wenn das Vorliegen von epileptischen Anfällen fraglich war sowie bei Nichterfüllen der gültigen Diagnosekriterien der MS [13, 72]. Alle Daten wurden sowohl zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls als auch zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung erhoben.

2.3. Erfassung der Daten

Erhobene Daten wurden der bestehenden Patient:innendokumentation entnommen. Hierfür verwendet wurden sowohl die Papierakten, als auch die Informationen aus dem klinikeigenen Patient:innendokumentationssystem. Erfasst wurden demografische Informationen zu Geschlecht und Alter der Patient:innen sowie Berufstätigkeit. Außerdem erhoben wurden Daten zum Krankheitsverlauf der MS inklusive Diagnosezeitpunkt, zu Erstsymptomen der MS rückblickend, sowie der Dauer

zwischen Erstsymptomen und Diagnosestellung, Expanded Disability Status Scale (EDSS) nach Kurtzke [73] als Maß für den Grad der Behinderung und die Verlaufsform der MS. Sowohl die aktuelle Therapie der MS, als auch vorhergehende Therapien wurden dokumentiert, sowie Gründe des Abbruchs, soweit aus den Akten zu entnehmen. Daten zum ersten Auftreten der epileptischen Anfälle, die Frequenz derselben, der medikamentösen Therapie zum Zeitpunkt des ersten Anfalls, möglicher Auslöser der Anfälle abgesehen von der MS, erfolgter EEG-Diagnostik, der antikonvulsiven Medikation zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung sowie vorhergehende Therapien.

Vorerkrankungen wurden jeweils zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls sowie zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung erfasst und nach ICD-10 [74] in Kategorien eingeteilt.

2.4. Auswertung

Die Dokumentation der Daten erfolgte pseudonymisiert. Sowohl statistische Auswertung als auch Dokumentation der erhobenen Daten erfolgten in SPSS 21 (IBM Co., Armonk, New York, USA). Der exakte Fisher-Test wurde zur Auswertung der gruppierten Risikofaktoren für das Auftreten von epileptischen Anfällen genutzt, mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

3. Ergebnisse

3.1. Auswahl der Kohorte

Zwischen dem 1. März 2009 und dem 1. März 2019 stellten sich 2285 Patient:innen in einem der beiden MS-Zentren der Universitätskliniken Rostock und Greifswald, mit einem Einzugsgebiet von etwa 750.000 Personen, vor. Hiervon bestand bei 61 Patient:innen eine Vorgeschichte mit Hinweis auf epileptische Anfälle, wobei zwei Patient:innen aufgrund von unzureichend verfügbarer Dokumentation sowie fraglicher epileptischer Anfälle ausgeschlossen wurden.

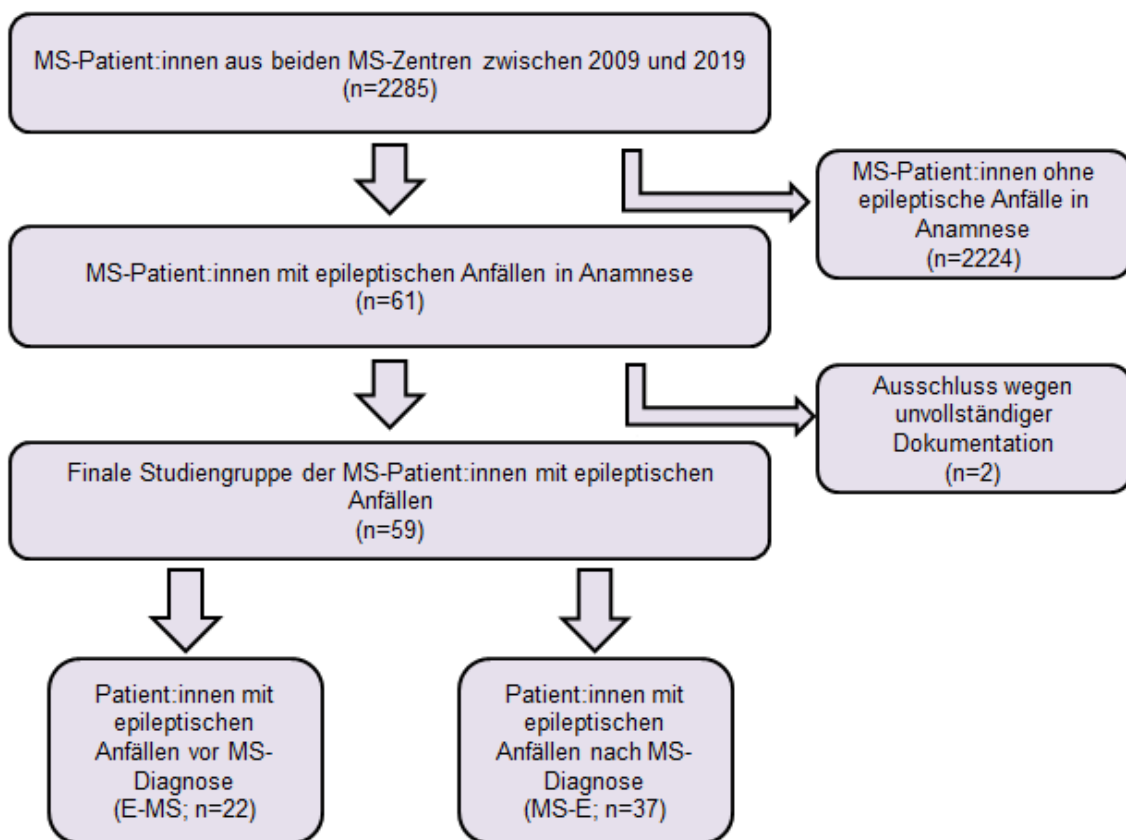


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Entstehung der finalen Studiengruppe

Das finale Patient:innenkollektiv bestand folglich aus 59 Patient:innen (siehe Abbildung 1). Für die weitere Analyse teilten wir die Studiengruppe im Verlauf in zwei Subgruppen auf, abhängig vom zeitlichen Aufeinanderfolgen der MS und der Epilepsie. Die Gruppe, bei denen mindestens ein epileptischer Anfall vor Diagnosestellung der MS aufgetreten war, bezeichneten wir mit E-MS. Patient:innen

mit bestehender MS-Diagnose vor dem ersten epileptischen Anfall wurden mit MS-E benannt. Unter letztere wurden auch Patient:innen mit einer Diagnose eines CIS, das nicht die vor 2017 geltenden Kriterien einer MS erfüllte, gefasst. Gemäß der aktuell geltenden McDonald-Kriterien von 2017 [13] wären diese mit einer RRMS klassifiziert worden.

3.2. Demografische und klinische Daten

Von allen Patient:innen waren 76,3% (45/59) weiblich, das entspricht einem Geschlechterverhältnis von 3:1. Das mittlere Alter der Patient:innen zum letzten Besuch lag bei 51 Jahren (SD 13,6), der mediane EDSS bei 5,0 (IQA 2,0-6,5). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der MS betrug das mittlere Alter der Patient:innen durchschnittlich 37 Jahre (SD 12,5). Bei der letzten Vorstellung befanden sich 52,5% (31/59) im Zustand einer schubförmig remittierenden MS, bei 42,4% (25/59) lag eine sekundär progrediente Verlaufsform vor sowie bei 5,1% (3/59) eine primär progrediente MS (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Demografische und klinische Daten

	MS-Patient:innen gesamt (n=59)	Gruppe E-MS (n=22; 37,3%)	Gruppe MS-E (n=37; 62,7%)
Alter in Jahren (Durchschnitt)	52	46	55
EDSS (Median)	5,0	3,0	6,0
MS-Dauer bei letzter Vor- stellung in Monaten (Durch- schnitt)	181,6	98,3	232,5
MS-VF bei letzter Vorstellung (n; Anteil in %)	31; 52,5	17; 77,3	14; 37,8
RRMS	25; 42,4	4; 18,2	21; 56,8
SPMS	3; 5,1	1; 4,5	2; 5,4
PPMS			

Anmerkungen: E-MS: Patient:innen mit epileptischen Anfällen vor MS-Diagnose; MS-E: Patient:innen mit epileptischen Anfällen nach MS-Diagnose; VF: Verlaufsform; RRMS: schubförmig-remittierende MS; SPMS: sekundär-progrediente MS; PPMS: primär-progrediente MS

Die Zeitdifferenz zwischen den Symptomen, die rückblickend als erste Manifestation der MS gewertet wurden und dem Zeitpunkt zu dem die MS-Diagnose gestellt wurde betrug in unserer Patient:innengruppe im Durchschnitt 60,5 Monate (Median 24,5 Monate), das entspricht circa 5 Jahren. Das durchschnittliche Alter beim ersten epileptischen Anfall betrug 40 Jahre.

Die antikonvulsive Medikation bestand am häufigsten (32,2%; 19/59) in Levetiracetam, gefolgt von Lamotrigin (25,4%; 15/59), Valproat (10,2%; 6/59) und Carbamazepin (8,5%; 5/59). Antikonvulsive Kombinationstherapien wurden eingenommen von 18,6% (11/59) der Patient:innen, wobei diese bei neun Patient:innen (15%) aus einer dualen Therapie sowie bei zwei Patient:innen (3%) aus einer Tripeltherapie bestand (siehe Tabelle 2). Bei 27,1% (16/59) existierte zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung keine medikamentöse antikonvulsive Therapie.

Gemäß der verfügbaren Patient:innendokumentation erlebten 41,8% (23/55) der Patient:innen einen einmaligen epileptischen Anfall. Bei den Patient:innen mit wiederkehrenden epileptischen Anfällen trat bei 32,7% (18/55) nicht mehr als ein epileptischer Anfall pro Jahr auf, während 25,5% (14/55) jährlich einen oder mehr als einen epileptischen Anfall aufwiesen. Bei 3,6% (2/55) wurde mindestens einmal ein Status epilepticus dokumentiert.

Tabelle 2: Antikonvulsive Kombinationstherapie zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung

Patient:innen mit Zweifachkombination der AED		
Lamotrigin	Lacosamid	
Lamotrigin	Lacosamid	
Lamotrigin	Mesuximid	
Lamotrigin	Valproat	
Levetiracetam	Clobazam	
Levetiracetam	Lacosamid	
Levetiracetam	Oxcarbazepin	
Oxcarbazepin	Gabapentin	
Valproat	Carbamazepin	
Patient:innen mit Dreifachkombination der AED		
Lamotrigin	Levetiracetam	Eslicarbazepinacetat
Lamotrigin	Levetiracetam	Lacosamid

Anmerkung: AED: antikonvulsive Medikation

Zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls erhielten 26,8% (15/56) der Kohorte eine verlaufsmodifizierende MS-Therapie bestehend aus Interferon-beta (14,3%; 8/56), Glatirameracetat (3,6%; 2/56) und je eine Person (1,8%; 1/56) erhielt Dimethylfumarat, Fingolimod, Natalizumab, Mitoxantron und Methotrexat. Drei Patient:innen mussten aufgrund von diesbezüglich fehlenden Informationen in der Patient:innendokumentation aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden. Die medikamentöse MS-Therapie bestand zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung bei 15,3% (9/59) der Patient:innen aus Fingolimod, gefolgt von Interferon-beta (13,6%; 8/59), Glatirameracetat (6,8%; 4/59), Dimethylfumarat (3,4%; 2/59), und bei je einer Person (1,7%; 1/59) aus Mitoxantron und Natalizumab. Bei 57,6% der Patient:innen (34/59) existierte bei der letzten Vorstellung keine verlaufsmodifizierende Therapie.

3.3. Diagnostische Genauigkeit der Epilepsie-Diagnose

Die Diagnose der abgelaufenen epileptischen Anfälle wurde bei 14,0% (8/57) der Patient:innen durch Neurolog:innen gestellt und in 28,1% (16/57) durch Ärzt:innen anderer Fachrichtungen. Bei einem Großteil der Patient:innen (57,9%; 33/57) erfolgte die Diagnosestellung nur anhand von Beobachtungen, die durch medizinische Laien geschildert wurden.

Die Durchführung einer EEG-Diagnostik wurde in 48 von 59 Patient:innen zu einem Zeitpunkt in der Patient:innenakte dokumentiert, wobei es sich bei allen um Routine-EEGs handelte. Bei 58,3% (28/48) dieser Patient:innen zeigten sich im Routine-EEG Auffälligkeiten wie epilepsietypische Potenziale oder ein Herdbefund, wohingegen bei 41,7% (20/48) keine pathologischen EEG-Muster vorlagen.

Bei einem Drittel der Patient:innen (16/48) erfolgte die Diagnose und Einteilung der Epilepsie nur anhand der Patient:innendokumentation, also ohne pathologisches EEG oder direkte Beobachtung.

Aus der Gruppe von 59 Patient:innen wurden bei 30 (50,8%) ein oder mehrere Risikofaktor(en) für das Auftreten von epileptischen Anfällen dokumentiert, die als alternative Ursache in Frage kämen. Mit 18,6% (11/59) bestand der häufigste Risikofaktor in einem abgelaufenen Schädel-Hirn-Trauma, gefolgt von einer abgelaufenen

cerebralen Ischämie (10,2%; 6/59), Migräne (8,5%; 5/59), Hirntumor (5,1%; 3/59) und bestehendem Drogenabusus (5,1%; 3/59) (siehe Tabelle 3).

Aufgrund des retrospektiven Aufbaus der Studie und Schwächen in der Patient:innendokumentation sind keine einheitlich belastbaren Daten zur Einteilung der Epilepsie verfügbar.

Tabelle 3: Konkurrierende Risikofaktoren für epileptische Anfälle im Vergleich der Gruppen

Risikofaktor	Gesamt Anteil in % (n)	Gruppe MS-E Anteil in % (n)	Gruppe E-MS Anteil in % (n)
n=	59	37	22
Keine	49,2% (29)	43,2% (16)	59,1% (13)
Schädel-Hirn-Trauma	20,3% (12)	18,9% (7)	22,7% (5)
Zerebrale Ischämie	10,2% (6)	10,8% (4)	9,1% (2)
Migräne	8,5% (5)	8,1% (3)	9,1% (2)
Hirntumor	5,1% (3)	8,1% (3)	0
Medikamentenabusus	5,1% (3)	8,1% (3)	0
Intrakranielle Blutung	3,4% (2)	5,4% (2)	0
Frühkindliche Hirnschädigung	3,4% (2)	2,7% (1)	4,5% (1)
Meningeom	3,4% (2)	5,4% (2)	0
Meningitis	3,4% (2)	5,4% (2)	0
Psychisches Trauma	3,4% (2)	2,7% (1)	4,5% (1)
Alkoholabusus	1,7% (1)	2,7% (1)	4,5% (1)
Hirnabszess	1,7% (1)	2,7% (1)	0
Entwicklungsbedingte venöse Anomalie	1,7% (1)	0	4,5% (1)
Enzephalitis	1,7% (1)	0	4,5% (1)
Epiduralblutung	1,7% (1)	2,7% (1)	0
Sinusvenenthrombose	1,7% (1)	0	4,5% (1)

Anmerkungen: E-MS: Patient:innen mit epileptischen Anfällen vor MS-Diagnose;

MS-E: Patient:innen mit epileptischen Anfällen nach MS-Diagnose

3.4. Vergleich der Gruppen vor/nach MS-Diagnose

Aus der Kohorte traten bei 37 (62,7%) Patient:innen epileptische Anfälle nach der Diagnosestellung der MS-Erkrankung auf, diese wurden als Gruppe MS-E klassifiziert. Bei 22 (37,3%) Patient:innen ging der Diagnose der MS mindestens ein

epileptischer Anfall voraus, welche damit im Folgenden als Gruppe E-MS bezeichnet werden. Bei 10 Patient:innen dieser Subgruppe (16,9%) wurde der epileptische Anfall rückblickend als das erste Symptom der MS-Erkrankung gewertet.

In der Subgruppe MS-E war die häufigste vorliegende Verlaufsform zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls eine SPMS (19/37; 51,4%), gefolgt von 43,2% (16/37) bei denen eine RRMS vorlag. Zwei Patient:innen (5,4%) hatten die Diagnose einer PPMS zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls.

Bei der letzten Vorstellung war die häufigste Verlaufsform bei der Gruppe der MS-E Patient:innen eine SPMS (56,8%; 21/37). 14 Patient:innen (37,8%) wiesen eine RRMS auf und zwei Patient:innen eine PPMS (5,4%). In der Gruppe der E-MS Patient:innen hatten zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung 77,3% (17/22) eine RRMS, 18,2% (4/22) eine SPMS, sowie eine Person eine PPMS (5,4%). Das Durchschnittsalter unterschied sich zwischen den beiden Gruppen mit 46 Jahren in der E-MS Gruppe vs. 55 Jahren in der MS-E Gruppe. Der mediane EDSS lag bei den E-MS Patient:innen mit 3,0 niedriger als bei denen der Gruppe MS-E mit 6,0. Die MS-Dauer unterschied sich in den beiden Gruppen stark mit durchschnittlich 8 Jahren (E-MS) vs. 19 Jahren in der MS-E Gruppe (siehe Tabelle 1).

Die Zeit zwischen MS-Diagnose und Auftreten des ersten epileptischen Anfalls betrug in der Gruppe MS-E durchschnittlich 11 Jahre (Median 11,1 Jahre), in der E-MS Gruppe wurde die MS-Diagnose im Schnitt 9 Jahre (Median 5 Jahre) nach dem ersten epileptischen Anfall gestellt.

Bei der Diagnostik zeigten sich in der E-MS Gruppe in 55,6% (10/18) pathologische EEG-Veränderungen, während sich solche in der MS-E Gruppe nur in 33,3% (10/30) darstellten.

Die Epilepsiediagnose wurde in 28,6% (6/21) der E-MS Patient:innen und in 30,6% (11/36) der MS-E Patient:innen nur auf Basis der geschilderten Beobachtungen Dritter gestellt.

Im Vergleich der beiden Gruppen zeigen sich Unterschiede im Vorliegen der Risikofaktoren für epileptische Anfälle, jedoch nicht signifikant ($p > 0,25$). In der MS-E Gruppe zeigt sich häufiger das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors, bei 21/37 Patient:innen (56,8%), verglichen mit der E-MS Gruppe in der nur 40,9% (9/22) mindestens einen Risikofaktor aufweisen.

Die häufigsten dokumentierten Risikofaktoren hierfür waren ein Schädel-Hirn-Trauma (MS-E: 18,9% vs. E-MS: 22,7%), ein Hirninfarkt (10,8% vs. 9,1%), bestehende Migräne (8,1% vs. 9,1%), ein Hirntumor (8,1% vs. 0%) und Medikamentenabusus (8,1% vs. 0%) (siehe Tabelle 3).

4. Diskussion

Mit dem Zwecke eine Gruppe von MS-Patient:innen mit epileptischen Anfällen und Epilepsie möglichst genau zu beschreiben, führten wir diese retrospektive populationsbasierte Studie durch. Dabei sammelten wir Daten zu demografischen Charakteristika der Patient:innen, zur diagnostischen Genauigkeit, zum zeitlichen Abstand des Beginns der epileptischen Anfälle im Verhältnis zum MS-Beginn, sowie bezüglich bestehender Risikofaktoren für epileptische Anfälle. Dafür analysierten wir Daten aus zwei großen universitären MS-Ambulanzen der letzten 10 Jahre. Unseres Wissens ist dies die erste Studie die epileptische Anfälle bei MS- Patient:innen systematisch in einem populationsbasierten Ansatz untersucht.

Diese Studie soll dem Erkenntnisgewinn über die Gruppe der Patient:innen mit MS und epileptischen Anfällen dienen. Aus der ausführlichen Beschreibung dieser Gruppe und den Ergebnissen können neue Informationen gewonnen werden, die zu einer besseren Diagnostik und Versorgung dieser besonderen Patient:innengruppe führen können. Wir möchten die Breite an möglichen epileptogenen Risikofaktoren aufzeigen und die Frage des Zusammenhangs mit den epileptischen Anfällen und des Zusammenhangs der MS mit diesen untersuchen.

4.1. Prävalenz

Die in der Literatur beschriebenen Prävalenzen von epileptischen Anfällen bei Patient:innen mit MS liegen in Reviews im Bereich zwischen 2,3% [71] und 3,09% [59], womit die Zahl in unserer Studie mit einer Prävalenz von 2,6% im gleichen Bereich liegt. Im Vergleich zur Normalbevölkerung mit einer Prävalenz für eine aktive Epilepsie von 0,64 % [35], ist die Prävalenz in unserer Kohorte von MS-Patient:innen erhöht, wie es seit mehreren Jahrzehnten in Europa bis zuletzt häufig beschrieben wurde [53, 59, 75]. Eine 2019 veröffentlichte Arbeit aus Münster beschreibt hingegen

eine lediglich gering gegenüber der Normalbevölkerung erhöhte Epilepsie-Prävalenz unter MS- Patient:innen von 0,9%. Allerdings erfolgte hier eine strengere Diagnosestellung der Epilepsie und Patient:innen mit Risikofaktoren für epileptische Anfälle wurden, anders als in unserer Studie, von der Auswertung ausgeschlossen [58]. Bei Berechnung der Prävalenz unserer Kohorte unter Ausschluss der Patient:innen, die keine konkurrierenden Risikofaktoren für epileptische Anfälle aufweisen (49,2%), resultiert eine Prävalenz von 1,3%, welche den Zahlen aus der oben genannten Studie aus Münster von 2019 nahe kommt. Ausgehend davon, dass die Ursprungskohorten der beiden Studien ähnlich zusammengesetzt sind, unterstreicht dies die Genauigkeit, mit der die Dokumentation der Risikofaktoren in unseren Zentren erfolgte.

4.2. Demografische und klinische Aspekte

Das mittlere Alter von 52 Jahren der Patient:innen in unserer Kohorte ist vergleichbar mit Zahlen aus vorherigen Veröffentlichungen mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren [57] und 56,5 Jahren [56] in Patient:innengruppen mit MS und epileptischen Anfällen. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der MS betrug das mittlere Alter in unserer Gruppe 37 Jahre, ähnlich dem von Burman et. al beschriebenen Durchschnittsalter von 34 Jahren [57]. Der Anteil von Frauen an unserer Studiengruppe liegt bei 76,3%. Dies entspricht durchweg höheren beobachteten Anteilen von Frauen an den MS-Patient:innen in Europa, verglichen mit Männern [7]. Auch in Daten aus dem deutschen MS-Register zeigten sich dazu vergleichbare Frauenanteile von 72% [76]. Geschlechtsunterschiede, verglichen mit der Gesamtpopulation an MS-Patient:innen, stellten sich bei uns in der Gruppe von Patient:innen mit zusätzlichen epileptischen Anfällen also nicht dar, ähnlich wie in einem Review aus dem Jahr 2017 [65].

Die Diagnoselatenz, die Zeit zwischen den rückblickend ersten MS-Symptomen und der Diagnosestellung der MS, betrug in unserer Studiengruppe 5 Jahre. Diese Zahl ist vergleichbar mit Studien aus Norwegen, die zuletzt eine Latenz von 5,2 Jahren [77] und 5 Jahren beschrieben [5].

In aktuellen Daten aus dem deutschen MS-Register liegt bei MS-Patient:innen, unabhängig vom Auftreten von epileptischen Anfällen, bei 74,2% eine RRMS vor [76].

In unserer Kohorte von MS-Patient:innen mit epileptischen Anfällen stellten sich die Anteile an schubförmig-remittierender und progredienter MS-Verlaufsform an der Gesamtkohorte in unseren Daten nahezu gleichverteilt dar, mit 52,5% schubförmig-remittierender MS-Verlaufsform. Ähnlich unserer Daten, weisen Ergebnisse aus einem Review von Gasparini et al. [65] keine MS-Verlaufsform auf, die häufiger von epileptischen Anfällen betroffen war. Demgegenüber beschreiben Burman und Zelano ein um 2,5-fach erhöhtes Risiko epileptischer Anfälle in fortschreitenden MS-Verlaufsformen [57].

In unserer Gruppe MS-E befand sich ein steigender Anteil von Patient:innen mit progressiven MS-Formen zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung, verglichen mit dem Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls (56,8% vs. 62,2%). Mit steigender MS-Dauer zeigte sich damit bei uns, wie auch in der Literatur beschrieben, ein etwas höherer Anteil an progressiven MS-Verlaufsformen [2].

An diesem Punkt lässt sich die Frage stellen, ob fortschreitende MS-Verlaufsformen ein höheres Risiko für epileptische Anfälle mit sich bringen oder aber epileptische Anfälle zu einem häufigeren Übergang in progrediente MS-Formen führen.

Benjaminsen et al. beschrieben in ihrer Studiengruppe eine signifikant höhere Rate an Konversionen zu progressiven MS-Formen bei Patient:innen mit MS und epileptischen Anfällen im Vergleich zu MS-Patient:innen ohne solche [56]. 2017 zeigten Burman et al. in Daten aus dem schwedischen MS-Register eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von epileptischen Anfällen bei längerer MS-Dauer, sowie bei höherem EDSS, als Maß für den Behinderungsgrad [57]. Eine aktuelle Arbeit von Mahamud et al. aus Daten des gleichen Registers zeigt nun kein höheres Risiko des Übergangs zu progredienten MS-Formen bei Patient:innen mit MS und epileptischen Anfällen. Epileptische Anfälle werden hier als Zeichen der fortgeschrittenen MS-Erkrankung angenommen und gehen mit einer erhöhten Mortalität einher, wobei sie aber nicht die vordergründige Todesursache sind [66]. Das Auftreten der epileptischen Anfälle und deren Frequenz ist im Rahmen der MS hier als Marker für den Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung zu werten, zeigt also gewissermaßen an, wie schwer geschädigt die Hirnsubstanz ist [78].

4.3. Medikamentöse Therapie

Langenbruch et al. beschrieben bezüglich der bestehenden MS-Therapie, dass deutliche Anteile der MS-Patient:innen keine DMT einnahmen, nämlich zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung 45,2% und zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls 56,8% der Fälle [58]. Im Vergleich dazu stellten sich in unserer untersuchten Gruppe noch höhere Anteile ohne DMT zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung dar, nämlich bei über der Hälfte (57,6%). Zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfalls war dies bei fast einem Dreiviertel der Gruppe (73,2%) der Fall. Wie in unserer Studiengruppe stellen sich auch bei Langenbruch et al. in Münster zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung höhere Anteile an Patient:innen mit DMT dar, als zum Zeitpunkt des ersten epileptischen Anfällen.

In einer schwedischen MS-Registerstudie stellte sich 2017 eine sehr viel geringere Anzahl von 14% der Patient:innen ohne DMT dar [57]. Im Vergleich zu unserer Kohorte, besteht deren Gruppe allerdings zu einem sehr viel höheren Anteil aus SPMS-Patient:innen, was die unterschiedliche Verteilung erklären könnte. Bei vielen SPMS-Patient:innen, wie auch einem Teil in unserer Gruppe, wurde in den letzten Jahrzehnten, aufgrund fehlender vielversprechender verlaufsmodifizierender Therapieoptionen, bei Erreichen der progredienten MS-Form häufig die DMT beendet und lediglich eine symptomatische Therapie fortgesetzt [79]. Dies zeigte sich auch in einer Studie, die 2019 Umfragen unter Mitarbeiter:innen im britischen Gesundheitssystem durchführte. Eine verlaufsmodifizierende Therapie bestand laut Aussage der Antwortenden nur in 2,5% der SPMS-Patient:innen. Gründe hierfür waren unter anderem fehlende effektive Therapieoptionen [80].

Durch die Zulassung neuer Therapieoptionen für progrediente MS-Formen, begann sich diese Sichtweise zuletzt zu verändern [80]. Unterschiedliche Zusammensetzungen von Studienpopulationen, sowie sehr unterschiedliche Versorgungsstrukturen erschweren die Vergleichbarkeit mit anderen Studien.

Auch in der antiepileptischen Therapie (AED) zeigen sich abhängig von Leitlinien, Zeitpunkt der Befragung und Erfahrungen mit verschiedenen Substanzen Unterschiede. Während in unserer Kohorte Levetiracetam und Lamotrigin die häufigsten Antikonvulsiva waren, wurden in einer norwegischen Studie die meisten Patient:innen mit Carbamazepin behandelt [56]. Insgesamt erhielten 72,9% unserer

Patient:innen zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung eine AED, was vergleichbar mit Ergebnissen aus einer 2019 durchgeführten MS-Registerstudie ist, bei denen in 79,8% der MS-Patient:innen mit epileptischen Anfällen eine AED-Therapie bestand [81].

4.4. Diagnostische Genauigkeit der Epilepsiediagnose

Um eine Epilepsiediagnose zu stellen sind laut ILAE zwei abgelaufene unprovizierte epileptische Anfälle nötig, die mit einem Abstand von mindestens 24 Stunden aufgetreten sein müssen. Darüber hinaus kann nach einem einzelnen unprovizierten epileptischen Anfall und dem bildgebenden Nachweis einer cerebralen Läsion, die das Rezidivrisiko in den nächsten 10 Jahren auf mind. 60% anhebt, die Diagnose Epilepsie gestellt werden. Das Rezidivrisiko von über 60% entspräche damit dann in etwa dem Risiko einer Person aus der Normalbevölkerung nach zwei unprovizierten epileptischen Anfällen einen Weiteren zu erleiden. [37]

Dargestellt werden diese Läsionen in der cerebralen MR-Bildgebung, einem grundlegenden Baustein der MS-Diagnostik. In der MRT-Diagnostik ist nicht direkt die Anzahl, sondern die Lage der Läsionen entscheidend. Insbesondere kortikale Läsionen, die vor allem als epileptogener Fokus gelten, lassen sich aber in der Routinebildgebung nicht besonders gut darstellen [22, 65]. Ein Blick in die Literatur zeigt hier Daten aus einer 2013 veröffentlichten Studie, in der sich in der Gruppe der Patient:innen mit MS und epileptischen Anfällen eine signifikant höhere Anzahl an kortikalen und juxtakortikalen Läsionen in der MR-Bildgebung verglichen mit einer Gruppe ohne abgelaufene epileptische Anfälle zeigte [60]. In Ergebnissen von Calabrese et al. stellt sich 2012 eine höhere Anzahl und ein höheres Volumen von kortikalen Läsionen in der Studiengruppe der Patient:innen mit MS und epileptischen Anfällen gegenüber den Patient:innen mit MS ohne epileptische Anfälle dar [55].

Ließe sich hier dann also eine strukturelle Epilepsie diagnostizieren? Entscheidend dafür ist eine Veröffentlichung der Kommission für Klassifikation und Terminologie der ILAE, die eine Definition der strukturellen Epilepsie gibt. Laut dieser wird die strukturelle Ätiologie von Epilepsie als eine Auffälligkeit in der Bildgebung

beschrieben, die in Zusammenschau mit klinischen und EEG-Befunden als die wahrscheinlichste Ursache des epileptischen Anfalls angenommen wird [39].

In unseren Ergebnissen zeigte sich ein pathologisches EEG in der Diagnostik in einem Drittel der MS-E Patient:innen (10/30) und in über der Hälfte der Patient:innen in der E-MS Gruppe (10/18). In der Literatur sind mehrere Studien zu finden, bei denen sich bei Patient:innen mit MS und epileptischen Anfällen zu hohen Anteilen pathologische EEG-Befunde darstellen, beispielsweise bei Striano et al. bei 13/13 Patient:innen [82]. In Daten von Benjaminsen et al. zeigten sich in 51/69 Patient:innen Auffälligkeiten im EEG [56], bei Ghezzi et al. bei 26/40 Patient:innen [53]. EEG-Auffälligkeiten bei Patient:innen mit MS und epileptischen Anfällen stellen sich also häufig dar. Typische pathologische EEG-Muster bei Patient:innen mit MS gibt es aber nicht [71].

Die Diagnosestellung von Epilepsie und epileptischen Anfällen bei Patient:innen mit MS und deren Genauigkeit ist in der Vergangenheit in diesem Sinne noch nicht Teil von Studien gewesen.

Zusätzlich erhoben wir durch wen die Diagnosestellung der epileptischen Anfälle erfolgte. Hier zeigte sich, dass in einem Drittel unserer Patient:innenkohorte die Diagnose von epileptischen Anfällen oder sogar Epilepsie in der Vorgeschichte nur aufgrund von Berichten Dritter gestellt wurde. Dies stellt eine Quelle für Fehldiagnosen von Epilepsie und epileptischen Anfällen dar, wie sie in bereits in anderen Studien beschrieben wurde [83].

In der klinischen Realität können wir davon ausgehen, dass die ausführliche Diagnostik und Abwägung, wie von der ILAE gefordert, nicht immer genauso sorgfältig erfolgt, wodurch möglicherweise verfrühte Diagnosen einer strukturellen Epilepsie, insbesondere bei Patient:innen mit cerebralen Vorerkrankungen wie MS, gestellt werden könnten. Im Anbetracht dessen, sowie des hohen Anteils an pathologischen EEG-Befunden bei MS-Patient:innen, sollte die Diagnostik bei MS-Patient:innen mit Verdacht auf epileptische Anfälle sehr gründlich durchgeführt werden. Anhand eines strukturierten Leitfadens sollte vor allem die EEG-Diagnostik, ggf. inklusive Video-EEG, in Kombination mit einer ausführlichen Anfallsbeschreibung standardmäßig durchgeführt werden, um die Epilepsiediagnose

unterstützen, sowie alternative Ursachen für epileptische Anfälle besser ausschließen zu können. Im Anschluss an die gründliche Diagnostik kann dann die Indikation zur Einleitung einer antikonvulsiven Therapie gestellt werden.

4.5. MS-Beginn im Verhältnis zu epileptischen Anfällen

Epileptische Anfälle traten in mehr als einem Drittel unserer Studiengruppe (37%) auf, bevor die Diagnose MS gestellt wurde. Bei 16,9% der Patient:innen der gesamten Studiengruppe wurden diese epileptischen Anfälle auch rückblickend als erstes MS-Symptom gewertet.

In dem Rest der Gruppe äußerte sich die MS-Erkrankung in einer von epileptischen Anfällen abweichenden Symptomatik. Zum Vergleich, beschreiben die Kollegen Catenox et al. in ihrer Studiengruppe einen Anteil von 10,5%, bei denen sich die erste MS-Manifestation in Form von epileptischen Anfällen äußerte [84]. Im Gegensatz zu unserem Studiendesign, wurden hier Patient:innen mit anderen Risikofaktoren für epileptische Anfälle, sowie Individuen bei denen epileptische Anfälle sehr lange vor MS-Beginn auftraten, wie beispielsweise in der Kindheit, ausgeschlossen. In anderen Studien zeigten sich höhere Anteile von Patient:innen mit epileptischen Anfällen als Erstsymptom, wie bei Trouillas et. al bei 40% der Patient:innen [49], bei 47,6% der Patient:innen bei Kinnunen et. al [52] und bei 20% der Patient:innen bei Sokić et. al [64]. Je nach Zusammenstellung und Größe der Studienpopulation und Ausschlusskriterien können die genauen Anteile stark variieren, allerdings zeigt sich die Beobachtung von epileptischen Anfällen als erstes Symptom der MS in vielen Studien.

Da der kausale Zusammenhang von epileptischen Anfällen und einer MS-Erkrankung unabhängig von der zeitlichen Differenz des Auftretens, nie definitiv bewiesen werden kann, entschieden wir uns für diesen Ansatz, die Kohorte und Komorbiditäten neutral und ausführlich zu beschreiben.

In unserem Patient:innenkollektiv stellte sich in keinem Fall ein Epilepsiesyndrom, wie beispielsweise eine genetisch generalisierte Epilepsie, dar.

Bei fast 40% der Patient:innen in der Gruppe E-MS bestanden mögliche Risikofaktoren, die epileptische Anfälle auslösen könnten, am häufigsten darunter Schädel-

Hirn-Traumata. Andererseits könnten aber auch früh bestehende kleine Läsionen, die sich erst später manifestierenden MS, die epileptischen Anfälle verursacht haben, ohne darüber hinaus klinisch relevant zu werden.

Einige Studien gehen auch davon aus, dass epileptische Anfälle bevorzugt während MS-Schüben auftreten [64]. In unserer Studiengruppe bestätigte sich diese Beobachtung nicht.

Die Zeitdifferenz zwischen MS-Beginn und dem ersten epileptischen Anfall liegt in Studien von Mahamud et al., unter Ausschluss der Patient:innen mit epileptischen Anfällen vor MS-Beginn, durchschnittlich zwischen 7,47 und 16 Jahren [66, 85]. In unserer Studienpopulation lag dieser Wert in der Gruppe mit epileptischen Anfällen nach MS-Diagnose bei 11 Jahren. Langenbruch et. al dagegen geben eine mediane Dauer von 4 Jahren an, wobei in dieser Studie die Patient:innen mit epileptischen Anfällen vor MS-Beginn miteinbezogen wurden. Dies kann eine Ursache für die deutlich geringere Zeitdifferenz sein. [58]

In der Patient:innengruppe mit epileptischen Anfällen vor MS-Diagnose fand der erste epileptische Anfall durchschnittlich 9 Jahre vor MS-Beginn statt, wofür sich aber keine Vergleichsdaten in Studien finden lassen.

4.6. Vorliegen von Risikofaktoren für epileptische Anfälle

Risikofaktoren für das Auftreten von epileptischen Anfällen lagen in unserer Studiengruppe in etwa der Hälfte der Patient:innen vor. In den meisten Fällen bestand diese aus einer strukturellen Ätiologie. In vielen anderen Studien wurden Patient:innen mit Risikofaktoren komplett von der Analyse ausgeschlossen [58, 84]. In einer deutschen Studie von 2019 schlossen Langenbruch et. al 16 von 90 Patient:innen, wegen potenziell epileptogener Risikofaktoren, beispielsweise Hirntumoren oder Schlaganfälle, von den weitergehenden Berechnungen aus [58]. In einer französischen Studiengruppe wurden 35 von 102 Patient:innen wegen unwahrscheinlichen Zusammenhangs der epileptischen Anfälle mit der MS von der Analyse ausgeschlossen, größtenteils begründet durch das Auftreten von epileptischen Anfällen in der Kindheit (24 von 35) und bei 11 Patient:innen durch das Vorliegen von

Risikofaktoren wie cerebralen Blutungen, Hirntumoren und Medikamentenabusus [84].

Wir nahmen im Gegensatz dazu alle Patient:innen mit potenziell epileptogenen Risikofaktoren in unsere Studiengruppe auf und erfassten diese in Gänze. Des Unterschieds in der Epileptogenität der verschiedenen Risikofaktoren sind wir uns bewusst, beispielsweise des höheren Risikos bei intracerebralen Blutungen oder Hirntumoren verglichen mit dem gering erhöhten Risiko bei Migräne [86]. Dadurch konnte ein umfassendes und realistisches Bild einer Gruppe von Patient:innen mit MS und epileptischen Anfällen dargestellt werden, das möglichst nah an der klinischen Realität liegt, in der häufig mehrere Krankheitsbilder nebeneinander vorliegen.

Epileptische Anfälle können durch verschiedene Pathologien ausgelöst werden wie beispielsweise Schädel-Hirn-Traumata, Infektionen, Neoplasien oder Schlaganfälle [87].

In einer isländischen prospektiv durchgeführten Studie wurden 9% der unprovzierten epileptischen Anfälle auf Hirntraumata zurückgeführt und 7% auf cerebrovaskuläre Erkrankungen [88], eine schwedische Registerstudie zur Epilepsie beschreibt Hirntumoren (ca. 4%) und Schlaganfälle (ca. 5%) als häufigsten vermuteten Grund für einen ersten epileptischen Anfall [89]. In einer US-amerikanischen Studie, in der unprovzierte epileptische Anfälle ausgelöst durch Schlaganfälle, Schädel-Hirn-Traumata und ZNS-Infektionen untersucht wurden, war der Großteil dieser auf Schlaganfälle (68,2%), ein kleinerer Teil auf ein Schädel-Hirn-Trauma (25%) zurückzuführen [43].

In unserer Kohorte zeigten sich ähnliche Häufigkeiten. Die häufigsten Risikofaktoren bestanden in abgelaufenen Schädel-Hirn-Traumata (20,3%) und cerebralen Ischämien (10,2%), gefolgt von Migräne (8,5%) und jeweils in 5,1% der Patient:innen in Hirntumoren und Medikamentenabusus. Eine ähnliche Häufigkeitsverteilung, wie in anderen Studien ist bei uns zu beobachten, obgleich aufgrund des Designs einer deskriptiven Studie keine ätiologischen Schlüsse gezogen werden können.

Bezüglich des Vorliegens von Risikofaktoren konnten interessanterweise keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Subgruppen E-MS und MS-E gefunden werden. Dies könnte den Schluss zulassen, dass ein gleichbleibender

Anteil anderer Pathologien, die nicht MS sind, die epileptischen Anfälle bei diesen Patient:innen verursachen. Andererseits ließe sich daraus auch schließen, dass epileptische Anfälle als ein Teil der MS zu betrachten sind, zumal sich kein systematischer Unterschied zwischen den beiden Subgruppen bezüglich der alternativen Risikofaktoren zeigte.

4.7. Limitationen der Arbeit

Nach bestem Wissen und Gewissen haben wir die Daten für unsere Studie in unserem Patient:innenkollektiv erhoben. Die Selektion erfolgte nach bestimmten oben genannten Ausschlusskriterien und es entstand eine Patient:innengruppe über die eine deskriptive Datenerfassung erfolgte. Die Auswahl der Studiengruppe erhebt nicht den Anspruch repräsentativ zu sein, sondern ist durch Vorstellungen der Patient:innen aus dem Einzugsgebiet in unseren MS-Zentren entstanden. Eine Vergleichsgruppe bestand aufgrund des hinzugezogenen Studiendesigns nicht.

Unser Ansatz war Patient:innen in der Region der beiden MS-Zentren der Universitätskliniken Rostock und Greifswald zu erfassen. Dabei fanden sich 2285 MS-Patient:innen aus denen diejenigen mit abgelaufenen epileptischen Anfällen für die weitere Datenauswertung verwendet wurden. Daher ist die Anzahl von 59 Studienpersonen für eine dünn besiedelte Region und die Voraussetzung, dass Patient:innen sowohl eine MS-Diagnose aufweisen mussten, als auch abgelaufene epileptische Anfälle, durchaus aussagekräftig.

Wir bezogen in unsere Datenerhebung alle MS-Patient:innen ein, die von 2009 bis 2019 in einem der Zentren behandelt wurden und bei denen epileptischen Anfälle in der Dokumentation bekannt waren. Es lässt sich allerdings nicht ausschließen, dass dabei einige Patient:innen des Einzugsgebiets lediglich in neurologischen Praxen behandelt worden sind und zu keinem Zeitpunkt in einem der Zentren vorstellig wurden, weshalb sie nicht in unsere Analysen aufgenommen werden konnten. Dies könnte dazu führen, dass wir die Prävalenz von epileptischen Anfällen bei MS-Patient:innen in dieser Zeit und unserer Region unterschätzt haben. Andererseits besteht die Möglichkeit eines Selektionbias, da in den MS-Ambulanzen möglicherweise stärker betroffene Patient:innen vorstellig werden, weshalb wir die Prävalenz epileptischer Anfälle überschätzt haben könnten.

Die Aktendurchsicht erfolgte mit großer Sorgfalt auch bezüglich der Frage nach Differentialdiagnosen von epileptischen Anfällen, welche dann von den darauffolgenden Berechnungen ausgeschlossen wurden. Allerdings lassen sich diese Differentialdiagnosen, insbesondere in der Retrospektive, nie mit letzter Sicherheit bestätigen.

Durch das retrospektive Design unserer Studie arbeiteten wir mit heterogenen Datensätzen. Die Datenerfassung konnte immer nur mit der vorliegenden Dokumentation in der Patient:innenakte, sowohl analog als auch digital, erfolgen. In der Qualität dieser bestanden erhebliche Unterschiede die durch die unterschiedliche Organisation der MS-Zentren sowie die verschiedene Verfügbarkeit von Dokumenten begründet ist. Die Ergebnisse sind daher in gewisser Weise abhängig von der Gründlichkeit in der die Dokumentation in der Vergangenheit erfolgt ist. Beispielsweise konnten wir auf bildgebende Diagnostik nicht zugreifen, die sicher eine weitere interessante Perspektive geboten hätte.

In einem Teil unserer Patient:innengruppe bestand die MS-Diagnose bereits mehrere Jahrzehnte, in denen sich die technischen Möglichkeiten und Diagnosekriterien stark verändert haben. Diese Genauigkeit der Diagnosestellung der MS konnten wir in diesem Setting nicht weiter beleuchten, sondern mussten den gestellten Diagnosen vertrauen und davon ausgehen, dass diese jeweils nach dem aktuellen klinischen Wissensstand gestellt wurden.

5. Zusammenfassung

Bei einem seit vielen Jahren bekannten erhöhten Risiko für MS-Patient:innen epileptische Anfälle zu erleiden, untersuchten wir eine Gruppe von Patient:innen mit diesen beiden Voraussetzungen. Die epileptischen Anfälle können hier als Folge der MS auftreten, aber auch durch Erkrankungen in der Vorgeschichte der Patient:innen begünstigt werden [41, 42]. Für unsere Studie wählten wir einen retrospektiven populationsbasierten Ansatz.

Die finale Studiengruppe bestand aus 59 Personen mit epileptischen Anfällen und MS aus insgesamt 2285 MS-Patient:innen, die in den Zentren Greifswald und Rostock in diesem Zeitraum behandelt wurden. Es zeigte sich eine Prävalenz epileptischer Anfälle bei Patient:innen mit MS-Diagnose von 2,6%. Eine Aufteilung in zwei Subgruppen mit epileptischen Anfällen vor/nach MS-Diagnose, mit 22 vs. 37 Patient:innen, wurde anschließend durchgeführt. Die Patient:innen in der Subgruppe MS-E Gruppe waren durchschnittlich 9 Jahre älter und wiesen einen höheren EDSS aus, verglichen mit der Subgruppe E-MS. Bei 16,9% der Kohorte wurde der epileptische Anfall rückblickend als erstes MS-Symptom gewertet. In 50,8% der Studienpopulation bestanden epileptogene Risikofaktoren in der Vorgeschichte, mit 40,9% (9/22) vs. 56,8% (21/37) in den Subgruppen vor/nach MS-Diagnose. Die häufigsten konkurrierenden Ursachen bestanden in abgelaufenen Schädel-Hirn-Traumata und cerebralen Ischämien, zusammen in mehr als 30% der Fälle. Die Diagnosestellung der epileptischen Anfälle und Epilepsie erfolgte bei 18,6% ohne EEG-Diagnostik, bei erfolgter EEG-Diagnostik bestanden in 58,3% pathologische EEG-Muster. Bei einem Drittel der Patient:innen erfolgte die Diagnosestellung ohne direkte Beobachtung oder EEG-Auffälligkeiten.

Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigt sich in unserer Studienpopulation eine erhöhte Prävalenz epileptischer Anfälle. Die Bedeutung einer adäquaten Diagnostik

der epileptischen Anfälle, auch wenn einmalig aufgetreten, stellt sich in unserer Studie dar. Hierbei ist es entscheidend, dass eine EEG-Diagnostik erfolgt und zusätzlich eine ausführliche semiologische Anamnese. Diese sollte idealerweise von Ärzt:innen oder Neurolog:innen mit epileptologischer Erfahrung durchgeführt werden um die Befunde gut einordnen zu können, am besten im Rahmen eines strukturierten Work-ups. Die epileptischen Anfälle können sowohl vor, als auch nach dem Beginn der MS-Symptomatik auftreten und auch die erste Manifestation der Erkrankung darstellen. Alternative Risikofaktoren für epileptische Anfälle sollten sorgfältig erfragt und dokumentiert werden, die Diagnosestellung und Behandlung einer Epilepsie aber nicht verzögern. Es stellte sich in unserer Kohorte kein signifikanter Unterschied in bestehenden Risikofaktoren zwischen den Subgruppen vor/nach MS-Diagnose heraus. Dies spricht dafür, epileptische Anfälle als einen Teil der MS-Erkrankung zu betrachten, der durch Risikofaktoren aber auch die MS-Erkrankung selbst verursacht werden kann.

IV. Anhang

a. Literaturverzeichnis

1. Confavreux C, Compston A. The natural history of multiple sclerosis. *McAlpine's Multiple Sclerosis*. 2009;183–272.
2. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129:606–16.
3. Bermel RA, Rae-Grant AD, Fox RJ. Diagnosing multiple sclerosis at a later age: more than just progressive myelopathy. *Mult Scler*. 2010;16:1335–40.
4. Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol*. 2018;18:27.
5. Benjaminsen E, Olavsen J, Karlberg M, Alstadhaug KB. Multiple sclerosis in the far north - incidence and prevalence in Nordland County, Norway, 1970–2010. *BMC Neurol* 2014.
6. Hoffman S, Vitzthum K, Mache S, Spallek M, Quarcoo D, Groneberg D, Uibel S. Multiple Sklerose: Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie. *Praktische Arbeitsmedizin*. 2009;17:12–8.
7. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, Milanov I. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13:700–22.
8. Petersen G, Wittmann R, Arndt V, Göppfarth D. Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland : Regionale Unterschiede und Versorgungsstruktur in Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung. [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. *Nervenarzt*. 2014;85:990–8.
9. Schmedt N, Khil L, Berger K, Riedel O. Incidence of Multiple Sclerosis in Germany: A Cohort Study Applying Different Case Definitions Based on Claims Data. *Neuroepidemiology*. 2017;49:91–8.
10. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938–52.
11. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*. 1996;46:907–11.
12. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglesse M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278–86.
13. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17:162–73.
14. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. 2020;133:1380-1390.e2.
15. Cree BAC, Gourraud P-A, Oksenberg JR, Bevan C, Crabtree-Hartman E, Gelfand JM, Goodin DS, Graves J, Green AJ, Mowry E, Okuda DT, Pelletier D, Büdingen H-C von, Zamvil SS, Agrawal A, Caillier S, Ciocca C, Gomez R, Kanner R, Lincoln R, Lizee A, Qualley P, Santaniello A, Suleiman L, Bucci M, Panara V, Papinutto N, Stern WA, Zhu AH, Cutter GR, Baranzini S, Henry RG, Hauser SL. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *ANNALS OF NEUROLOGY*. 2016;80:499–510.
16. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010;133:1869–88.

17. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:1132–41.
18. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2013;13:3–9.
19. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, Elledge SJ, Niebuhr DW, Scher AI, Munger KL, Ascherio A. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 2022;375:296–301.
20. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DA. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 1996;119 (Pt 2):449–55.
21. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128:2705–12.
22. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, Stefano N de, Geurts JGG, Paul F, Reich DS, Toosy AT, Traboulsee A, Wattjes MP, Yousry TA, Gass A, Lubetzki C, Weinshenker BG, Rocca MA. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142:1858–75.
23. Coyle PK. Early treatment of multiple sclerosis to prevent neurologic damage. *Neurology*. 2008;71:S3-7.
24. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, Elovaara I, Fazekas F, Hartung HP, Hillert J, King J, Komoly S, Lubetzki C, Montalban X, Myhr KM, Ravnborg M, Rieckmann P, Wynn D, Young C, Filippi M. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1503–11.
25. Freedman MS. Evidence for the efficacy of interferon beta-1b in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis in individuals with clinically isolated syndrome. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7:279–88.
26. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25:215–37.
27. Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *Eur Neurol*. 2014;72:132–41.
28. Torkildsen Ø, Myhr K-M, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol*. 2016;23 Suppl 1:18–27.
29. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, Cross AH, Seze J de, Leppert D, Montalban X, Selmaj K, Wiendl H, Kerloeguen C, Willi R, Li B, Kakariika A, Tomic D, Goodyear A, Pingili R, Häring DA, Ramanathan K, Merschhemke M, Kappos L. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383:546–57.
30. Berthele A, Hemmer B. S2k-Leitlinie: Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen: Zusammenfassung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *DGNeurologie*. 2021;4:251–75.
31. Schmierer K, Sørensen PS, Baker D. Highly effective disease-modifying treatment as initial MS therapy. *Curr Opin Neurol*. 2021;34:286–94.
32. Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Current treatment options in neurology*. 2021;23:1–21.
33. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470–2.
34. Kobow K, Blümcke I. Epigenetics in epilepsy. *Neuroscience letters*. 2018;667:40–6.
35. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jetté N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88:296–303.
36. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:576–86.
37. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475–82.

38. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393:689–701.
39. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang Y-H, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21.
40. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1052–7.
41. Christensen J. The Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy. *Semin Neurol*. 2015;35:218–22.
42. Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol*. 2019;26:18–e3.
43. Hesdorffer DC, Benn EKT, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*. 2009;50:1102–8.
44. Bergey GK. Management of a First Seizure. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2016;22:38–50.
45. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, Liferidge AT, Martello JP, Kanner AM, Shinnar S, Hopp JL, French JA. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015;84:1705–13.
46. Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;365:2007–13.
47. Störriing GE. Epilepsie und multiple Sklerose. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1940;112:45–75.
48. Bronisch FW, Rauch H-J. Zur Pathogenese der epileptischen Anfälle bei Multipler Sklerose. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1947;158:322–43.
49. Trouillas P, Courjon J. Epilepsy with multiple sclerosis. *Epilepsia*. 1972;13:325–33.
50. DRAKE WE, MACRAE D. Epilepsy in multiple sclerosis. *Neurology*. 1961;11:810–6.
51. Cendrowski W, Majkowski J. Epilepsy in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 1972;17:389–98.
52. Kinnunen E, Wikström J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia*. 1986;27:729–33.
53. Ghezzi A, Montanini R, Basso PF, Zaffaroni M, Massimo E, Cazzullo CL. Epilepsy in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 1990;30:218–23.
54. Engelsen BA, Grønning M. Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure*. 1997;6:377–82.
55. Calabrese M, Grossi P, Favaretto A, Romualdi C, Atzori M, Rinaldi F, Perini P, Saladini M, Gallo P. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:49–54.
56. Benjaminsen E, Myhr K-M, Alstadhaug KB. The prevalence and characteristics of epilepsy in patients with multiple sclerosis in Nordland county, Norway. *Seizure*. 2017;52:131–5.
57. Burman J, Zelano J. Epilepsy in Multiple Sclerosis: A Nationwide Population-Based Register Study. *Neurology* 2017.
58. Langenbruch L, Krämer J, Güler S, Möddel G, Geßner S, Melzer N, Elger CE, Wiendl H, Budde T, Meuth SG, Kovac S. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis: epidemiology and prognosis in a large tertiary referral center. *J Neurol*. 2019;266:1789–95.
59. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, Reingold S, Stuve O. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21:342–9.
60. Martínez-Lapiscina EH, Ayuso T, Lacruz F, Gurtubay IG, Soriano G, Otano M, Bujanda M, Bacaicoa MC. Cortico-juxtacortical involvement increases risk of epileptic seizures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2013;128:24–31.
61. Truyen L, Barkhof F, Frequin ST, Polman CH, Tobi H, Hommes OR, Valk J. Magnetic resonance imaging of epilepsy in multiple sclerosis: a case control study. Implications for treatment trials with 4-aminopyridine. *Mult Scler*. 1996;1:213–7.
62. Thompson AJ, Kermodie AG, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1993;56:1317–20.
63. Calabrese M, Stefano N de, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, Rinaldi L, Morra A, McAuliffe MMJ, Perini P, Battistin L, Gallo P. Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008;255:581–6.
64. Sokic DV, Stojisavljevic N, Drulovic J, Dujmovic I, Mesaros S, Ercegovic M, Peric V, Dragutinovic G, Levic Z. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*. 2001;42:72–9.

65. Gasparini S, Ferlazzo E, Ascoli M, Sueri C, Cianci V, Russo C, Pisani LR, Striano P, Elia M, Beghi E, Colica C, Aguglia U. Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2017;38:399–406.
66. Mahamud Z, Burman J, Zelano J. Prognostic impact of epilepsy in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;38:101497.
67. Grothe M, Ellenberger D, Podewils F von, Stahmann A, Rommer PS, Zettl UK. Epilepsy as a predictor of disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2021:13524585211046739.
68. Kavčič A, Hofmann WE. Unprovoked seizures in multiple sclerosis: Why are they rare? *Brain Behav.* 2017;7:e00726.
69. Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs.* 2009;23:805–15.
70. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, Madinier G, Billiar T, Giroud M, Dumas R. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia.* 1998;39:893–6.
71. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy & Behavior.* 2003;4:6–12.
72. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *ANNALS OF NEUROLOGY.* 2011;69:292–302.
73. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33:1444–52.
74. Weltgesundheitsorganisation. International statistical classification of diseases and related health problems. 10th ed. Geneva; 2004.
75. Kinnunen E. Multiple sclerosis in Finland: evidence of increasing frequency and uneven geographic distribution. *Neurology.* 1984;34:457–61.
76. Flachenecker P, Eichstädt K, Berger K, Ellenberger D, Friede T, Haas J, Kleinschnitz C, Pöhlau D, Rienhoff O, Stahmann A, Zettl UK. Multiple Sklerose in Deutschland: aktualisierte Auswertungen des MS-Registers der DMSG 2014–2018. [Multiple sclerosis in Germany: updated analysis of the German MS Registry 2014-2018]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie.* 2020;88:436–50.
77. Celius EG, Vandvik B. Multiple sclerosis in Oslo, Norway: prevalence on 1 January 1995 and incidence over a 25-year period. *Eur J Neurol.* 2001;8:463–9.
78. Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JWAS, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 11:18–27.
79. Heibel M, Schreiber H. Multiple Sklerose: Perspektivwechsel mit Folgen. *Deutsches Aerzteblatt Online* 2021.
80. Duddy M, Wilkinson C, Medhurst S, Rhys K. Results from SPECTRUM: A survey of healthcare professionals to understand current diagnosis and management practices for secondary progressive multiple sclerosis in the United Kingdom. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;55:103174.
81. Rommer PS, Eichstädt K, Ellenberger D, Flachenecker P, Friede T, Haas J, Kleinschnitz C, Pöhlau D, Rienhoff O, Stahmann A, Zettl UK. Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: Results from a nationwide MS registry. *Mult Scler.* 2019;25:1641–52.
82. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, Vacca G, Striano S. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci.* 2003;24:322–8.
83. Xu Y, Nguyen D, Mohamed A, Carcel C, Li Q, Kutlubayev MA, Anderson CS, Hackett ML. Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies. *Seizure.* 2016;41:167–74.
84. Catenox H, Marignier R, Rittleng C, Dufour M, Mauguière F, Confavreux C, Vukusic S. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult Scler.* 2011;17:96–102.
85. Mahamud Z, Burman J, Zelano J. Risk of epilepsy after a single seizure in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2018;25:854–60.
86. Nye BL, Thadani VM. Migraine and epilepsy: review of the literature. *Headache.* 2015;55:359–80.
87. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county-A population based study. *Epilepsia.* 2015;56:699–706.
88. Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G, Hesdorffer D, Kjartansson O, Hauser WA. Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol.* 2005;4:627–34.
89. Adelöw C, Andell E, Amark P, Andersson T, Hellebro E, Ahlbom A, Tomson T. Newly diagnosed single unprovoked seizures and epilepsy in Stockholm, Sweden: First report from the Stockholm Incidence Registry of Epilepsy (SIRE). *Epilepsia.* 2009;50:1094–101.

b. Angefügte Publikation

Journal of Neurology
https://doi.org/10.1007/s00415-020-10346-z

ORIGINAL COMMUNICATION



Epileptic seizures in multiple sclerosis: prevalence, competing causes and diagnostic accuracy

Friederike Neuß¹ · Felix von Podewils¹ · Zhong Irene Wang² · Marie Süße¹ · Uwe Klaus Zettl³ · Matthias Grothe¹

Received: 23 October 2020 / Revised: 22 November 2020 / Accepted: 4 December 2020
© The Author(s) 2020

Abstract

Background Multiple sclerosis (MS) is accompanied by an increased risk of epileptic seizures, but data with a detailed description of the competing causes are lacking.

Methods We aimed to describe a cohort of patients with both MS and epileptic seizures in a retrospective, population-based study.

Results We included 59 out of 2285 MS patients who had at least one epileptic seizure. Out of them, 22 had seizures before the diagnosis of MS, whereas epileptic seizures occurred after MS diagnosis in 37 patients, resulting in a total prevalence of epileptic seizures in MS of 2.6%. Competing causes could be found in 50.8% (30/59) of all patients, with 40.9% (9/22) compared to 56.8% (21/37) of the MS patients with seizures before vs after MS diagnosis. The main alternative causes were traumatic brain injury and cerebral ischemia accounting for more than 30% of the patients, with no difference between the subgroups. 33.3% and 55.6% of MS patients with seizures before/after MS diagnosis had documented pathological EEG alterations.

Conclusion A remarkable percentage of MS patients with epileptic seizures do have alternative competing causes at the time of the first seizure. A detailed diagnostic setup including patient history, EEG and MRI is recommended in the evaluation and choice for the best treatment.

Keyword Multiple sclerosis · Epilepsy · Seizures · Comorbidity · Epidemiology

Introduction

The association between multiple sclerosis (MS) and epileptic seizures has been described for more than 30 years [1]. Several recent studies confirmed a threefold increased risk for epileptic seizures in MS patients compared to healthy controls [2–5]. Seizures can occur as first symptom in MS

[6–8], but the cumulative incidence rises with disease duration up to nearly 6% [2].

The underlying cause of epileptic seizures in MS is not well understood. Imaging studies in small samples of well characterized MS patients suggest grey matter pathology particularly in the temporal lobes to be associated with a higher risk of epilepsy [9–11].

On the other hand, seizures can be caused by several other brain pathologies such as traumatic injury, infection, neoplasia, or stroke [12–14], which can also occur in MS, especially with increasing disease duration [15]. In a very recent study, the rate of epilepsy in MS was much lower after excluding all alternative etiologies, suggesting that the causes of epilepsy in MS might be heterogeneous [16].

Another important issue is the diagnostic accuracy. Detailed information on how the diagnosis of epilepsy was initially made is often not available, especially in registry studies. According to the guidelines of the International League Against Epilepsy (ILAE), diagnosis of epilepsy can

Uwe Klaus Zettl and Matthias Grothe contributed equally to this work.

✉ Matthias Grothe
matthias.grothe@med.uni-greifswald.de

¹ Department of Neurology, University Medicine Greifswald, Ferdinand-Sauerbruchstraße, 17475 Greifswald, Germany

² Epilepsy Center, Neurological Institute, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA

³ Department of Neurology, Neuroimmunological Section, University of Rostock, Rostock, Germany

Published online: 15 December 2020

Springer

be made after two unprovoked seizures occurring more than 24 h apart, after one unprovoked seizure with a high recurrence risk or after diagnosis of an epilepsy syndrome [17, 18]. Apart from clinical appearance of seizures, electroencephalogram (EEG), especially in combination with provocation methods, is seen as an important tool to differentiate between epileptic and non-epileptic seizures [19]. Existing data suggest that up to 70% of patients with epilepsy are misdiagnosed, highlighting the importance of a detailed clinical assessment and EEG in the diagnostic process [20].

Taken together, the literature about epilepsy in MS is rather insufficient. The aim of this retrospective study, therefore, was to characterize a cohort of MS patients with known epileptic seizures more precisely with respect to competing risk factors, onset of seizures in relation to MS onset, as well as diagnostic procedures and accuracy. To investigate the effect of comorbidities on the relationship between epilepsy and MS, we further dichotomized the cohort in two subgroups, one with MS diagnosed after the onset of seizures (S-MS) and another with seizures occurring after the diagnosis of MS (MS-S).

Materials and methods

The retrospective population-based cohort study was approved by the local ethics committee of the University medicine Greifswald (BB022/19). We screened medical reports from the MS outpatient clinics from the departments of Neurology, University medicine Greifswald and University medicine Rostock, for patients who have been treated in at least one of these two specialized centers

between 03/2009 and 03/2019. Both hospitals offer specialized MS treatment in the entire catchment area of about 750,000 people.

Clinical data were collected by reviewing the patients' medical records and included age, gender, disease course of both MS as well as epileptic seizures and/or epilepsy, including progression in time, treatment patterns and severity. Comorbidities were classified in categories according to ICD-10 codes [21]. Patients were excluded if medical reports were incomplete, patients did not fulfill diagnostic criteria for MS [22, 23], or the characterization of seizures was questionable. All variables were collected at the time of the first seizure as well as at the time of the last reported visit.

SPSS 21 (IBM Co., Armonk, New York, USA) was used for statistical processing of the data. For the group statistics for the competing causes, Fishers exact test was computed with the significance level set at $p < 0.05$.

Results

Selection of cohort

Between 2009 and 2019, a total of 2285 MS patients were treated in the two university outpatient clinics in Rostock and Greifswald. Out of these, a group of 61 MS patients was defined with at least one epileptic seizure. Two patients were excluded due to insufficient documentation. Therefore, our final cohort consists of 59 patients, resulting in a prevalence of 2.6% (Fig. 1).

Fig. 1 Flowchart summarizing the selection of patients that constitute our final cohort

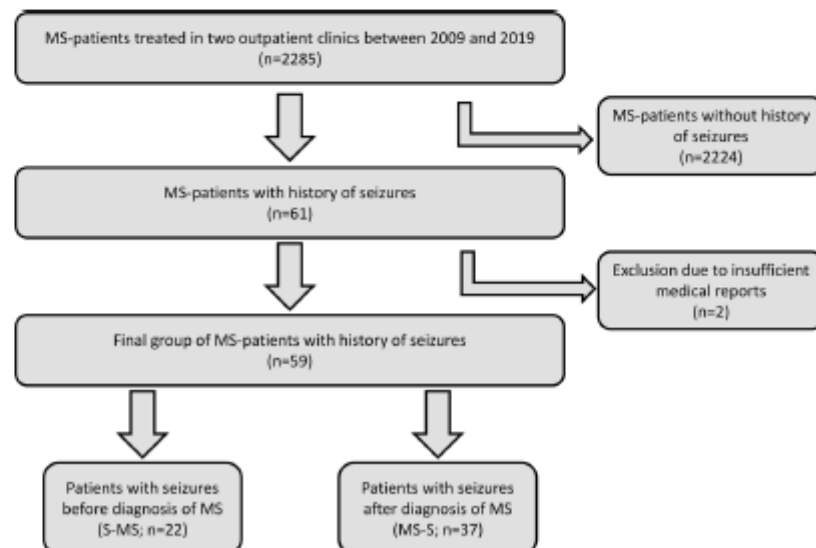


Table 1 Demographical and clinical data

	All MS patients (n=59)	S-MS (n=22, 37.3%)	MS-S (n=37, 62.7%)
Age (years/mean)	51.7	46.2	55.0
EDSS (median)	5.0	3.0	6.0
Disease duration at time of last reported visit (month/mean)	181.6	98.3	232.5
Disease course at time of last reported visit (n, % of patients in group)			
RRMS	31, 52.5	17, 77.3	14, 37.8
SPMS	25, 42.4	4, 18.2	21, 56.8
PPMS	3, 5.1	1, 4.5	2, 5.4

Table 2 Antiepileptic treatment at time of last visit (patients with more than one medication; ^ain two patients; ^bin one patient each)

Patients with double-therapy		
Lamotrigine	Lacosamide	^a
Lamotrigine	Mesuximide	^b
Lamotrigine	Valproate	^b
Levetiracetam	Clobazam	^b
Levetiracetam	Lacosamide	^b
Levetiracetam	Oxcarbazepine	^b
Oxcarbazepine	Gabapentin	^b
Valproate	Carbamazepine	^b
Patients with triple-therapy		
Lamotrigine	Levetiracetam	Eslicarbazepinacetate ^b
Lamotrigine	Levetiracetam	Lacosamide ^b

Demographical and clinical data

Female patients consisted of 76.3% (45/59) of all patients. Mean age at last reported visit was 51.7 years (SD 13.6), median EDSS 5.0 (QR 2.0–6.5). At time of last reported visit, 52.5% (31/59) had relapsing–remitting disease course (RRMS), 42.4% (25/59) had secondary–progressive MS (SPMS) and 5.1% (3/59) primary–progressive MS (PPMS) (see Table 1).

The most frequently used anti-seizure drugs (ASD) at last reported visit was levetiracetam (32.2%, 19/59), lamotrigine (25.4%, 15/59), valproate (10.2%, 6/59), and carbamazepine (8.5%, 5/59). Nine patients out of 59 (15%) were treated with a combination of two ASD, two (3%) with a combination of three ASD (see Table 2), whereas 27.1% (16/59) of patients had no ASD.

According to the available medical reports, 41.8% (23/55) of the MS patients only had one single epileptic seizure. Of those with recurrent seizures 32.7% (18/55) had not more than one seizure per year and 25.5% (14/55) had one or more seizures per year.

At the time of the first seizure, 26.8% (15/56) of the patients received disease-modifying-treatment (DMT) for MS, consisting of interferon-beta (14.3%, 8/56), glatiramer acetat (3.6%, 2/56), dimethylfumarat (1.8%, 1/56), fingolimod (1.8%, 1/56), mitoxantron (1.8%, 1/56), natalizumab (1.8%, 1/56), methotrexat (1.8%, 1/56). Three patients had to be excluded for this analysis due to missing information on the DMT.

At the time of the last documented visit, pharmacological treatment of MS consisted of fingolimod (15.3%, 9/59), interferon-beta (13.6%, 8/59), glatiramer acetat (6.8%, 4/59), dimethylfumarat (3.4%, 2/59), mitoxantron (1.7%, 1/59) or natalizumab (1.7%, 1/59). 57.6% (34/59) of the patients had no disease modifying therapy on last recorded visit.

Diagnostic accuracy of epilepsy

Due to the retrospective design and documentary weaknesses, no consistent information on the epilepsy classification is available.

Approximately half of the epileptic seizures were witnessed by neurologists (14.0%, 8/57) or other physicians (28.1%, 16/57), but the majority of the seizures (57.9%, 33/57) were only documented according to observations from non-medical professionals. Two patients had to be excluded for this analysis due to missing information about seizure documentation.

Information about EEG could be obtained in 48 out of 59 patients, which always was routine EEG. In 58.3% (28/48) of these patients, pathological EEG alterations (regional or generalized slowing, focal or generalized epileptiform discharges) were documented, whereas 41.7% (20/48) had normal EEG findings.

In total, one-third of the seizures (33.3%, 16/48) were diagnosed and classified only according to patient documentation (i.e. without pathological EEG and without direct observation).

Competing causes of epilepsy

In our cohort of 59 patients, 30 (50.8%) had risk factors documented in the medical reports that can cause epileptic seizures and can therefore be an alternative cause, such as traumatic brain injury (18.6%, 11/59), cerebral ischemia (10.2%, 6/59), migraine (n=5, 8.5%), brain tumor (n=3, 5.1%), and drug abuse (n=3, 5.1%) (details in Table 3).

Group comparison S-MS vs. MS-S

A total of 37 patients (62.7%) showed seizures after the diagnosis of MS and were categorized into the MS-S subgroup; 22 patients (37.3%) showed seizures before MS was diagnosed and were categorized into the S-MS subgroup.

Table 3 Competing causes for seizures and p-values for group comparison

Risk factor	Total (n, % of patients)	MS-S (n, % of patients)	S-MS (n, % of patients)	p
n =	59	37	22	
None	29, 49.2%	16, 43.2%	13, 59.1%	0.29
Traumatic brain injury	12, 20.3%	7, 18.9%	5, 22.7%	0.48
Cerebral ischemia	6, 10.2%	4, 10.8%	2, 9.1%	1
Migraine	5, 8.5%	3, 8.1%	2, 9.1%	1
Brain tumor	3, 5.1%	3, 8.1%	0, 0%	0.54
Drug abuse	3, 5.1%	3, 8.1%	0, 0%	0.54
Intracranial hemorrhage	2, 3.4%	2, 5.4%	0, 0%	0.53
Infantile brain damage	2, 3.4%	1, 2.7%	1, 4.5%	1
Meningioma	2, 3.4%	2, 5.4%	0, 0%	0.53
Meningitis	2, 3.4%	2, 5.4%	0, 0%	0.53
Psychological trauma	2, 3.4%	1, 2.7%	1, 4.5%	1
Alcohol abuse	1, 1.7%	1, 2.7%	0, 0%	1
Brain abscess	1, 1.7%	1, 2.7%	0, 0%	1
Developmental venous anomalies	1, 1.7%	0, 0%	1, 4.5%	0.36
Encephalitis	1, 1.7%	0, 0%	1, 4.5%	0.36
Epidural hematoma	1, 1.7%	1, 2.7%	0, 0%	1
Sinus vein thrombosis	1, 1.7%	0, 0%	1, 4.5%	0.36
Stereotactic biopsy	1, 1.7%	1, 2.7%	0, 0%	1
Stereotactic deep brain stimulation	1, 1.7%	1, 2.7%	0, 0%	1
Subdural hematoma	1, 1.7%	0, 0%	1, 4.5%	0.36
Subdural hygroma	1, 1.7%	1, 2.7%	0, 0%	1

In the MS-S subgroup, clinical course at the time of the first epileptic seizure was RRMS in 16/37 (43.2%), SPMS in 19/37 (51.4%) and PPMS in 2/37 (5.4%).

Clinical course at the last recorded visit in MS-S was SPMS (56.8%, 21/37), RRMS in 14 patients (37.8%) and PPMS in 2 patients (5.4%); in S-MS RRMS (17 patients, 77.3%), SPMS in 4 patients (18.2%) and PPMS in one patient (4.5%).

Diagnostic accuracy of epilepsy between S-MS and MS-S

In S-MS, 55.6% of patients (10/18) had documented pathological EEG alterations. In contrast, in MS-S only 33.3% (10/30) had EEG alterations.

Diagnosis of epilepsy was made only according to patient documentation in 28.6% (6/21) S-MS patients and in 11 out of 36 (30.6%) patients of MS-S.

Competing causes of epilepsy between S-MS and MS-S

Although not significant ($p > 0.25$), patients with MS-S more frequently showed at least one additional risk factor for epileptic seizures in their patient history (21/37 patients; 56.8%) compared to those with S-MS, where only 40.9% (9/22 patients) showed at least one competing cause. The most frequent risk factors were traumatic brain injury

(MS-S: 18.9% vs. S-MS: 22.7%), cerebral infarction (10.8% vs. 9.1%), migraine (8.1% vs. 9.1%), brain tumor (8.1% vs. 0%) and drug abuse (8.1% vs. 0%). Table 3 shows a complete list of competing causes.

Discussion

The goal of this retrospective population-based study was to investigate in detail a cohort of MS patients with epileptic seizures or the diagnosis of epilepsy to better characterize patients' demography, diagnostic accuracy, the onset of seizures in relation to MS onset as well as competing risk factors. For this purpose, we retrospectively analyzed medical reports of two large university outpatient clinics specialized in MS from the past 10 years. To our knowledge, this is the first study to systematically investigate MS and epileptic seizures in a population-based approach.

Prevalence

We showed the prevalence of epileptic seizures in MS is 2.6%, which is in line with existing literature [2, 4] and higher compared to the general population [24]. Interestingly, in a recent study, the prevalence of epilepsy in MS was 0.9% using rather strict diagnostic criteria excluding patients

with alternative etiologies [16]. Our data are also in line with this prevalence, as only 1.3% of all MS patients of our cohort had epileptic seizures with strict diagnostic criteria without any competing causes.

Demographic and disease related characteristics

The mean age in our cohort was 51.7 years at the last visit, predominantly women, which is comparable to existing cohort and registry studies [2, 25]. A systematic review by Gasparini et al. [26] revealed no difference between relapsing and progressive courses, whereas Burman and Zelano showed a risk increase of epilepsy by the factor 2.5 [2] in progressive disease courses. This seeming contradiction is in line with our findings that MS patients with epilepsy were equally distributed between relapsing and progressive disease forms, but differed between the subgroups S-MS and MS-S. In our cohort, 37.3% had the first seizure before the diagnosis of MS was made. Of this subgroup, 77.3% of patients had a relapsing course at the time of the last visit. On the other hand, the most frequent course at the first epileptic seizure in MS-S was SPMS (51.4%), with 56.8% on the last reported visit, emphasizing the association with increasing disease duration in this subgroup. Additionally, we here describe a cohort of MS patients with seizures. As the vast majority (75%) of our patients treated in the outpatient clinics were relapsing remitting, the ratio is much higher in progressive patients as well.

In our cohort, a high proportion of more than 50% of the patients with MS did not have any disease modifying drug at the last documented visit, which could essentially be due to the high percentage of secondary-progressive MS patients. Because the choice of treatment depends on the year and the country of the data collection, study comparison is difficult. In a Swedish registry study in 2017, almost 15% of the MS patients did not have any MS treatment. However, the lower proportion of patients with SPMS in this registry [2] might explain the difference from our data. Time of data collection, national guidelines, time of drug approval as well as local preferences can also explain differences in the choice of ASD. In our cohort, levetiracetam and lamotrigin were the most frequently used ASD in almost half of our patients, whereas in a Norwegian study the majority of patients were treated with carbamazepine [25]. In total, antiepileptic treatment was found in 72.9% of our patients, which is comparable to existing data from MS registries [27].

Diagnostic accuracy

To our knowledge, diagnostic accuracy of epileptic seizures and epilepsy in MS has not been investigated yet. According to the ILAE guidelines, diagnosis of epilepsy can be made after two unprovoked seizures occurring more than

24 h apart [17]. However, in MS, the ILAE guidelines may be more difficult to interpret in cases of only one unprovoked seizure, as the recurrence risk mainly depends on the detection of an MRI lesion responsible for the seizure [17]. Although the diagnosis of MS largely depends on the evidence of characteristic lesions in the cerebral MRI, there is a diagnostic uncertainty whether these lesions actually are relevant to a seizure onset zone, especially as cortical lesions are difficult to detect in routine imaging [28]. According to the ILAE classification, structural etiology "...refers to abnormalities visible on structural neuroimaging where the electro-clinical assessment together with the imaging findings lead to a reasonable inference that the imaging abnormality is the likely cause of the patient's seizure..." [18]. It can be assumed that in a considerable proportion of MS patients, the diagnosis of structural epilepsy was perhaps made prematurely, since this prerequisite is difficult to prove.

Interestingly, the interictal EEG was pathologic in one-third of the MS-S subgroup and more than 50% in the S-MS subgroup. In the existing case series, pathological EEG was highly prevalent (13 of 13 patients in [25], 12 of 14 patients in [24]), but the inclusion criteria for these studies were different compared to the current study with our population-based approach.

Nevertheless, in one-third of our patients, epileptic seizures or even epilepsy was diagnosed only on history. Taken this into account and considering the very high rate of pathologic EEG findings in MS patients shown here, a detailed and well thought-out diagnostic scheme including EEG diagnostic is strongly recommended to further strengthen the diagnosis of epilepsy in MS and to exclude competing causes for seizures.

Onset epilepsy in relation to MS

In 22 of 59 (37.3%) patients with MS and epilepsy, the first epileptic seizure occurred before the diagnosis of MS was made. Compared to other studies [6], this large proportion in our cohort was rather surprising. An association between the epileptic seizures and the later diagnosed MS cannot be clearly proven. However, none of these patients was diagnosed with epilepsy syndromes such as genetic generalized epilepsy. On the other hand, possible competing risk factors for epileptic seizures were found in nearly 40% of the patients in the subgroup of S-MS patients, most frequent traumatic brain injury. Taken this into account, one can hypothesize that early subtle and clinically irrelevant cortical lesions in the later manifest MS might already have caused the seizures.

There is a long debate if epileptic seizures might be the initial clinical manifestation of MS, and the existing literature (summarized and discussed in [29]) as well as our cohort study suggest that seizures can occur before the

diagnosis MS is made. Some case series also suggest seizures occurring predominantly during relapses, or as the only clinical sign of a relapse [30]. In our cohort, we did not find any of such cases, although we cannot rule out the possibility of incomplete medical reports.

As this retrospective study only analyses existing medical reports, we did not have detailed information about the diagnostic that was made during the time the seizure occurred. Further prospective studies have to systematically investigate MS-related pathology like temporal cortical lesions that might lead to epilepsy in MS [10, 11].

Competing risk factors

Alternative causes for epileptic seizures were highly frequent, seen in half of our cohort with a vast majority of structural etiologies. In several other studies, patients with competing risk factors have been excluded from further analysis [6, 16]. In a very recent study on epilepsy in multiple sclerosis, Langenbruch et al. excluded 16 out of 90 patients for further analysis because of other potential risk factors for epilepsy besides MS [16]. In a French cohort, 35 out of 102 patients with MS and epilepsy had documented alternative risk factors, mainly associated with not only early onset of the seizures in infancy (24 out of 35) [6], but also cerebral haemorrhage or tumor. In contrast, we aimed to document all potential competing risk factors for epilepsy in MS patients, which theoretically explains half the prevalence of our cohort. We are aware of the different epileptogenic risk of different underlying conditions; for example, brain tumor or intracranial hemorrhage are associated with a higher risk to cause epileptic seizures compared to migraine [31]. However, the basic idea of this study was to describe the risk of epileptic seizures and epilepsy in MS in a real-life approach.

Seizures always can be provoked by various pathologies other than MS such as traumatic injury, infection, neoplasia or stroke. According to a prospective study from Iceland, 9% of unprovoked seizures in adults are attributable to brain trauma, 7% to cerebrovascular disease [14], a Swedish epilepsy registry describes brain tumor (ca. 4%) and stroke (ca. 5%) as the main presumed etiologies of first seizures [32]. In our study, trauma (20%) and cerebral ischemia (10%) had been the main alternative causes as well, and brain tumor also identifiable in 5% of our patients. As these competing risk factors are descriptive, no further etiological allocation is possible.

Interestingly, no difference was seen with respect to risk factors between S-MS and MS-S. This can be interpreted as a systemically proportion of other CSN pathology leading to seizures. On the other hand, it might also be a hint that seizures may be part of MS, as there is no systematic difference in alternative causes.

Limitations

Since our research has been carried out retrospectively and is based on patient documentation, in some cases the information collected was different, incomplete or in some cases missing altogether. For example, the type of epileptic seizures was rarely documented, which is why we dispensed with the evaluation completely. Additionally, the retrospective design and the inclusion of patients treated at specialized tertiary referral centers might be a source of a selection bias. Despite these limitations, this population-based approach for the first time ever gives a rather detailed overview about MS patients with epilepsy.

Conclusion

Seizures in patients with MS are more frequent than in general population, although common assumptions on prevalence rates might be overestimated. Our real-life data on MS patients with epileptic seizures show that competing risk factors can be found in up to 50% of the patients and are comparable to other patients with structural epilepsy. However, the decision whether to start ASD treatment or not is largely dependent on the estimation of the risk of seizure recurrence. Therefore, to prove the association between seizures and MS and to exclude other etiologies as underlying causes, it is important to have detailed information about competing risk factors and to perform a targeted diagnostic including EEG and MRI.

Author contributions UKZ and MG contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by FN. The first draft of the manuscript was written by FN and all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This research received no specific Grant from any funding agency.

Compliance with ethical standards

Conflicts of Interest F.N. declares no financial or other conflicts of interest. F.v.P. obtained honoraria for speaking engagements from Desitin, Eisai, UCB, BIAL and GW Pharma and was part of speakers' bureau of Desitin, Eisai, UCB, BIAL and GW Pharma. Z.I.W. declares no financial or other conflicts of interest. M.S. declares no financial or other conflicts of interest. U.K.Z. received honoraria and travel reimbursements for attending meetings from Alexion, Almirall, Bayer Health Care, Celgene, Sanofi Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche, TEVA. His research is funded by German Ministry for Education and Research (BMBF), German Ministry for Economy (BMWi), Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) and European Union (EU). M.G. received honoraria and travel reimbursements for attending meetings from Biogen, Celgene, Merck Serono, Novartis, Roche, Sa-

noti Genzyme, TEVA. His research is funded by German Ministry for Education and Research (BMBF), Merck Serono and Novartis.

Ethics approval The data collection for this study was approved by the local ethics committee of the University Medicine Greifswald (BB022/19).

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Kinnunen E, Wikström J (1986) Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia* 27:729–733
- Burman J, Zelano J (2017) Epilepsy in multiple sclerosis: a nationwide population-based register study. *Neurology* 89:2462–2468
- Allen AN, Seminog OO, Goldacre MJ (2013) Association between multiple sclerosis and epilepsy: large population-based record-linkage studies. *BMC Neurol* 13:189
- Marrie RA, Reider N, Cohen J et al (2015) A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler* 21:342–349
- Olafsson E, Benedikt J, Hauser WA (1999) Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland. *Epilepsia* 40:745–747
- Catenoix H, Marignier R, Rittler C et al (2011) Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult Scler* 17:96–102
- Spatt J, Chaix R, Mamoli B (2001) Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol* 248:2–9
- Kinnunen E (1984) Multiple sclerosis in Finland: evidence of increasing frequency and uneven geographic distribution. *Neurology* 34:457–461
- Calabrese M, Castellaro M, Bertoldo A et al (2017) Epilepsy in multiple sclerosis: the role of temporal lobe damage. *Mult Scler* 23:473–482
- Calabrese M, Grossi P, Favaretto A et al (2012) Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:49–54
- Calabrese M, de Stefano N, Atzori M et al (2008) Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol* 255:581–586
- Syvrtsen M, Nakken KO, Edland A et al (2015) Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county—a population based study. *Epilepsia* 56:699–706
- Vezzani A, Aronica E, Mazarati A et al (2013) Epilepsy and brain inflammation. *Exp Neurol* 244:11–21
- Olafsson E, Ludvigsson P, Gudmundsson G et al (2005) Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: a prospective study. *Lancet Neurol* 4:627–634
- Sanai SA, Saini V, Benedict RH et al (2016) Aging and multiple sclerosis. *Mult Scler* 22:717–725
- Langenbruch L, Krämer J, Güler S et al (2019) Seizures and epilepsy in multiple sclerosis: epidemiology and prognosis in a large tertiary referral center. *J Neurol* 266:1789–1795
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al (2014) ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 55:475–482
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla Z et al (2017) ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 58:512–521
- Dericioğlu N, Saygi S, Çiğir A (1999) The value of provocation methods in patients suspected of having non-epileptic seizures. *Seizure* 8:152–156
- Xu Y, Nguyen D, Mohamed A et al (2016) Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: a systematic review of observational studies. *Seizure* 41:167–174
- World Health Organization (2004) ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems. 10th revision, 2nd ed.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al (2011) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69:292–302
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F et al (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 17:162–173
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S et al (2017) Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 88:296–303
- Benjaminson E, Myhr K-M, Alstadhaug KB (2017) The prevalence and characteristics of epilepsy in patients with multiple sclerosis in Nordland county, Norway. *Seizure* 52:131–135
- Gasparini S, Ferlazzo E, Ascoli M et al (2017) Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 38:399–406
- Rommer PS, Eichstadt K, Ellenberger D et al (2019) Symptomatology and symptomatic treatment in multiple sclerosis: results from a nationwide MS registry. *Mult Scler* 25:1641–1652
- Filippi M, Preziosa P, Banwell BL et al (2019) Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* 142:1858–1875
- Poser CM, Brinar VV (2003) Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy Behav* 4:6–12
- Sokic DV, Stojkovic N, Drolovic J et al (2001) Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 42:72–79
- Nye BL, Thadani VM (2015) Migraine and epilepsy: review of the literature. *Headache* 55:359–380
- Adelöw C, Andell E, Amark P et al (2009) Newly diagnosed single unprovoked seizures and epilepsy in Stockholm, Sweden: first report from the Stockholm Incidence Registry of Epilepsy (SIRE). *Epilepsia* 50:1094–1101