

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einteilung und Verlauf neu aufgetretener epileptischer  
Anfälle und Epilepsien

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Matthias von Bornstädt

aus Wernigerode

Datum der Promotion: 23.06.2019

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in

von Bornstädt M, Holtkamp M, Kowski A, Weissinger F. Allocation of new onset epileptic seizures and epilepsies based on semiology and additional investigations. Sonderheft Dreiländertagung 2013: 42.

(Abstrakt zu einem Vortrag auf der 8. Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Interlaken, 08. bis 11. 05. 2013)

Kowski A, von Bornstädt M, Weissinger F, Holtkamp M. Predictors for mortality after first epileptic seizure. Z Epileptol 2016; 29 [Suppl1]: 35.

(Abstrakt zu einem Poster für die 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie, Jena, 02. bis 05. 03. 2016)

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>9</b>
<b>Abstrakt .....</b>	<b>10</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1 Einführung .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2 Ebenen der epileptologischen Klassifikation .....</b>	<b>16</b>
1.2.1 Epileptischer Anfall .....	17
1.2.2 Epilepsie .....	18
1.2.3 Epilepsiesyndrom .....	19
1.2.4 Weitere Klassifikationsmöglichkeiten .....	20
1.2.5 Ableitung einer Einteilung für diese Arbeit .....	20
<b>1.3 Bedeutung von Anamnese und Untersuchungen für die Diagnose .....</b>	<b>22</b>
1.3.1 Bedeutung der Anamnese .....	22
1.3.2 Bedeutung weiterführender Untersuchungen .....	25
<b>1.4 Antikonvulsive Behandlung .....</b>	<b>29</b>
<b>1.5 Prognose neu aufgetretener epileptischer Anfälle .....</b>	<b>30</b>
1.5.1 Risiko für Rezidivanfälle .....	30
1.5.2 Mortalität .....	32
1.5.3 Psychosoziale Prognose .....	33
<b>1.6 Zielsetzung dieser Arbeit .....</b>	<b>35</b>
<b>1.7 Hypothesen und Fragestellungen .....</b>	<b>36</b>
<b>2. Methoden .....</b>	<b>38</b>
<b>2.1 Studiensynopsis .....</b>	<b>38</b>
<b>2.2 Datenbankanalyse .....</b>	<b>39</b>
2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	39
2.2.2 Erhobene Daten .....	39
2.2.3 Bewertung der erhobenen Daten .....	42

2.2.3.1 Bewertung der Anamnese und Klassifizierung der Anfälle.....	42
2.2.3.2 Bewertung der diagnostischen Untersuchungen.....	42
2.2.3.3 Zuordnung zu den syndromatischen Gruppen .....	43
2.2.3.4 Antikonvulsive Therapie bei Entlassung .....	43
<b>2.3 Befragung zum weiteren Verlauf .....</b>	<b>44</b>
<b>2.4 Statistik.....</b>	<b>47</b>
<b>2.5 Ethikvotum .....</b>	<b>48</b>
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>49</b>
<b>3.1 Neu aufgetretene Anfälle und stationärer Aufenthalt.....</b>	<b>49</b>
3.1.1 Einschluss .....	49
3.1.2 Demografie.....	49
3.1.3 Anfallssemiologie .....	50
3.1.4 Anfallsdiagnose .....	52
3.1.5 Diagnostik.....	53
3.1.5.1 EEG .....	54
3.1.5.2 Bildgebung – Durchführung und Befunde .....	56
3.1.5.3 CK-Wertbestimmung.....	59
3.1.6 Zuordnung zu den syndromatischen Gruppen .....	59
3.1.7 Behandlung bei Entlassung.....	60
<b>3.2 Verlauf nach stationärer Entlassung .....</b>	<b>64</b>
3.2.1 Rücklauf .....	64
3.2.2 Mortalität.....	65
3.2.3 Demografie der Antwortenden.....	69
3.2.4 Antwortende in den syndromatischen Gruppen.....	69
3.2.5 Auswertung des Fragebogens.....	70
3.2.5.1 Rezidivanfälle.....	70
3.2.5.2 Behandlung im Verlauf.....	71
3.2.5.3 Soziale und berufliche Auswirkungen der Anfälle .....	75
3.2.5.4 Autofahren .....	75
3.2.5.5 Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität .....	77
3.2.5.6 Subjektive Bewertung der Anfälle .....	80
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>82</b>
<b>4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse .....</b>	<b>82</b>
<b>4.2 Diskussion der Ergebnisse.....</b>	<b>84</b>

4.2.1 Demografie.....	84
4.2.2 Anfallsdiagnose .....	85
4.2.2.1 Bedeutung der Anamnese .....	85
4.2.2.2 Anfallsklassifikation.....	86
4.2.2.3 Weiterführende Untersuchungen .....	88
4.2.2.4 Syndromatische Klassifikation .....	91
4.2.2.5 Behandlung bei Entlassung .....	94
4.2.2.6 Rückmeldung zum Verlaufszeitpunkt.....	95
4.2.2.7 Mortalität .....	96
4.2.2.8 Rezidivanfälle.....	98
4.2.2.9 Behandlung im Verlauf.....	100
4.2.2.10 Psychosoziale Prognose.....	102
<b>4.3 Limitationen und Stärken.....</b>	<b>106</b>
<b>4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick.....</b>	<b>108</b>
<b>5. Zusammenfassung.....</b>	<b>110</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>112</b>
<b>Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>123</b>
<b>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....</b>	<b>124</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>125</b>
<b>Publikationen .....</b>	<b>126</b>
<b>Danksagung.....</b>	<b>127</b>
<b>Anhang.....</b>	<b>128</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
al.	alii
BEST	Berliner Epilepsie-Studie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAROLE	Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Epilepsie
cCT	kraniales Computertomogramm
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
cMRT	kraniales Magnetresonanztomogramm
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
dl	Deziliter
ebd.	ebenda
EEG	Elektroenzephalogramm
etc.	et cetera
Exp(B)	Odds ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ILAE	International League against Epilepsy
l	Liter
LAEP	Liverpool Adverse Events Profile
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomogramm
NGPSE	National General Practice Study of Epilepsy
n.s.	nicht signifikant
OR	Odds ratio
resp.	respectively
s.	siehe
SD	Standard deviation (= Standardabweichung)

sek.	sekundär
Tab.	Tabelle
U	Unit
u.a.	unter anderem
US	United States
usw.	und so weiter
VAS	visuelle Analogskala
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erster Anfall im zeitlichen Kontext .....	S.15
Abbildung 2: Einteilung auf der Anfalls- und der syndromatischen Ebene. ....	S.22
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Studie .....	S.38
Abbildung 4: Familienstand bei stationärem Aufenthalt.....	S.50
Abbildung 5: Prokonvulsive Faktoren .....	S.52
Abbildung 6: Anfallsklassifikation .....	S.53
Abbildung 7: Durchführung von EEG-Diagnostik.....	S.54
Abbildung 8: Pathologische Befunde im Routine-EEG.....	S.55
Abbildung 9: Pathologische Befunde im Schlafentzugs-EEG.....	S.55
Abbildung 10: Durchführung von bildgebender Diagnostik.....	S.57
Abbildung 11: Ätiologie der Anfälle.....	S.58
Abbildung 12: Unterteilung der Neoplasien .....	S.58
Abbildung 13: Zuordnung zu den syndromatischen Gruppen .....	S.60
Abbildung 14: Behandlungsempfehlung bei Entlassung .....	S.60
Abbildung 15: Entlassmedikation .....	S.61
Abbildung 16: Medikamente bei isoliertem unprovziertem Anfall .....	S.62
Abbildung 17: Medikamente bei fokaler Epilepsie .....	S.62
Abbildung 18: Medikamente bei unklassifizierter Epilepsie .....	S.62
Abbildung 19: Medikamente bei unsicherer Diagnose .....	S.63
Abbildung 20: Rückmeldung zum Verlaufszeitpunkt .....	S.64
Abbildung 21: Antwortende in den syndromatischen Gruppen.....	S.69
Abbildung 22: Rezidivanfälle in den syndromatischen Gruppen.....	S.70
Abbildung 23: Behandlung zum Verlaufszeitpunkt .....	S.71
Abbildung 24: Antikonvulsive Medikation zum Verlaufszeitpunkt .....	S.73
Abbildung 25: Medikamente zum Verlaufszeitpunkt bei fokaler Epilepsie .....	S.74
Abbildung 26: Aktives Autofahren zum Verlaufszeitpunkt .....	S.76
Abbildung 27: LAEP-Summe.....	S.78
Abbildung 28: Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität.....	S.78

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zungenbiss, Enuresis, Enkopresis.....	S.51
Tabelle 2: Pathologische Befunde in der Bildgebung .....	S.57
Tabelle 3: Vergleich Patienten mit und ohne Rückmeldung .....	S.65
Tabelle 4: Vergleich verstorbene und überlebende Patienten .....	S.66
Tabelle 5: Unabhängige Prädiktoren für Versterben .....	S.68
Tabelle 6: Familienstand im Verlauf .....	S.75
Tabelle 7: Unterschiede bei LAEP-Summenwert, Gesundheitszustand, Lebensqualität .....	S.79

## Abstrakt

**Einleitung:** Neu aufgetretene epileptische Anfälle und Epilepsien werfen verschiedene Fragen auf, denen bisher nur unzureichend nachgegangen wurde. Diese Arbeit sollte mittels retrospektiver Analyse untersuchen, welchen Beitrag Anamnese und weiterführende Untersuchungen für die klassifikatorische Zuordnung erster Anfälle haben, ferner sollten Prädiktoren für den Verlauf ermittelt werden.

**Methodik:** Die zentrale Patienten-Datenbank der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde nach erwachsenen Patienten mit erstmals aufgetretenen epileptischen Anfällen durchsucht, die zwischen 2008 und 2010 in die Klinik für Neurologie stationär aufgenommen worden waren. Von diesen Patienten wurden Informationen zur Anamnese, zu Untersuchungsbefunden sowie zur Behandlung gesammelt und bezüglich ihres Beitrags zur Klassifikation (Anfallsdiagnose, Anfallsklassifikation und syndromatische Zuordnung) ausgewertet. Allen Patienten wurde 2,75 bis 5,75 Jahre nach stationärem Aufenthalt ein Bogen mit Fragen zum Verlauf zugesandt, und es wurden Zusammenhänge zwischen den Daten vom initialen stationären Aufenthalt und zum Verlaufszeitpunkt untersucht.

**Ergebnisse:** 295 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien. Bei der großen Mehrheit (91,9 %) war die sichere Diagnose eines epileptischen Anfalls allein anhand der Anamnese möglich. Das EEG war zu 25,7 % und die Bildgebung (CT, MRT) zu 51,9 % hilfreich für die syndromatische Zuordnung. Letztere ergab: 12,5 % (n=37) akut-symptomatischer Anfall, 21 % (n=62) isolierter unprovoked Anfall, 53,2 % (n=157) fokale Epilepsie, 1,7 % (n=5) generalisierte Epilepsie, 2 % (n=6) unklassifizierte Epilepsie und 9,5 % (n=28) unsichere Diagnose. Patienten mit Epilepsie wurden bei Entlassung häufiger mit einem Antikonvulsivum behandelt als Patienten mit lediglich Anfällen ( $p < 0,001$ ). Zum Verlaufszeitpunkt waren 22,7 % der Patienten verstorben. Das Alter bei Erstmanifestation der Anfälle und pathologische Bildgebungsbefunde erwiesen sich als unabhängige Prädiktoren für Versterben ( $p = 0,004$  bzw.  $p = 0,003$ ). Die Mehrheit der Antwortenden berichtete von keinen Rezidivanfällen und keinen beruflichen oder sozialen Auswirkungen des ersten Anfalls. Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand wurden als eher gut bewertet. Es zeigten sich keine

Zusammenhänge zwischen den Daten vom stationären Aufenthalt und zum Verlaufszeitpunkt. Zum Verlaufszeitpunkt behandelte Patienten bewerteten ihren allgemeinen Gesundheitszustand schlechter ( $p=0,004$ ) und hatten einen höheren Punktwert in einem standardisierten Fragebogen zu unerwünschten Wirkungen von Antikonvulsiva ( $p=0,003$ ).

**Schlussfolgerung:** Die sichere Diagnose eines epileptischen Anfalls ist in der Regel allein anhand der Anamnese möglich. EEG und Bildgebung liefern wertvolle Beiträge zur syndromatischen Klassifikation. Patienten mit höherem Alter und pathologischen Bildgebungsbefunden haben ein erhöhtes Risiko, vorzeitig zu versterben und sollten ggf. eine intensivierete Betreuung erhalten. Jenseits dessen ist die Prognose neu aufgetretener epileptischer Anfälle gut, mögliche Prädiktoren für den Verlauf sollten weiter untersucht werden.

## Abstract

**Introduction:** New-onset epileptic seizures and epilepsies raise various questions which have been insufficiently researched so far. This study aimed to explore retrospectively, how much detailed history taking and additional investigations contribute to seizure diagnosis and syndromatic allocation, as well as to identify predictors for the prognosis of new-onset epileptic seizures and epilepsies.

**Methods:** The central database of the Charité – University Hospital Berlin was searched for adult patients with new-onset epileptic seizures admitted to the Department of Neurology between 2008 and 2010. For each patient, information on history, additional investigations and treatment was collected and its contribution to the epileptologic classification (seizure diagnosis, seizure classification and syndromatic allocation) was evaluated. All patients were sent a questionnaire 2.75 to 5.75 years after their hospital stay and associations between data from the hospital stay and from follow-up were explored.

**Results:** 295 Patients fulfilled the inclusion criteria. In the vast majority of patients (91.9 %), an epileptic seizure could solely be diagnosed on base of the patient's history. EEG was helpful for syndromatic allocation in 25.7 % and neuroimaging (CT, MRI) in 51.9 %. Patients were allocated as follows: 12.5 % (n=37) acute-symptomatic seizure, 21 % (n=62) isolated unprovoked seizure, 53.2 % (n=157) focal epilepsy, 1.7 % (n=5) generalized epilepsy, 2 % (n=6) unclassified epilepsy and 9.5 % (n=28) unsure diagnosis. At discharge, patients with epilepsy were treated with an anticonvulsant drug more frequently than patients who had only seizures ( $p < 0.001$ ). At follow-up, 22.7 % (n=67) of the patients had died. Age at first seizure and pathological neuroimaging were independent predictors for mortality ( $p = 0.004$  and  $p = 0.003$ , resp.). The majority of patients who answered the questionnaire did not report seizure relapse or consequences in their professional and private life. Quality of life and general health state were rated as rather good. No associations were found between findings from the initial hospital stay and from follow-up. Patients treated at follow-up rated their general health state worse ( $p = 0.004$ ) und had a higher score in a questionnaire on adverse effects of anticonvulsant drugs ( $p = 0.003$ ).

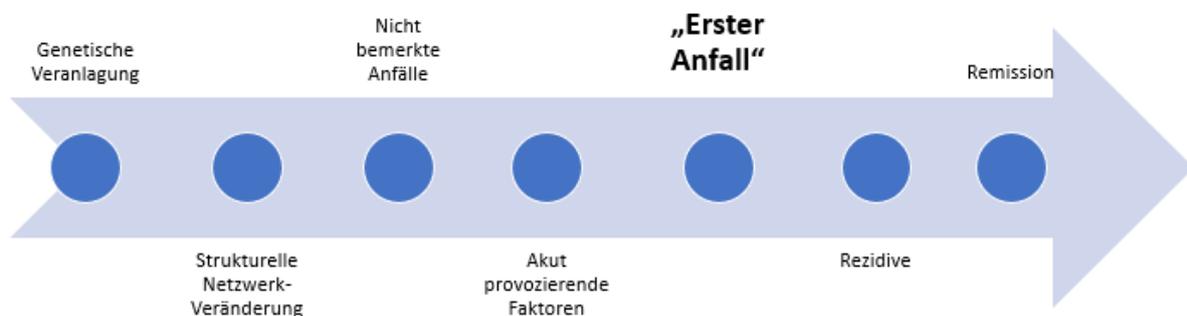
**Conclusion:** The certain diagnosis of an epileptic seizure can usually be made solely using information from patients' history. EEG and neuroimaging contribute importantly to the syndromatic classification. Elderly patients and those with pathologic neuroimaging have a higher mortality risk and should receive intensified medical surveillance. For the survivors, prognosis of new-onset epileptic seizures is favorable; possible predictors for long-term outcome need further research.

## 1. Einleitung

### 1.1 Einführung

Epileptische Anfälle und Epilepsien sind häufig, schätzungsweise jeder zehnte Mensch erleidet im Verlauf seines Lebens einen epileptischen Anfall (Gavvala und Schuele 2016), und die Prävalenz einer Epilepsie beträgt über alle Altersgruppen hinweg 0,7 % (Hirtz et al. 2007). Auch heute noch bedeutet die neu gestellte Diagnose Epilepsie für viele Betroffene eine psychologische Belastung (Xu et al. 2017, Lee et al. 2016). Der erste Anfall wird im Vergleich zur Diagnose einer Epilepsie von Betroffenen und Angehörigen sogar als noch belastender und einschneidender empfunden (Aydemir et al. 2009). Hinzu kommen praktische Konsequenzen wie die Frage nach der optimalen Behandlung, eine Anpassung des Lebensstils, die fehlende Fahreignung für Kraftfahrzeuge, berufliche Einschränkungen und etliches mehr. Die richtige Diagnose, Beratung und Behandlung der Patienten ist für die behandelnden Ärzte eine vielgestaltige und herausfordernde Aufgabe; vieles hängt von der individuellen Prognose ab (Pohlmann-Eden und Burno 2017). Gerade zu Beginn der Erkrankung bestehen jedoch oft Schwierigkeiten, die Anfälle richtig zu diagnostizieren und eine Aussage zu ihrer Prognose zu machen, wie Berg und Shinnar in einer Übersichtsarbeit von 1991 anhand der großen Spannweite des Rezidivrisikos eines ersten unprovokierten Anfalls (23 % bis 71 %) aufzeigen. Die Unterschiede in den Studienergebnissen gehen auf die verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien und auf die voneinander abweichenden Methoden zurück (Berg und Shinnar 1991). Auch bezüglich der Definition und der Einteilung epileptischer Anfälle und Epilepsien herrschte lange Zeit eine unübersichtliche Fülle von Ansätzen. Die im Jahr 2014 veröffentlichte neue Epilepsiedefinition (Fisher et al. 2014) und die Neuklassifikation von epileptischen Anfällen und Epilepsien durch die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE, für International League Against Epilepsy) aus dem Jahr 2017 soll die Einteilung für den klinischen Alltag vereinheitlichen und die Kommunikation erleichtern – für viele Anwender ist die neue Klassifikation jedoch im klinischen Alltag noch ungewohnt (Scheffer et al. 2017, Fisher et al. 2017). Die zunehmende Nutzung von anamnestischen Hilfsmitteln wie Handyvideo-Aufzeichnungen und neueren

diagnostischen Verfahren wie MRT und bestimmten Laboruntersuchungen können hilfreiche Informationen liefern, ihr Beitrag ist jedoch nicht ausreichend geklärt (Kunze und Reuber 2017). All dies trägt im klinischen Alltag häufig zu einer Verunsicherung im Umgang mit neu aufgetretenen Anfällen und Epilepsien bei. Trotz oder gerade wegen dieser Unsicherheiten wird dem Thema „erster Anfall“ bzw. einer systematischen Evaluation neu aufgetretener Anfälle seit einigen Jahren verstärkte Aufmerksamkeit gewidmet. Eine Übersichtsarbeit von Kunze und Reuber von 2017 benennt die Fragestellungen, die beim Auftreten eines ersten Anfalls von Bedeutung sind: Ist der Anfall tatsächlich epileptischer Genese? Haben vor dem vermeintlich ersten bereits andere, nicht bemerkte oder nicht dokumentierte Anfälle stattgefunden? Welchen Beitrag leisten Anamnese und diagnostische Verfahren zur Anfallsdiagnose und zur Antwort auf die Frage, ob es sich um ein einmaliges Ereignis oder den Beginn einer chronischen Erkrankung, also bereits um eine Epilepsie, handelt? Die Zeitschrift *Seizure* widmete der Evaluation des ersten epileptischen Anfalls 2017 einen umfangreichen Schwerpunkt mit über 10 Beiträgen. In einem dieser Beiträge beschrieben Pohlmann-Eden und Burneo (2017) die neu aufgetretenen Anfälle weniger als losgelöste Ereignisse, sondern vielmehr als besonders markante Ereignisse im Rahmen komplexerer neurobiologischer Veränderungen, die teils schon vor dem ersten Anfall begonnen haben und im ersten Anfall lediglich klinisch gipfeln. Ausgehend von dieser umfassenderen Betrachtungsweise lässt sich der „erste Anfall“ eingebettet in ein Kontinuum neurobiologischer Veränderungsprozesse darstellen:



**Abb. 1: Erster Anfall im zeitlichen Kontext.** (Abbildung neu entwickelt nach Pohlmann-Eden und Burneo 2017.)

Nicht jeder Schritt muss bei jedem Patienten erfüllt sein. Strukturelle Netzwerkveränderung: z.B. nach Schlaganfall. Akut provozierende Faktoren: z.B. Alkoholentzug oder Elektrolytverschiebungen wie Hyponatriämie.

Wie die Abbildung verdeutlicht, gehen dem „ersten“ (dokumentierten) Anfall oft subtilere Veränderungen und Ereignisse voraus, die auch Einfluss auf den weiteren Verlauf der Erkrankung haben können (Kunze und Reuber 2017, Pohlmann-Eden und Burneo 2017). Welche dieser Faktoren sich beim Neuauftreten der Anfälle evaluieren lassen und welchen Einfluss sie auf den weiteren Verlauf der Erkrankung haben, sind Fragestellungen der Berliner Epilepsie-Studie (BEST), eines großen prospektiven Registers des Epilepsie-Zentrums Berlin-Brandenburg. Im Rahmen der BEST werden seit Anfang 2018 über drei Jahre von 600 Patienten mit neu aufgetretenen Anfällen Informationen zur Anfallssemiologie, den Ergebnissen weiterführender Untersuchungen (EEG, MRT, Laboruntersuchung, Neuropsychologie) und begleitender Faktoren wie Komorbiditäten und psychosozialen Aspekten erhoben sowie ihr Einfluss auf die Prognose, vor allem bezüglich Rezidivrisiko und Mortalität, untersucht (Holtkamp 2017). Die vorliegende Arbeit diente als Pilotprojekt für die BEST. Ihr Ziel war es, retrospektiv die Einteilung neu aufgetretener Anfälle und Epilepsien, den Beitrag von Anamnese und Diagnostik sowie Prädiktoren für den Verlauf zu untersuchen.

## **1.2 Ebenen der epileptologischen Klassifikation**

Bei Patienten mit Anfällen, die epileptischer Genese sein könnten, empfiehlt die ILAE in einem Positionspapier von 2017 ein Vorgehen in vier Schritten, um das Krankheitsgeschehen systematisch auf allen Ebenen zu erfassen (Scheffer et al. 2017):

- (1) Sicherung der Diagnose epileptischer Anfall (in Abgrenzung zu anderen Anfällen nicht-epileptischer Genese, die einem epileptischen Anfall ähneln können, z.B. Synkopen, dissoziative Anfälle, non-REM Parasomnien)
- (2) Klassifizierung des Anfallstyps
- (3) Klassifizierung des Epilepsietyps
- (4) Diagnose eines bestimmten Epilepsiesyndroms.

Auf all diesen Ebenen spielen neben Anamnese und klinischer Untersuchung auch Ergebnisse weiterführender Untersuchungen (wie EEG und bildgebenden Verfahren) eine wichtige Rolle. Sollten bestimmte Informationen / Untersuchungen nicht verfügbar sein, kann der Zuordnungsprozess auf jeder Stufe enden, sodass

beispielsweise zwar ein Anfallstyp, aber kein Epilepsietyp diagnostiziert wird (Fisher et al. 2017).

### **1.2.1 Epileptischer Anfall**

Ein epileptischer Anfall ist nach ILAE-Definition das „vorübergehende Auftreten von Anzeichen und/oder Symptomen, die durch eine abnormal exzessive oder synchronisierte neuronale Aktivität im Gehirn bedingt ist“ (Fisher et al. 2005 und unverändert übernommen in der aktuellen offiziellen Epilepsiedefinition von 2014, Fisher et al. 2014) – in Abgrenzung zu einer Epilepsie, die erst dann vorliegt, wenn das Gehirn dauerhaft zur Entwicklung epileptischer Anfälle neigt (ebd.). Die Unterscheidung dieser beiden Begrifflichkeiten ist ein relativ junges Phänomen. Bis über die Mitte des letzten Jahrhunderts hinaus wurde nur selten zwischen Anfalls- und Epilepsieklassifikation unterschieden, was sich erst mit der am Ende der 1960er Jahre entwickelten ersten allgemein angewandten Anfallsklassifikation von Gastaut änderte (Falco-Walter et al. 2018). In den folgenden Jahren nahm die Verbreitung von EEG-Untersuchungen zu, was dazu führte, dass elektroenzephalografische Kriterien Eingang in die von der ILAE vorgeschlagene Anfallsklassifikation von 1981 fanden (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981).

Die ILAE-Klassifikation von 1981 unterschied fokale (im Englischen seinerzeit „partial“) und generalisierte Anfälle. Bei fokalen Anfällen deuten die klinischen und elektroenzephalografischen Untersuchungen auf einen Anfallsbeginn in einer Hemisphäre hin, wohingegen bei generalisierten Anfällen von Beginn an beide Hemisphären beteiligt sind. Als Sonderfall werden sekundär generalisierte Anfälle genannt, die als fokale Anfälle beginnen, die Anfallsaktivität im Verlauf jedoch beide Hemisphären erfasst (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981). Außerdem unterscheidet die ILAE-Klassifikation von 1981 einfach-fokale und komplex-fokale Anfälle: Während bei ersteren das Bewusstsein erhalten bleibt, tritt bei letzteren eine Bewusstseinsstörung auf (ebd.).

Die Anfallsklassifikation wurde in den folgenden Jahren kontinuierlich weiterentwickelt. So wurde vorgeschlagen, im Englischen den Begriff „partial“ durch den intuitiv verständlicheren Begriff „focal“ zu ersetzen, was für die deutsche

Bezeichnung allerdings keine Neuerung brachte, da hier schon immer mit dem Begriff „fokal“ operiert wurde. Ebenfalls zum Zweck einer verbesserten Verständlichkeit sollte nicht länger von „einfach-fokalen“ und „komplex-fokalen“ Anfällen die Rede sein. Stattdessen sollten fokale Anfälle in „aware seizures“ und „impaired awareness seizures“ unterschieden werden (Falco-Walter et al. 2018). Eine deutsche Entsprechung für diese Begriffe zu finden, ist schwierig, da der Begriff „awareness“ nicht eindeutig mit „Bewusstsein“ übersetzt werden kann; die Suche nach einem begrifflichen Konsens im Deutschen ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

Des Weiteren wurde der Begriff „sekundär generalisierter Anfall“ aufgegeben. Um den Begriff „generalisiert“ nur primär generalisierten Anfällen vorzubehalten, wurde als Ersatz für den Begriff „sekundär generalisierter Anfall“ der Begriff „fokaler Anfall mit Übergang zu bilateral tonisch-klonischem Anfall“ eingeführt (Falco-Walter et al. 2018).

2017 wurden die im Lauf der vorausgehenden Jahre entwickelten Vorschläge zur Überarbeitung der Anfallsklassifikation in ein offizielles Positionspapier der ILAE aufgenommen (Fisher et al. 2017).

## **1.2.2 Epilepsie**

Wie erwähnt, ist unter einer Epilepsie die andauernde Neigung des Gehirns, epileptische Anfälle zu entwickeln, zu verstehen (Fisher et al. 2005 und unverändert übernommen in der aktuellen offiziellen Epilepsiedefinition von 2014, Fisher et al. 2014). Die Ansichten darüber, welche Kriterien für die Diagnose einer Epilepsie anzulegen sind, haben sich seit Beginn der 1990er Jahre gewandelt: Während Hauser et al. 1991 noch mindestens zwei unprovizierte Anfälle im Abstand von mehr als 24 Stunden fordern, schlagen Fisher et al. 2005 vor, unter bestimmten Voraussetzungen bereits nach nur *einem* Anfall von Epilepsie zu sprechen. Zu dieser Verschiebung trug eine differenziertere Betrachtung der Prognose nach einem einzelnen Anfall bei. Eine Übersichtsarbeit von 1991 gibt für das Rezidivrisiko nach einem einzelnen unprovizierten Anfall eine Spanne von 40 bis 52 % an (Berg und Shinnar 1991). Es zeigte sich jedoch, dass dieses Risiko höher ausfallen kann, wenn dem Anfall eine Hirnschädigung vorausgeht, zum Beispiel durch einen Schlaganfall, wodurch das Risiko für weitere Anfälle auf eine Ebene mit dem Risiko nach zwei

epileptischen Anfällen steigt (Hesdorfer et al. 2009). Dies führte 2014 zu einer neuen offiziellen Epilepsiedefinition der ILAE. Nach dieser neuen Definition kann eine Epilepsie diagnostiziert werden, wenn entweder mindestens zwei unprovizierte Anfälle im zeitlichen Abstand von mehr als 24 Stunden aufgetreten sind oder wenn sich zwar nur *ein* unprovocierter Anfall ereignet hat, die Wahrscheinlichkeit für weitere Anfälle jedoch vergleichbar mit derjenigen nach zwei unprovocierten Anfällen gesehen wird; als Grenze wird ein Rezidivrisiko von mindestens 60 % in den ersten 10 Jahren nach dem ersten Anfall genannt (Fisher et al. 2014). Ein dritter Weg zur Epilepsiediagnose führt über die Diagnose eines Epilepsiesyndroms (ebd.), dazu im folgenden Abschnitt mehr.

Die ILAE veröffentlichte 1989 einen Vorschlag zur Klassifizierung der Epilepsien unter der Annahme, dass sich mit bestimmten Epilepsietypen auch bestimmte Prognosen, Komorbiditäten und Behandlungsoptionen verbinden, was es sinnvoll erscheinen lässt, den Epilepsietyp für jeden einzelnen Patienten zu bestimmen und hieraus einen individuellen Rahmen für seine Behandlung abzuleiten (Scheffer et al. 2017).

2017 legte die ILAE eine überarbeitete Version der Epilepsieklassifikation vor. Nach dieser aktuellen Version werden fokale, generalisierte, kombiniert fokale und generalisierte sowie ungeklärte Epilepsien unterschieden (Scheffer et al. 2017).

Um eine kombiniert fokale und generalisierte Epilepsie – eine neue Kategorie, die der Klassifikation erst 2017 hinzugefügt wurde – handelt es sich, wenn der Patient sowohl fokale als auch generalisierte Anfälle zeigt, wie es bei bestimmten Syndromen der Fall sein kann (Scheffer et al. 2017). Wenn die Kriterien für die Diagnose einer Epilepsie erfüllt sind, jedoch keine Zuordnung zu einem der drei genannten Epilepsietypen möglich ist, wird die Epilepsie als „ungeklärt“ klassifiziert (ebd.).

### **1.2.3 Epilepsiesyndrom**

Die letzte Ebene der Klassifikation sollte, wenn durchführbar, die Zuordnung zu einem spezifischen Epilepsiesyndrom (Scheffer et al. 2017). Hierunter ist eine charakteristische Konstellation von Anfallstypen, EEG- und Bildgebungsbefunden und weiterer Kriterien zu verstehen, wie zum Beispiel ein bestimmtes Erkrankungsalter oder ein an eine bestimmte Tageszeit gebundenes Auftreten der

Anfälle (Scheffer et al. 2017). Beispielhaft können hier die juvenile myoklonische Epilepsie und das Dravet-Syndrom genannt werden.

#### **1.2.4 Weitere Klassifikationsmöglichkeiten**

Neben der Klassifikation auf den Ebenen Anfall, Epilepsietyp und Epilepsiesyndrom sehen die aktuellen Vorschläge der ILAE auch weitere Möglichkeiten der Klassifikation vor. So kann ebenenübergreifend eine ätiologische Zuordnung (strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immunologisch, ungeklärt) oder eine Unterscheidung hinsichtlich des Ansprechens auf Medikamente erfolgen (Scheffer et al. 2017). Ebenso können der Anfallsbeschreibung „fokal“ oder „generalisiert“ weitere Anfallscharakteristika hinzugefügt werden, zum Beispiel besonders markante Funktionseinschränkungen, die im Rahmen der Anfälle auftreten (Fisher et al. 2017). Das Ziel der ILAE ist es insgesamt, mit den neuen Klassifikationsvorschlägen die Diversität epileptischer Anfälle abzubilden und gleichzeitig eine möglichst große kommunikative Klarheit zu gewährleisten (Fisher et al. 2017, Scheffer et al. 2017).

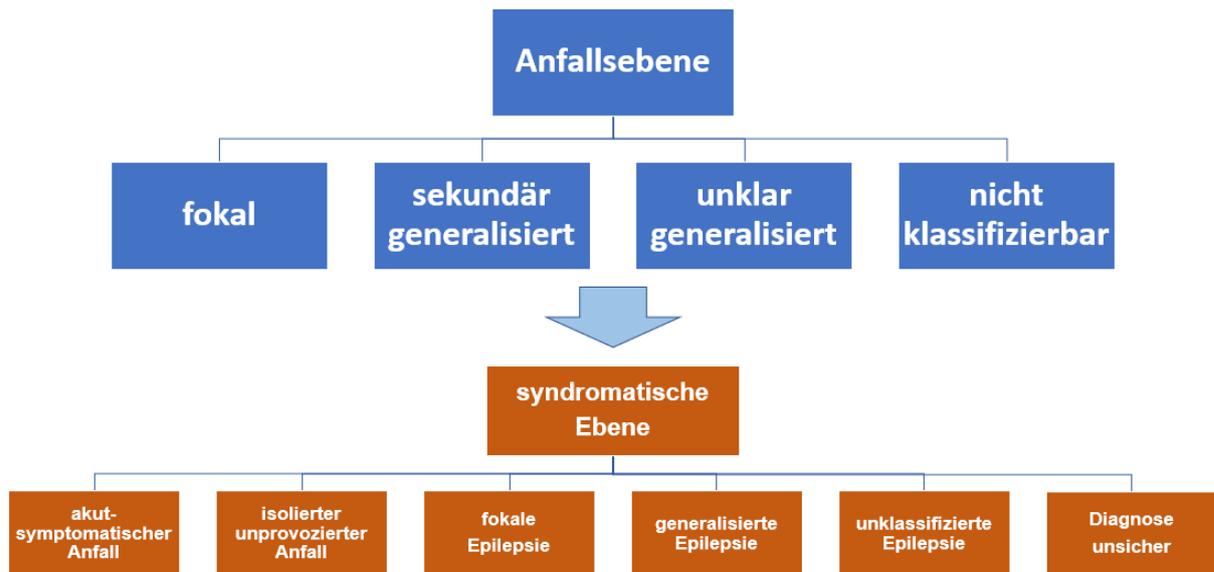
#### **1.2.5 Ableitung einer Einteilung für diese Arbeit**

Die 2017 von der ILAE vorgeschlagene neue Klassifikation stellt ein nützliches Hilfsmittel für den Umgang mit epileptischen Anfällen dar. Besonders sinnvoll ist die Eliminierung von intuitiv nur schwer verständlichen Begriffen wie z.B. „partial“ im Englischen. An einigen Punkten scheint jedoch auch eine abweichende Sichtweise möglich. So lassen sich Anfälle sicher sinnvoll nach ihrem Ursprung einteilen, wie die neue Klassifikation mit der Ersetzung des Begriffs „sekundär generalisiert“ durch „fokal mit Übergang zu bilateral tonisch-klonisch“ anregt (Falco-Walter et al. 2018). Diese Benennung legt den Fokus stärker als zuvor auf die Pathogenese der Anfälle. Die vorherige Unterteilung in „fokale Anfälle“ versus „generalisierte / sekundär generalisierte Anfälle“ dagegen rückte stärker die klinische Präsentation des Anfalls in den Vordergrund. Im klinischen Alltag, besonders in der frühen Phase der Patientenversorgung nach einem ersten epileptischen Anfall, spielt eine griffige Beschreibung des Anfalls womöglich eine größere Rolle als die genaue Beschreibung der Pathogenese – zumal wenn der Anfallsbeginn nicht beobachtet wurde und/oder noch keine weiterführenden Befunde vorliegen. In diesem Kontext

erscheint es fraglich, ob der (auch etwas sperrige) Begriff „fokaler Anfall mit Übergang zu bilateral tonisch-klonischem Anfall“ tatsächlich praktikabler ist als die vorherige Beschreibung „sekundär generalisiert“. Gleiches trifft auf eine retrospektive Arbeit wie die vorliegende zu, bei der viele Informationen nur lückenhaft erhebbar sind und die einen besonderen Schwerpunkt auf die Anamnese und damit ebenfalls auf die klinische Präsentation der Anfälle legt. Aus diesem Grund wurde sich entgegen der jüngsten Überarbeitung der Anfallsklassifikation bewusst für eine Einteilung entlang der *anamnestisch* erfassbaren Kriterien „fokal“ und „generalisiert“ entschieden. Da ein generalisierter Anfallsbeginn durch die Anamnese meist nicht zu belegen ist, wurde in Abgrenzung zu Anfällen, die beobachteterweise erst sekundär generalisierten, der Begriff „unklar generalisiert“ gewählt.

Ein zweiter Kritikpunkt an der neuen ILAE-Klassifikation betrifft ihre Ebenen-Einteilung. Auf der von Scheffer et al. 2017 vorgeschlagenen zweiten Ebene (nach der Anfallsebene) werden lediglich Epilepsien unterschieden. Dies vernachlässigt alle Patienten, die zwar einen epileptischen Anfall oder mehrere (akut-symptomatische) Anfälle hatten, bei denen jedoch die Kriterien für die Diagnose einer Epilepsie nicht erfüllt sind. Die ILAE schlägt vor, die Klassifikation in diesem Falle bereits auf der Anfallsebene enden zu lassen (Fisher et al. 2017). Bei der Diagnosestellung für einen einzelnen Patienten mag das noch praktikabel sein – bei Studien, die mehrere Patientengruppen über die Anfallsebenen hinaus vergleichen wollen, ist dieses Prozedere hingegen weniger hilfreich. In diesem Fall scheint die Etablierung einer Ebene, auf der sich Patienten mit Epilepsie und solche mit einem isolierten unprovokierten Anfall bzw. akut-symptomatischen Anfall vergleichen lassen, erforderlich. In zwei größeren prospektiven Studien, die Patienten mit neuen Anfällen über die Anfallsebene hinaus zuordneten, wurde die Ebene jenseits der Anfallsebene „Epilepsiesyndrom“ genannt (Loiseau et al. 1990, King et al. 1998). Bei King et al. (1998) fallen unter diesen Begriff fokale und generalisierte Epilepsien. Loiseau et al. (1990) subsumieren sogar auch isolierte unprovokierte Anfälle darunter. Bei Scheffer et al. (2017) hingegen ist der Begriff „Epilepsiesyndrom“ strikt für die dritte Ebene reserviert, also für spezifische Epilepsiesynrome, wie z.B. das West-Syndrom. Bei der Suche nach einer praktikablen Einteilung für diese Arbeit erschien es intuitiv naheliegend, die Ebene jenseits der Anfallsebene „syndromatisch“ zu nennen. Dies grenzt sie einerseits von der Ebene der einzelnen Anfälle ab und vermeidet andererseits den Begriff „*Epilepsiesyndrom*“, da es sich

z.B. bei einem isolierten unprovokierten Anfall (unauffälliges EEG und unauffälliges MRT) nicht um eine Epilepsie handelt. Im Zeitraum der Datenerhebung und -interpretation (2008 bis 2016) waren die Arbeiten an der neuen ILAE-Klassifikation noch nicht abgeschlossen, und es ist anzunehmen, dass sich mit fortschreitenden diagnostischen Möglichkeiten auch die epileptologischen Klassifikationen weiterentwickeln werden. Letztlich wurde dieser Arbeit die folgende Einteilung zugrunde gelegt:



**Abb. 2.: Einteilung auf der Anfalls- und der syndromatischen Ebene.**

„Diagnose unsicher“: ein epileptischer Anfall hat sicher stattgefunden, es ist aber auf der syndromatischen Ebene keine sichere Zuordnung zu einer der anderen fünf Gruppen möglich.

## 1.3 Bedeutung von Anamnese und Untersuchungen für die Diagnose

### 1.3.1 Bedeutung der Anamnese

Treten bei einem Patienten neue Anfälle auf, besteht zunächst die Herausforderung, die möglichen epileptischen Anfälle gegen eine Vielzahl nicht-epileptischer Differentialdiagnosen wie konvulsive Synkopen, psychogene nicht-epileptische Anfälle, Parasomnien, Bewegungsstörungen, transiente ischämische Attacken, Panikattacken, komplizierte Migräneanfälle etc. abzugrenzen, deren Symptome denen von epileptischen Anfällen ähneln können (Fisher et al. 2017, Rizvi et al. 2017).

Den ersten Schritt zur Differenzierung stellt die Anamnese dar. Sie kann wichtige Informationen liefern, die helfen, einen epileptischen Anfall von seinen Differentialdiagnosen zu unterscheiden (Nowacki und Jirsch 2017).

So sind beispielsweise bei einem psychogenen nicht-epileptischen Anfall die Augen meist geschlossen, während sie bei einem epileptischen Anfall geöffnet bleiben (Brigo et al. 2013). Auch das Auftreten eines lateralen Zungenbisses hat sich als verlässliches Unterscheidungsmerkmal erwiesen, das signifikant häufiger bei epileptischen als bei psychogenen nicht-epileptischen Anfällen auftritt (Brigo et al. 2012), wobei bei beiden Anzeichen (Augenöffnung, lateraler Zungenbiss) die Spezifität die Sensitivität für die Diagnose eines epileptischen Anfalls übersteigt (Brigo et al. 2012, 2013).

Tritt im Anschluss an einen epileptischen Anfall eine Phase der Desorientiertheit von mehr als 5 Minuten Dauer auf, lässt diese Angabe eine verlässliche Unterscheidung in Abgrenzung zu einer Synkope und anderen Differentialdiagnosen zu (Hofnaegels et al. 1991).

Zu weiteren möglichen Begleiterscheinungen von epileptischen Anfällen zählen z.B. Urin- und Stuhlinkontinenz (Nowak 1984). Brigo et al. (2013) zeigten jedoch, dass das Auftreten von Urininkontinenz keine Unterscheidung zwischen epileptischen Anfällen und Synkopen bzw. psychogenen nicht-epileptischen Anfällen erlaubt. Für den Aussagewert einer im Rahmen vermuteter epileptischer Anfälle aufgetretenen Stuhlinkontinenz fehlen bislang Daten bezüglich der diagnostischen Aussagekraft. Darüber hinaus unterscheidet sich die Art und Weise, wie Patienten mit epileptischen und psychogenen nicht-epileptischen Anfällen über die Ereignisse berichten – geschulte Neurologen können in vielen Fällen anhand einer linguistischen Analyse auf diesem Wege epileptische von psychogenen nicht-epileptischen Anfällen unterscheiden (Jenkins et al. 2016).

Welchen Wert aber hat die Anamnese insgesamt für die Anfallsdiagnose, und in welchem Verhältnis steht ihre Aussagekraft im Verhältnis zu Untersuchungen wie EEG, Bildgebung und Laboruntersuchungen? Anders gefragt: Ist die Diagnose eines epileptischen Anfalls primär eine anamnestische Diagnose oder ergibt sie sich erst aus der weiterführenden Diagnostik? Bislang sind nur wenige Studien dieser Frage nachgegangen. Reuber et al. (2016) ließen 386 Patienten mit Epilepsie, 371 Patienten mit Synkopen und 308 Patienten mit psychogenen nicht-epileptischen Anfällen einen Fragebogen ausfüllen, in dem die Patienten Angaben zu einer

Vielzahl von Anfallscharakteristika machen sollten, wie zum Beispiel, ob sie den Anfall bewusst erinnern, wie es ihnen nach dem Anfall erging etc. Anhand dieser Angaben konnten in 91 % der Fälle epileptische Anfälle korrekt gegen Synkopen abgegrenzt werden; für die richtige Zuordnung von epileptischen Anfällen gegen psychogene nicht-epileptische Anfälle war dieser Wert mit 77 % etwas niedriger (Reuber et al. 2016). Diese Zahlen deuten darauf hin, dass eine detaillierte Eigenanamnese hilfreich sein kann, wobei die Trennschärfe zwischen epileptischen und psychogenen Anfällen zu wünschen übrigließ, andere Differentialdiagnosen außer Acht gelassen wurden und die Fremdanamnese in der Studie keine Rolle spielte. Auch ging die Studie in keiner Weise der Frage nach, was weiterführende Untersuchungen beitragen könnten, um die übrig gebliebenen Unsicherheiten zu beseitigen. Eine britische Studie bezog derlei Untersuchungen mit ein und kam zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit möglichen Anfällen oder vorübergehendem Bewusstseinsverlust allein anhand der Anamnese in 87 % festgestellt werden konnte, ob ein epileptischer Anfall stattgefunden hatte; etwas geringer (77 %) war die Aussagekraft der Anamnese, wenn nur Erstereignisse betrachtet wurden (Angus-Leppan 2008). Eine australische Studie, die 300 Patienten mit bislang noch nicht diagnostizierten epileptischen Anfällen einschloss, ging noch einen Schritt weiter und untersuchte, bei wie vielen Patienten selbst auf syndromatischer Ebene bereits allein anhand der Anamnese eine Zuordnung möglich ist – was bei 47 % der Patienten der Fall war (King et al. 1998). Eine etwas jüngere, ebenfalls australische Studie kam zu einem ähnlichen Ergebnis (Hakami et al. 2013). Beide Studien vernachlässigten jedoch den ersten Schritt der Anfallsdiagnose und ließen offen, bei wie vielen Patienten die epileptischen Anfälle grundlegend, also in Abgrenzung zu nicht-epileptischen Differentialdiagnosen allein anhand der Anamnese, diagnostiziert werden konnten. Dabei ist der Anteil unsicherer Fälle bei vermuteten neu aufgetretenen epileptischen Anfällen groß, wie die National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE) aus Großbritannien zeigte: Von 1.091 eingeschlossenen Patienten mit neu aufgetretenen Anfällen oder vermuteter Epilepsie konnten in der Zusammenschau aller Befunde und der Bewertung durch eine Expertengruppe nur 564 Patienten mit „sicherer Epilepsie“ diagnostiziert werden; 228 Patienten hatten eine „mögliche Epilepsie“, 79 Patienten keine Epilepsie und 220 Patienten hatten Fieberkrämpfe, also akut-symptomatische Anfälle (Cockerell et al. 1994). Auch in einer etwas jüngeren schottischen Studie, die neu aufgetretene, vermutlich

epileptische Anfälle untersuchte, konnte nur bei gut der Hälfte der Fälle mit Sicherheit ein epileptischer Anfall diagnostiziert werden (Breen et al. 2005). Die hohe Zahl der Patienten mit Fieberkrämpfen in der NGPSE weist bereits darauf hin, dass in dieser Studie auch Kinder und Jugendliche eingeschlossen wurden, ebenso wie bei King et al. 1998. In der 2008 von Angus-Leppan veröffentlichten Studie wurden ebenfalls Jugendliche eingeschlossen. Das Neuauftreten bestimmter Epilepsietypen ist allerdings altersabhängig (Aaberg et al. 2017), und so lassen sich minderjährige Patienten verschiedener Altersgruppen nur schwer miteinander und noch viel schwerer mit Erwachsenen vergleichen. Es mangelt an Studien, die den Aussagewert der Anfallsanamnese speziell für erwachsene Patienten untersucht haben. Auf der anderen Seite werden oft wesentliche Patientengruppen ausgeschlossen: In der erwähnten australischen Studie betraf dies neben Patienten mit akut-symptomatischen Anfällen auch Fälle mit einer nicht akuten Pathologie, durch welche die Anfälle plausibel erklärt werden konnten, wie z.B. Schlaganfälle oder onkologische Erkrankungen (King et al. 1998). Es erscheint fraglich, ob das Vorliegen eines Schlaganfalls oder einer onkologischen Erkrankung in jedem Fall eine zwingende Ätiologie für die epileptischen Anfälle nahelegt und einen Ausschluss zahlreicher Patienten rechtfertigt. Des Weiteren schließen viele Studien zum ersten Anfall Patienten mit akut-symptomatischen Anfällen aus. Es fehlt an Studien, die auf umfassende Weise untersuchen, welchen Beitrag die Anamnese für die Diagnose neu aufgetretener epileptischer Anfälle leistet, insbesondere für Erwachsene.

### **1.3.2 Bedeutung weiterführender Untersuchungen**

Neben Anamnese und klinischer Untersuchung sind EEG und bildgebende Untersuchungen die wichtigsten diagnostischen Methoden für die Diagnosefindung nach neu aufgetretenen epileptischen Anfällen (Pohlmann-Eden und Newton 2008). Was die EEG-Untersuchungen betrifft, steht an erster Stelle in der Regel ein Routine-EEG, dem sich bei negativem Befund oftmals ein Schlafentzugs-EEG anschließt – wobei die Methodik zwischen den Studien, die das EEG berücksichtigen, variiert und vielerorts nur unvollständig angegeben wird (ebd.). Im Bereich der Bildgebung dominierte bis Mitte der 1990er Jahre das CT (ebd.). In der Vergangenheit wurden bildgebende Verfahren entweder zum Ausschluss von akut lebensbedrohlichen Ursachen, wie z.B. einem intrakraniellen Hämatom, oder

aber für die nähere Untersuchung von seit Längerem auftretenden Anfällen genutzt (Crocker et al. 2017). Für die Betrachtung neu aufgetretener Anfälle ist die Bildgebung seit der neuen Epilepsie-Definition von 2014 insofern interessanter geworden, als dass eine strukturelle Läsion auch nach einem einzigen Anfall bereits die Diagnose einer Epilepsie rechtfertigen kann, wenn der erste Anfall mit einem relevant erhöhten Rezidivrisiko für das Auftreten weiterer Anfälle verbunden ist (Crocker et al. 2017, Fisher et al. 2014). Das MRT hat sich gegenüber dem CT als die sensitivere Untersuchung erwiesen (Pohlmann-Eden und Newton 2008). Beispielhaft lässt sich hieran die besondere Bedeutung des MRT bei der Suche nach der Anfallsätiologie ablesen.

Die zunehmende Verbreitung spezieller, zielgerichteter MRT-Protokolle könnte in Zukunft zu noch mehr hilfreichen Befunden führen und somit die Rolle der Bildgebung nicht nur bei chronischer Epilepsie, sondern auch und gerade bei neu aufgetretenen epileptischen Anfällen stärken (Crocker et al. 2017). Den hohen Stellenwert von MRT-Untersuchungen unterstreicht auch eine Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie in ihren aktuellen Leitlinien, wonach bei einem ersten epileptischen Anfall grundsätzlich ein MRT durchgeführt werden sollte (Elger, Berkenfeld et al. 2017).

Eine große Studie, die sowohl das EEG als auch bildgebende Untersuchungen zur Evaluation neu aufgetretener Anfälle und Epilepsien einsetzte, ist die französische CAROLE-Studie (Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Epilepsie, auf Deutsch in etwa „Koordinierungsmaßnahme des Netzwerks longitudinaler Beobachtungsstudien zu Epilepsie“), bei der in den 1990er Jahren fast 2.000 Patienten mit neu aufgetretenen Anfällen untersucht wurden und 98,3 % der Patienten eine EEG-Untersuchung und 78,2 % eine bildgebende Untersuchung (CT und/oder MRT) erhielten (Jallon et al. 2001). Allein diese Zahlen verdeutlichen den hohen Stellenwert dieser Untersuchungen bei neu aufgetretenen Anfällen. Welchen Beitrag die Untersuchungen zur Diagnosefindung leisteten, quantifizierte die Studie von Jallon (2001) allerdings nicht.

Die einzigen größeren Studien, die den Beitrag weiterführender Untersuchungen zur Zuordnung epileptischer Anfälle quantitativ schrittweise und in Abgrenzung zum Beitrag der Anamnese untersuchten, sind die australischen Studien von King et al. (1998) und Hakami et al. (2013). Die Studie von King et al. (1998) kam zu dem

Ergebnis, dass in 47 % der Fälle die Diagnose allein anhand der Anamnese gestellt werden konnte; unter Hinzunahme der Befunde aus den EEG-Untersuchungen erhöhte sich der Anteil der klassifizierbaren Fälle auf 77 %. Im dritten Schritt flossen die Ergebnisse aus bildgebenden Untersuchungen mit ein – auf diese Weise konnten letztlich 81 % der Fälle den Gruppen fokale bzw. generalisierte Epilepsie zugeordnet werden, wohingegen 19 % der Fälle unklassifizierbar blieben (King et al. 1998). Bei den Patienten mit fokaler Epilepsie waren die Anamnese und die Bildgebung hilfreicher als bei Patienten mit generalisierter Epilepsie; bei Letzteren war wiederum der Anteil derjenigen Patienten höher, bei denen die Zuordnung mithilfe der EEG-Untersuchungen möglich war (ebd.).

Die Studie von Hakami et al. (2013) kam zu einem vergleichbaren Ergebnis, was die Aussagekraft der Anamnese betrifft: Bei 48,8 % der Fälle konnte das Epilepsiesyndrom anhand anamnestischer Informationen ohne weiterführende Untersuchungen klassifiziert werden. Analog zur Studie von King et al. wurden im zweiten Schritt die aus den EEG-Untersuchungen gewonnenen Informationen hinzugenommen, was den Anteil der klassifizierbaren Epilepsiesyndrome auf 53 % erhöhte (Hakami et al. 2013). Die zusätzliche Berücksichtigung der Bildgebungsbefunde führte dazu, dass letztlich 59,6 % der Fälle einem Epilepsiesyndrom zugeordnet werden konnten (ebd.). Beide Studien ließen einen entscheidenden Baustein der Diagnosefindung außer Acht, nämlich den Beitrag der Untersuchungen für die initiale Unterscheidung zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen.

Die Studie von King et al. (1998) fand außerdem heraus, dass die Aussagekraft des EEG von zwei Variablen maßgeblich beeinflusst wird: Zum einen wurden bei Kindern mehr pathologische EEG-Befunde erhoben als bei Patienten, die älter als 16 Jahre waren, und zum anderen war das EEG für die Diagnose hilfreicher, wenn es frühzeitig, das heißt innerhalb von 24 Stunden, nach dem Anfall durchgeführt wurde (King et al. 1998). Eine US-amerikanische Studie bestätigte die höhere Aussagekraft einer frühzeitig durchgeführten EEG-Untersuchung (Sofat et al. 2016), und eine Übersichtsarbeit von 2015 unterstrich, dass sich die Aussagekraft des EEG bei Kindern und Erwachsenen unterscheidet: Während die gepoolte Sensitivität einer EEG-Untersuchung hinsichtlich des Nachweises von epilepsietypischen Potenzialen nach einem ersten unprovokierten Anfall bei Kindern 57,8 % betrug, lag sie für

Erwachsene nur bei 17,3 %. Demgegenüber hatte das EEG bei Erwachsenen eine höhere Spezifität (94,7 % versus 69,6 % bei Kindern) (Bouma et al. 2016). Diese Unterschiede verdeutlichen die Notwendigkeit, die Aussagekraft von EEG-Untersuchungen für Erwachsene separat zu betrachten, was in bisherigen Arbeiten leider selten durchgeführt wurde.

Sensitivität und Spezifität bezogen sich in der letztgenannten Übersichtsarbeit ausschließlich auf das Auftreten epileptiformer Entladungen (Bouma et al. 2016). Offen bleibt hierbei die Frage nach der Aussagekraft nicht-epileptiformer EEG-Auffälligkeiten wie z.B. fokaler Verlangsamungen, die möglicherweise Hinweise auf eine strukturelle Hirnschädigung liefern, die für die Ätiologie der Anfälle relevant sein kann – auch wenn zum Zeitpunkt der EEG-Untersuchung keine epileptiformen Entladungen messbar sind. Nicht-epileptiforme Befunde werden im Zusammenhang mit epileptologischen Fragestellungen meist außer Acht gelassen. Eine prospektive Studie, die Verlangsamungen im EEG mit aufgriff, kam zu dem Ergebnis, dass 40 von 136 Patienten mit vermuteten ersten unprovokierten Anfällen pathologische EEG-Befunde aufwiesen, wovon sich wiederum bei 12 Patienten fokale Verlangsamungen und bei zwei Patienten generalisierte Verlangsamungen zeigten (Paliwal et al. 2015). Zusammengenommen machten die Verlangsamungen also knapp ein Drittel aller Pathologien im EEG aus. Welchen Beitrag diese häufigen Befunde zur Diagnose leisteten, wurde jedoch nicht untersucht. Ebenso schwach untersucht ist bisher, welchen zusätzlichen Wert ein EEG nach Schlafentzug für die Diagnosefindung besitzt – es wird angenommen, dass das Schlafentzugs-EEG wertvolle zusätzliche Informationen liefern kann, wenn das Routine-EEG ohne pathologischen Befund bleibt (Pohlmann-Eden und Newton 2008).

Auch Blutuntersuchungen können einen Beitrag zur Anfallsanamnese leisten. So können postiktal erhöhte Kreatinkinase-Werte als Anzeichen für eine im Verlauf eines Anfalls aufgetretene erhöhte Muskelaktivität gedeutet werden (Chesson et al. 1983). Libman et al. (1991) verglichen die postiktalen CK-Werte von Patienten mit epileptischen (generalisiert tonisch-klonischen) und nicht-epileptischen Anfällen und zeigten, dass eine postiktale CK-Erhöhung eine hohe Spezifität (0,98), jedoch nur eine geringe Sensitivität (0,43) hatte. Die Sensitivität nahm jedoch stark zu (auf 0,8), wenn nur CK-Werte ab der begonnen 4. Stunde nach dem Anfall berücksichtigt wurden (ebd.), was darauf hindeutet, dass die CK besonders im späteren postiktalen

Verlauf eine bedeutsame diagnostische Rolle spielt. Demgegenüber spielt in den ersten 2 Stunden nach dem Anfall ein erhöhter Laktatwert als Frühmarker eines generalisiert tonisch-klonischen Anfalls eine Rolle (Matz et al. 2017). Beide Parameter eignen sich bisherigen Untersuchungen zufolge jedoch nicht dafür, um zwischen verschiedenen Anfallstypen zu unterscheiden (Javali et al. 2017). Die angeführten Studien untersuchten jeweils mit ca. 100 Patienten relativ wenige Patienten. Bislang fehlt es an Studien, die den Einfluss von Blutuntersuchungen auf die Anfallsdiagnose an größeren Patientengruppen untersuchen.

#### **1.4 Antikonvulsive Behandlung**

Nach einem ersten unprovokierten Anfall empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) in ihren Leitlinien von 2017 eine medikamentöse Behandlung mit einem Antikonvulsivum nur dann, wenn ein Zusatzbefund im EEG und/oder der Bildgebung vorliegt, der das Auftreten weiterer Anfälle wahrscheinlich macht (Elger, Berkenfeld et al. 2017). Liegt ein solcher Befund nicht vor, *kann* individuell bei Patientenwunsch ebenfalls eine Behandlung begonnen werden (ebd.). Liegt bereits eine Epilepsie vor, sollte grundsätzlich behandelt werden – Ausnahmen können wiederum individuell beispielsweise bei sehr selten auftretenden oder wenig beeinträchtigenden Anfällen gemacht werden (ebd.). Bei akut-symptomatischen Anfällen kann eine zeitweilige Behandlung erwogen werden, deren Zeitdauer sich danach richtet, wie lange die provozierenden Faktoren vorhanden sind (ebd.). Empfohlen wird zunächst eine Monotherapie, für die mehr als 20 Substanzen mit vergleichbarer Effektivität bezüglich der Anfallskontrolle zur Verfügung stehen (ebd.). Die Auswahl sollte sich an der spezifischen Epilepsieform orientieren; so werden beispielsweise Levetiracetam und Lamotrigin als Medikamente der ersten Wahl bei fokalen Epilepsien und Valproat bei generalisierten / unklassifizierbaren Epilepsien empfohlen (ebd.). Bei der Wahl des Antikonvulsivums sind die substanzspezifischen Nebenwirkungen zu bedenken: So hat zum Beispiel Levetiracetam einen stimulierenden Effekt, der individuell verschieden als angenehm stimulierend oder aggressionsfördernd wahrgenommen wird (Helmstaedter et al. 2008), Valproat kann teratogen wirken (Bromley 2016), und Carbamazepin, Phenytoin und Phenobarbital induzieren Enzyme und können hierüber die Wirksamkeit anderer Medikamente beeinträchtigen (Brodie et al. 2013). Treten trotz Behandlung weiter Anfälle auf, ist

die Erweiterung der medikamentösen Therapie zu einer Kombinationstherapie oder, wenn möglich, eine nicht-medikamentöse Therapie (z.B. Epilepsiechirurgie) zu erwägen (Elger, Berkenfeld et al. 2017).

## **1.5 Prognose neu aufgetretener epileptischer Anfälle**

Treten bei einem Patienten neue epileptische Anfälle auf, stellt sich auch immer die Frage nach der Prognose. Sie umfasst verschiedene Aspekte: das Risiko, weitere Anfälle zu entwickeln, das Risiko vorzeitig zu versterben, und die Frage nach beruflichen, sozialen und psychosozialen Auswirkungen. Die größte prospektive Studie, die dem Verlauf neu aufgetretener Anfälle über einen längeren Zeitraum nachgegangen ist, ist die National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE), die seit den 1980er Jahren eine Kohorte von initial fast 1.200 Patienten verfolgt und neben ihrem bereits besprochenen Beitrag zur Evaluation neu aufgetretener Anfälle (s. 1.3) die Prognose der Patienten untersucht, mit besonderem Schwerpunkt auf dem Rezidivrisiko, aber auch bezüglich der Mortalität und psychosozialer Begleitumstände (Shorvon und Goodridge 2013) .

Generell lässt sich sagen, dass sich die Methoden und Einschlusskriterien von Studien zur Prognose neu aufgetretener Anfälle stark voneinander unterscheiden, was beim Vergleich ihrer Ergebnisse zur Vorsicht mahnt (Shorvon und Goodridge 2013). Viele Studien schließen außerdem Kinder und Jugendliche mit ein oder beschränken sich auf minderjährige Patienten (ebd.); es herrscht bislang ein Mangel an Studien nach erstem epileptischen Anfall, die sich mit der Prognose speziell im Erwachsenenalter befassen.

### **1.5.1 Risiko für Rezidivanfälle**

Eine Übersichtsarbeit von 2008 beziffert das Rezidivrisiko nach einem ersten unprovokierten, unbehandelten epileptischen Anfall mit 40 bis 50 % innerhalb von zwei Jahren nach dem ersten Anfall (Berg 2008). Patienten mit auffälligen EEG-Befunden und solche mit einer auffindbaren Ursache für die Anfälle haben ein erhöhtes Rezidivrisiko (ebd.) – einige dieser Patienten würden nach aktueller

Definition (Fisher et al. 2014) auch nach einem einzelnen Anfall bereits die Kriterien für die Diagnose eine Epilepsie erfüllen.

Würde man diese Patienten herausrechnen, ist bei Patienten mit einem isolierten unprovokierten Anfall mit einem niedrigeren Rezidivrisiko zu rechnen – denn das Rezidivrisiko von Patienten, bei denen bei Neuauftreten von Anfällen bereits eine Epilepsie vorliegt, ist deutlich höher (83,6 %), wie eine Studie von Beretta et al. (2017) ergab. Diese Studie arbeitete bereits mit der neuen Epilepsiedefinition der ILAE (s. 1.2.2), zeigte jedoch auch, dass es zwischen den Rezidivrisiken von Patienten, die nach der alten und der neuen Epilepsiedefinition diagnostiziert worden waren, keinen Unterschied gibt (Beretta et al. 2017). Dieses Ergebnis unterstreicht die gute Anwendbarkeit der neuen Epilepsiedefinition, nach der eine Epilepsie unter bestimmten Bedingungen auch schon nach einem einzelnen Anfall diagnostiziert werden kann (Fisher et al. 2014).

Die NGPSE zeigte für neu aufgetretene Anfälle ein höheres Rezidivrisiko (von 78 % nach 3 Jahren) als viele andere Studien und fand außerdem ein erhöhtes Risiko für die jüngsten (jünger als 16 Jahre) und die ältesten (älter als 59 Jahre) Patienten sowie für Patienten mit fokalen Anfällen (Hart et al. 1990). Letzteres zeigte sich auch in einer älteren Studie (Annegers et al. 1986). Auch bei einer positiven Familienanamnese ist das Rezidivrisiko erhöht (Hauser et al. 1990).

Mehrere Studien zeigten, dass das Rezidivrisiko am höchsten in den ersten Jahren nach dem Neuauftreten der Anfälle ist und danach wieder abfällt (Berg 2008). Die Langzeitprognose neu aufgetretener unprovokierter Anfälle scheint recht gut zu sein: Eine britische Studie fand heraus, dass 92 % der Patienten nach 5 Jahren eine mindestens zweijährige Anfallsfreiheit erreicht hatten (Marson et al. 2005). Eine italienische Studie kam zu ähnlichen Ergebnissen (Musicco et al. 1997), und auch in der NGPSE erreichten nach neun Jahren 86 % der Patienten, bei denen eine „sichere“ Epilepsie diagnostiziert war, eine dreijährige und gut zwei Drittel sogar eine fünfjährige Anfallsfreiheit (Cockerell et al. 1997).

Für die Langzeitremission spielt es keine Rolle, ob die Patienten unmittelbar nach ihrem ersten Anfall oder erst nach dem Auftreten weiterer Anfälle behandelt wurden; die frühzeitige Behandlung senkt lediglich das akute Rezidivrisiko (Musicco et al. 1997, Marson et al. 2005). Dies ist insofern relevant, als nach einem einzelnen Anfall

oft die Frage im Raum steht: „Soll sofort behandelt werden oder ist es besser, weitere Anfälle abwarten?“ Die beiden genannten Studien zeigten bei nicht sofortiger Behandlung übereinstimmend keine Auswirkung auf den Langzeitverlauf der Erkrankung.

Akut-symptomatische Anfälle haben im Vergleich zu unprovokierten Anfällen ein deutlich geringeres Rezidivrisiko von 3 – 10 % (Paliwal et al. 2015). Der Grund hierfür kann darin gesehen werden, dass akut-symptomatische Anfälle durch vorübergehende Störungen des Gehirns bedingt sind (ebd.). Es besteht somit keine dauerhafte Neigung des Gehirns, Anfälle zu entwickeln.

### **1.5.2 Mortalität**

Während etliche Studien die insgesamt gute Prognose neu aufgetretener Anfälle bezüglich der Langzeitremission aufzeigten, mehren sich seit den 1990er Jahren die Hinweise, dass epileptische Anfälle bzw. Epilepsien mit einer erhöhten Mortalität einhergehen können (Forsgren et al. 2005).

In der NGPSE zeigte sich, dass die Patienten mit einer Epilepsiediagnose nach einer medianen Verlaufszeit von 6,9 Jahren ein gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das dreifache erhöhte Mortalitätsrisiko besaßen (Cockerell et al. 1994). Im ersten Jahr nach der Diagnose war das Mortalitätsrisiko sogar um das fünffache erhöht; es fiel im Verlauf ab, blieb aber auch nach Jahren noch leicht erhöht (ebd.). Besonders erhöht war das Risiko zu versterben für Patienten mit symptomatischer Epilepsie: um das 4,3-fache bei akut-symptomatischen Anfällen und um das 2,9-fache bei Anfällen im Rahmen einer nicht akuten Kausalität (ebd.). Doch auch für diejenigen Fälle, bei denen die Epilepsie als idiopathisch gewertet wurde, war das Mortalitätsrisiko noch um das 1,6-fache erhöht (ebd.). Eine französische und eine schwedische Studie bestätigten das erhöhte Mortalitätsrisiko in den ersten Jahren nach dem Neuauftreten von epileptischen Anfällen sowie den Zusammenhang von erhöhtem Mortalitätsrisiko und dem Vorhandensein von zugrundeliegenden Erkrankungen (Loiseau et al. 1999, Lindsten et al. 2000). Zusammengefasst lautete der Konsens der drei letztgenannten Studien, dass die Patienten in der Regel meist nicht an ihrer Epilepsie versterben, sondern an den ursächlichen Erkrankungen. Eine medikamentöse antikonvulsive Behandlung hat auf das Mortalitätsrisiko keinen Einfluss (Leone et al. 2016).

Zu ähnlichen Schlüssen wie die oben genannten Studien gelangte auch eine isländische Studie (Olafsson et al. 1998). Die retrospektiv angelegte Studie erhob jedoch Daten für einen wesentlich längeren Zeitraum von mehreren Jahrzehnten – und kam zu dem Ergebnis, dass das Mortalitätsrisiko vor allem in den ersten 15 Jahren nach Diagnose erhöht war (ebd.). Überlebten die Patienten diesen Zeitraum, glich sich ihr Mortalitätsrisiko dem der Allgemeinbevölkerung an, und nach 30 Jahren konnte kein erhöhtes Mortalitätsrisiko mehr festgestellt werden (ebd.). Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu einer Studie aus Rochester, die feststellte, dass das Mortalitätsrisiko von Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie auch nach 29 Jahren noch mehr als zweifach erhöht war (Hauser et al. 1980). Die bislang einzige große prospektive Studie, die Langzeitdaten bezüglich der Mortalität erhob, ist die NGPSE. Laut 2016 veröffentlichten Daten waren 34 % der Patienten mit sicherer Epilepsie nach einem 25-jährigen Verlaufszeitraum verstorben (Keezer et al. 2016). Die Autoren kamen übereinstimmend mit den Ergebnissen der retrospektiven Studien zu dem Schluss, dass die Ursache für die Todesfälle in der Regel in der Ätiologie der Anfälle, sprich in den zugrundeliegenden Erkrankungen, zu sehen ist (ebd.). Nur 3 % der Todesfälle war tatsächlich epilepsiebedingt (ebd.). In den ersten zwei Jahren nach dem Neuauftreten der Anfälle hing die Todesursache signifikant häufiger mit der Epilepsieursache zusammen als danach (ebd.), was die besondere Brisanz der Thematik zum Zeitpunkt der Neudiagnose von Epilepsien bzw. epileptischen Anfällen unterstreicht. Angesichts der Wichtigkeit dieser Fragestellung für das (Über)leben der Patienten ist es wünschenswert, Prädiktoren zu ermitteln, mit deren Hilfe bereits nach dem ersten Anfall Patienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko identifiziert werden können – und diese besonders gefährdeten Patienten einer besonderen Behandlung oder zumindest einer intensivierten Überwachung zuzuführen. Ob bestimmte anamnestische Angaben oder Untersuchungsbefunde (EEG, MRT, Blutuntersuchungen) einen Vorhersagewert für das Mortalitätsrisiko besitzen, ist bislang nicht untersucht.

### **1.5.3 Psychosoziale Prognose**

Neben den rein medizinischen Konsequenzen ziehen epileptische Anfälle auch Auswirkungen auf Psyche, Sozialleben und Lebensqualität nach sich (Beghi 2016).

Die existierenden Studien hierzu unterscheiden sich stark hinsichtlich der eingesetzten Messinstrumente bzw. oft bereits hinsichtlich ihrer Fragestellung. So macht es zum Beispiel einen Unterschied, ob nach den Auswirkungen der Anfälle oder nach den Auswirkungen der medikamentösen Behandlung gefragt wird. Eine große multinationale Studie, die mehr als 5.000 Patienten mit Epilepsie aus 15 europäischen Ländern befragte, bezog beide Aspekte (Auswirkungen der Erkrankung und der Behandlung) mit ein – ein großer Anteil der Befragten gab an, unter sozialen (41 %) und beruflichen (38 %) Auswirkungen der Anfälle zu leiden (Baker et al. 1997). Auch von Stigmatisierung und Medikamentennebenwirkungen wurde häufig berichtet (ebd.). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Befunden früherer Studien, die eine hohe psychosoziale Belastung bei Patienten mit chronischer Epilepsie feststellten (Chaplin et al. 1992).

Eine gute Anfallskontrolle führt zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität, des subjektiven Gesundheitsbefindens und des Sozial- und Berufslebens (Jacoby 1995, Baker et al. 1997, Birbeck et al. 2002).

Den positiven psychosozialen Effekten einer guten Anfallskontrolle stehen die möglichen Nebenwirkungen der Medikamente gegenüber. Das Risiko, diese zu entwickeln, ist höher, wenn unmittelbar nach dem ersten Anfall behandelt wird (Leone et al. 2016). Angesichts dessen, dass „nur“ etwa die Hälfte aller Patienten nach einem ersten unprovokierten Anfall weitere Anfälle entwickelt (Berg und Shinnar 1991), also umgekehrt betrachtet die Hälfte der Patienten auch ohne Behandlung anfallsfrei bleibt, sind Kosten und Nutzen einer Behandlung unmittelbar nach neu aufgetretenen Anfällen kritisch zu betrachten, gerade auch mit Blick auf die Lebensqualität.

Studien, die sich speziell mit der Lebensqualität bzw. psychosozialen Effekten nach *neu* aufgetretenen epileptischen Anfällen beschäftigen, sind bisher rar – im Gegensatz zu Studien, die sich mit den Effekten chronischer Epilepsie befassen (Chaplin et al. 1992), und ihre Ergebnisse sind teils widersprüchlich. Bei der NGPSE wurden knapp 200 Patienten nach ein bis drei Jahren zu den psychosozialen Auswirkungen ihrer (zu diesem Zeitpunkt noch relativ neuen) Erkrankung befragt. Zwar berichtete eine Mehrheit der Befragten (91 %) von psychosozialen Problemen, diese wurden jedoch meist als leicht eingestuft (Chaplin et al. 1992). Als schwerwiegende Probleme stachen die Angst vor Stigmatisierung (vor allem im

beruflichen Bereich) und vor weiteren Anfällen hervor (ebd.). Letzteres wurde dadurch unterstrichen, dass mehr Anfallsrezidive auch zu mehr psychosozialen Problemen führten (ebd.). Auch Lee et al. (2015) zeigten, dass sich Anfallsrezidive im ersten Jahr nach der Diagnose einer Epilepsie negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkten. Beide Studien befassten sich nur mit den Auswirkungen der Anfälle und ließen die Effekte der Behandlung außer Acht.

Ein weiterer interessanter Punkt betrifft die globale subjektive Bewertung der Anfallsdiagnose. Die Akzeptanz der Diagnose bereitete den Befragten aus der NGPSE mehrheitlich (63 %) Probleme, wobei diese Probleme nur von 7 % als „schwer“ und von den restlichen Befragten als „leicht“ oder „moderat“ eingestuft wurden (Chaplin et al. 1992). Bislang nicht untersucht ist die Frage, ob sich diese Sichtweise der Diagnose im Verlauf der ersten Jahre nach dem Neuauftreten von Anfällen noch einmal verändert.

## **1.6 Zielsetzung dieser Arbeit**

Wie in den vorangehenden Kapiteln gezeigt wurde, ist die Studienlage zur Evaluation und zum Verlauf neu aufgetretener Anfälle und Epilepsien in etlichen Bereichen zurzeit noch sehr übersichtlich, auch wenn der Thematik gerade in den letzten Jahren mehr Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Mehrere Studien zu diesem Thema schlossen große Patientengruppen (z.B. Patienten mit akut-symptomatischen Anfällen) aus. Auf der anderen Seite wurden in die meisten Studien Kinder und Jugendliche eingeschlossen, obwohl die Epilepsien mit Beginn im Kindes- und Jugendalter nur bedingt mit Anfällen und Epilepsien im Erwachsenenalter vergleichbar sind. Etliche Fragestellungen zum Beitrag von Anamnese und Untersuchungsverfahren zur Diagnose und zur Prognose (z.B. auf die Mortalität und den psychosozialen Verlauf bezogen) neu aufgetretener Anfälle wurden bislang überhaupt noch nicht untersucht.

Ziel dieser Arbeit war es, in einem retrospektiven Ansatz quasi Schneisen in die bisher nicht oder wenig untersuchten Felder rund um den „ersten Anfall“ zu schlagen, mit einem besonderen Schwerpunkt auf der Rolle der Anamnese. In der Arbeitsgruppe, innerhalb der diese Arbeit entstand, herrschte der Eindruck, dass die Fülle der – zweifellos wichtigen – Untersuchungen, die nach einem ersten Anfall

regelmäßig durchgeführt werden (EEG, Bildgebung, Laboruntersuchungen), zu einer Geringschätzung der Anamnese führen könnte. Vor diesem Hintergrund sollte die Bedeutung der Anamnese, gerade bei den ersten Schritten der Anfallsbewertung, beleuchtet und hernach der Beitrag weiterführender Diagnostik untersucht werden. Es sollte also der Frage nachgegangen werden: „Was geschieht mit Patienten, die mit einem ersten epileptischen Anfall in die Rettungsstelle kommen?“, sowie den sich anschließenden Fragen: „Wie geht es mit diesen Patienten weiter?“ bzw. „Wie ergeht es Patienten, die einen ersten Anfall hatten, nach einigen Jahren?“

Dies sollte ausdrücklich *alle* Patienten einschließen, die sich mit neu aufgetretenen epileptischen Anfällen in der Charité vorstellten und dort stationär aufgenommen wurden, unabhängig von der Genese dieser Anfälle und unabhängig von der Frage, ob zu diesem Zeitpunkt bereits die Kriterien für die Diagnose Epilepsie erfüllt waren. Mögliche Zusammenhänge zwischen der Evaluation der neu aufgetretenen Anfälle und ihrer Prognose sollten ebenfalls untersucht werden.

## 1.7 Hypothesen und Fragestellungen

Folgende Hypothesen und Fragestellungen wurden für diese Arbeit entwickelt:

- Bei neu aufgetretenen epileptischen Anfällen ist in der Regel die Anamnese (Eigen- und Fremdanamnese) ausreichend, um mit großer Sicherheit einen epileptischen Anfall bzw. mehrere epileptische Anfälle zu diagnostizieren und von den relevanten Differenzialdiagnosen abzugrenzen sowie diesen Anfall bzw. diese Anfälle näher zu klassifizieren. > *Wie oft lassen sich neu aufgetretene epileptische Anfälle allein anhand der Anamnese mit Sicherheit diagnostizieren? Wie oft lässt sich darüber hinaus die Anfallsart anhand der Informationen aus der Anamnese bestimmen, und wie häufig treten die verschiedenen Anfallsarten jeweils auf?*
- Weiterführende diagnostische Verfahren (EEG, Bildgebung) liefern entscheidende Beiträge zur Zuordnung der Anfälle auf der syndromatischen Ebene. > *Wie oft sind EEG und Bildgebung jeweils hilfreich und welche Befunde werden dabei hinsichtlich der Ätiologie der Anfälle erhoben?*

- Patienten mit Epilepsie werden initial häufiger behandelt als Patienten mit anderen Diagnosen (isolierter unprovoked bzw. akut symptomatischer Anfall). > *Wie häufig werden Patienten in den verschiedenen syndromatischen Gruppen behandelt und welche Substanzen kommen zum Einsatz?*
- Erwachsene Patienten mit neu aufgetretenen epileptischen Anfällen haben ein hohes Risiko, in den ersten Jahren nach dem Neuaufreten der Anfälle zu versterben. > *Welche Risikofaktoren für das Versterben lassen sich bereits zum Zeitpunkt des Neuauftritts epileptischer Anfälle ermitteln?*
- Die Mehrheit der Patienten mit neu aufgetretenen Anfällen entwickelt im Verlauf keine Rezidivanfälle. Diese sind häufiger bei Patienten mit einer initialen Diagnose einer Epilepsie und pathologischen Untersuchungsbefunden in der Bildgebung und im EEG. > *Wie häufig treten nach neu aufgetretenen Anfällen im Verlauf Rezidivanfälle auf und lassen sich hierfür zum Zeitpunkt des Neuauftritts der Anfälle Risikofaktoren ermitteln?*
- Das Auftreten von Rezidivanfällen wirkt sich negativ auf die berufliche / soziale Situation und die Lebensqualität aus. > *Welche weiteren Faktoren spielen bei der Bewertung von Berufs-/Sozialleben und Lebensqualität im Verlaufszeitraum nach dem Neuaufreten epileptischer Anfälle eine Rolle?*

## 2. Methoden

### 2.1 Studiensynopsis

Für diese Studie wurden in der Datenbank der Charité Patienten ermittelt, die sich vom 01.01.2008 bis 31.12.2010 wegen neu aufgetretener epileptischer Anfälle bzw. Epilepsien in der Klinik für Neurologie am Campus Mitte oder Campus Virchow-Klinikum in Behandlung befanden. Der erste Anfall durfte sich maximal 3 Monate vor der stationären Aufnahme ereignet haben. Es wurden klinische Daten über den stationären Aufenthalt (Index-Zeitpunkt) erhoben, um Aussagen über die Anfallssemiologie, die Anfallsklassifikation, die syndromatische Zuordnung, die hierfür genutzten anamnestischen und diagnostischen Informationen sowie die Behandlung bei Entlassung zu treffen. Im Oktober 2013 – zwischen 2,75 und 5,75 Jahre nach der Entlassung – wurden mit Hilfe eines Fragebogens Informationen über den weiteren Verlauf erfasst. Im letzten Schritt wurden entsprechend den Fragestellungen der Arbeit Zusammenhänge zwischen den zum Index-Zeitpunkt erhobenen Daten und den Verlaufsdaten untersucht sowie Zusammenhänge zwischen verschiedenen Fragebogenbereichen (z.B. Rezidivanfälle und Lebensqualität) evaluiert.

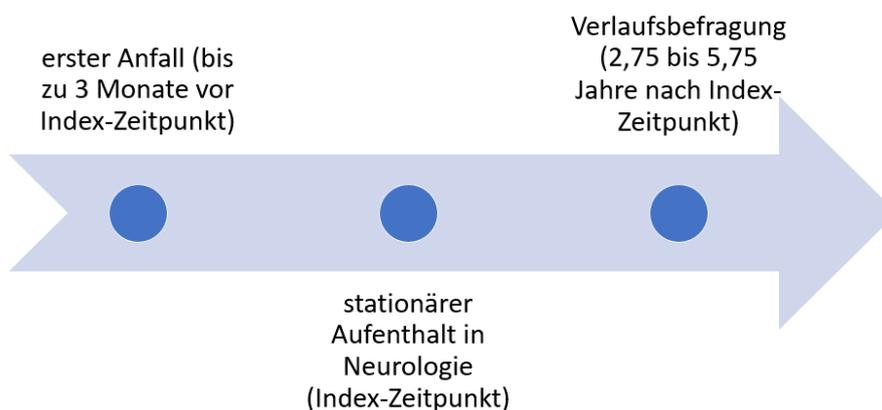


Abb. 3: Zeitlicher Verlauf der Studie.

## **2.2 Datenbankanalyse**

### **2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Um Patienten mit neu aufgetretenen epileptischen Anfällen und Epilepsien zu ermitteln, wurde die zentrale SAP-Datenbank der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die Klinik für Neurologie an den beiden Standorten Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum nach allen ICD-10 Entlassungs- und Behandlungsdiagnosen unter G40.X (epileptische Anfälle und Epilepsien) für den Aufnahmezeitraum zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2010 durchsucht. Eingeschlossen wurden Patienten mit – retrospektiv durch den Autor dieser Arbeit und unter Supervision durch seine Betreuer – sicher diagnostizierten epileptischen Anfällen, sofern sie bei dem ersten Anfall mindestens 18 Jahre alt waren und der erste epileptische Anfall zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nicht länger als 3 Monate zurücklag. Innerhalb dieser 3 Monate durften auch bereits mehrere epileptische Anfälle aufgetreten sein. Patienten wurden unabhängig davon eingeschlossen, ob vor der stationären Aufnahme eine antikonvulsive Therapie begonnen worden war oder nicht.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit alleinigen oder zusätzlich zu den epileptischen Anfällen auftretenden psychogenen nicht-epileptischen Anfällen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit Status epilepticus. Weitere Ausschlussgründe waren Barrieren, die einer adäquaten Anamneseerhebung im Wege standen, namentlich Sprachbarrieren oder demenzielle Erkrankungen, soweit deren Vorhandensein aus der Datenbank ermittelt werden konnte.

### **2.2.2 Erhobene Daten**

Jedem eingeschlossenen Patienten wurde eine Nummer zugeordnet. Die Namen der Patienten wurden separat geführt, alle weiteren erhobenen Daten wurden in Verbindung mit der jeweiligen Nummer dokumentiert, sodass bei der Datenanalyse die Anonymisierung der Patienten gewährleistet war.

Von allen eingeschlossenen Patienten wurden die Arztbriefe und, wenn vorhanden, zusätzlich die Rettungsstellenscheine ausgewertet. Nach der Erfassung von

Stammdaten (Geburtsdatum und daraus resultierendes Alter bei stationärer Aufnahme, Geschlecht, Familienstand, Komorbiditäten, Datum der Vorstellung in der Rettungsstelle, Datum der stationären Aufnahme und Entlassung) wurden folgende Daten erhoben:

- *Angaben zu Anfällen und ihrer Semiologie:*

Es wurde erhoben, wie viele Anfälle bis zur stationären Aufnahme bereits aufgetreten waren und wann der letzte Anfall vor der Aufnahme auf die Station stattgefunden hatte. Des Weiteren wurden der Anamnese in den Arztbriefen bzw. Rettungsstellenscheinen folgende Angaben entnommen: Augen während des Anfalls geöffnet oder geschlossen, Vorhandensein motorischer Entäußerungen, Hinweise für eine fokale Einleitung, Bewusstseinsstörung bzw. Bewusstseinsverlust während des Anfalls, postiktaler Bewusstseinszustand, Vorhandensein von Zungenbiss, Enuresis und/oder Enkopresis sowie potenziell prokonvulsive Faktoren (wie beispielsweise Schlafentzug, Fotostimulation, Alkoholentzug). Sämtliche potenziell prokonvulsiven Faktoren wurden zunächst dokumentiert. Ob diese als alleinige Erklärung für den Anfall ausreichten, wurde erst später in der Zusammenschau mit allen anderen verfügbaren Informationen evaluiert. Folglich *konnte* das Vorliegen prokonvulsiver Faktoren zur Diagnose akut-symptomatischer Anfall führen – dies war jedoch nicht immer zwingend der Fall, wenn andere anamnestische Informationen oder Befunde eine schlüssigere Erklärung lieferten.

Für alle anamnestischen Fragestellungen wurde sowohl die Eigen- als auch die Fremdanamnese (z.B. durch Angehörige, Passanten, medizinisches Personal) berücksichtigt.

- *Angaben zur weiterführenden Diagnostik:*

Es wurde erhoben, ob, und wenn ja, wann ein Routine- und ein Schlafentzugs-EEG durchgeführt wurden und welche Pathologie hierbei gegebenenfalls zu Tage trat (regionale oder generalisierte Verlangsamung, regionale oder generalisierte epilepsietypische Potenziale, iktales EEG).

Analog dazu wurden Durchführungsdatum und Befund bildgebender Untersuchungen (cCT, cMRT) erhoben.

Darüber hinaus wurden die ersten drei Werte der Kreatinkinase (CK) sowie, falls eine Lumbalpunktion erfolgt war, die Ergebnisse der Liquoruntersuchung (Zellzahl, Proteingehalt, Vorhandensein von oligoklonalen Banden) ermittelt. CK-Werte über 180 U/ml im Zeitfenster zwischen der begonnenen 4. und der vollendeten 24. Stunde nach dem Anfall wurden als erhöht gewertet.

Für den Fall, dass Befunde im Arztbrief fehlten oder nicht stimmig erschienen, wurden die Befunde direkt in der zentralen SAP-Datenbank der Charité aufgerufen und die entsprechenden Informationen exzerpiert.

- *Entlassdiagnose:*

Die Entlassdiagnosen aus den jeweiligen Arztbriefen wurden erfasst, für die später erfolgende Bewertung der Anfälle jedoch einer kritischen Prüfung durch den Autor dieser Arbeit unter Supervision seiner Betreuer (zweier epileptologisch erfahrener Neurologen) unterzogen und gegebenenfalls angepasst.

- *Angaben zur Behandlung:*

Es wurde ermittelt, ob am Ende des stationären Aufenthalts im Rahmen der Entlassmedikation eine anti-iktale Prophylaxe empfohlen wurde, und wenn ja, mit welcher Substanz und in welcher Dosierung.

Zwei Datenbereiche wurden im Nachhinein keiner quantitativen Analyse unterzogen: die Komorbiditäten aufgrund der großen Heterogenität der Angaben und ihrer oft nur sehr lückenhaften Dokumentation in den Arztbriefen sowie die Ergebnisse der Liquoruntersuchung aufgrund ihrer ebenfalls beträchtlichen Heterogenität bei und ihrem in der Regel geringen Beitrag zu den Fragestellungen dieser Arbeit. Sowohl die Komorbiditäten als auch das Ergebnis der Liquoruntersuchung wurden jedoch im Einzelfall zur Bewertung des Gesamtbildes und für die Klassifikation auf der syndromatischen Ebene berücksichtigt.

### **2.2.3 Bewertung der erhobenen Rohdaten**

Die erhobenen Daten wurden hinsichtlich der Fragestellungen dieser Arbeit ausgewertet, wobei die Daten retrospektiv und unabhängig von den ursprünglichen Bewertungen in den Arztbriefen einer neuen kritischen Evaluation unterzogen wurden.

#### **2.2.3.1 Bewertung der Anamnese und Klassifizierung der Anfälle**

Zunächst wurde bewertet, ob die Anfälle bereits allein anhand ihrer anamnestisch erhobenen semiologischen Charakteristika mit Sicherheit als epileptische Anfälle diagnostiziert werden konnten oder ob dies erst unter Zuhilfenahme der weiteren Untersuchungen (EEG, Bildgebung, CK-Werte) möglich war.

Falls allein anhand der Semiologie eine sichere Anfallsdiagnose möglich war, wurden die Anfälle entsprechend der in der Einleitung dargelegten (s. 1.2.5) Einteilung klassifiziert und zugeordnet.

#### **2.2.3.2 Bewertung der diagnostischen Untersuchungen**

Sowohl die EEG-Untersuchungen als auch die Bildgebungsbefunde wurden dahingehend bewertet, ob ihr Ergebnis für die finale Zuordnung zu den syndromatischen Gruppen hilfreich war. Der retrospektive Rahmen dieser Arbeit erlaubte kein schrittweises Vorgehen wie bei der prospektiven Studie von King et al. (1998), bei dem zuerst EEG- und im Anschluss bildgebende Untersuchungen durchgeführt und ihr Beitrag zur Diagnosefindung sukzessive quantifiziert wurden, da im Falle dieser Arbeit sämtliche Befunde bereits vorlagen und sich im Nachhinein schwerlich rekonstruieren ließ, welchen Beitrag bestimmte Untersuchungen in Abgrenzung zu anderen Untersuchungen lieferten. Insofern wurde jeweils der Gesamtbeitrag der Untersuchungen für die syndromatische Klassifizierung ermittelt, unabhängig vom möglichen Beitrag anderer Untersuchungen. Darüber hinaus wurde evaluiert, welche ätiologische Zuordnung die Bildgebungsbefunde nahelegten (beispielsweise neoplastische, zerebro-vaskuläre oder entzündliche Genese).

### **2.2.3.3 Zuordnung zu den syndromatischen Gruppen**

Im nächsten Schritt wurde jeder Patient in der Zusammenschau aller anamnestisch und in der Diagnostik erhobenen Befunde entsprechend der unter 1.2.5 dargelegten Einteilung einer der folgenden sechs syndromatischen Gruppen zugeordnet: akut-symptomatischer Anfall, isolierter unprovoked Anfall, fokale Epilepsie, generalisierte Epilepsie, unklassifizierbare Epilepsie und Diagnose unsicher. Die letztgenannte Kategorie umfasst Patienten mit sicher diagnostizierten epileptischen Anfällen, die keiner der anderen Gruppe zugeordnet werden konnten.

Als akut-symptomatisch wurden Anfälle entsprechend der aktuellen ILAE-Definition (Beghi et al. 2010) gewertet, wenn die auslösende Pathologie in engem zeitlichem Zusammenhang mit dem Anfall aufgetreten war. Bei neuen Erkrankungen des Gehirns, wie zerebro-vaskulären Erkrankungen, beträgt das Zeitfenster 7 Tage, bei systemischen Veränderungen, wie einer Hyponatriämie oder einer abrupten Alkoholkarenz bei Abusus, beträgt es je nach Ursache 24 Stunden (bei im Blut nachweisbaren Stoffwechseleränderungen) oder maximal 48 Stunden (bei Alkoholentzug) (ebd.). Der Begriff „provoked Anfall“ wird von verschiedenen Autoren als synonym für den Begriff „akut-symptomatisch“ benutzt (Fisher et al. 2014). Ersterer ist jedoch unscharf, da auch Schlafentzug ein provozierender Faktor für Anfälle im Rahmen von idiopathisch generalisierten Epilepsien ist, diese sind aber nicht als akut-symptomatisch einzuschätzen. Diese Arbeit veranschaulicht gut, dass der Begriff „akut-symptomatisch“ der passendere ist, um die zeitliche Nähe der Ursache zum Auftreten des Anfalls zu verdeutlichen.

Obwohl akut-symptomatische und isolierte unprovoked Anfälle streng genommen noch kein „Epilepsiesyndrom“ darstellen, wurden sie im Rahmen dieser Arbeit unter die „syndromatischen Gruppen“ gefasst, um die Abgrenzung einer Bewertung auf syndromatischer Ebene im Gegensatz zur Ebene des einzelnen Anfalls herauszustellen (s. auch 1.2.5).

### **2.2.3.4 Antikonvulsive Therapie bei Entlassung**

Als letzter Schritt der retrospektiven Datenbankanalyse wurde untersucht, ob es hinsichtlich der Behandlung oder Nichtbehandlung bzw. hinsichtlich der eingesetzten Substanzen Unterschiede zwischen den sechs syndromatischen Gruppen gab.

## 2.3 Befragung zum weiteren Verlauf

Im Anschluss an die retrospektive Analyse wurde allen Patienten am 01.10.2013 ein Bogen mit Fragen zum weiteren Verlauf nach dem ersten Anfall bzw. nach den neu aufgetretenen Anfällen zugeschickt.

Die Adressen der Patienten wurden der SAP-Datenbank der Charité entnommen. Wenn Fragebögen als nicht zustellbar zurückgesandt wurden, wurde versucht, die aktuellen Adressen der Patienten mit Hilfe von Einwohnermeldeämtern und öffentlich zugänglichen Adressquellen (Telefonbuch, Gelbe Seiten, Google-Suchanfrage) zu ermitteln. Gelingt dies, wurde ein zweiter Zustellversuch unternommen.

Mit Hilfe der Einwohnermeldeämter bzw. durch Rückmeldungen von Angehörigen erfuhren wir vom zwischenzeitlichen Versterben etlicher Patienten. Gleiches galt in Einzelfällen für das Auftreten demenzieller Erkrankungen. Eine Reihe von Patienten lehnte die Teilnahme an der Verlaufsbefragung explizit ab. Die jeweiligen Zahlen für Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt zurückgeschickt hatten, verstorben waren, eine Demenzerkrankung entwickelt hatten oder die Befragung ablehnten, wurden allgemein als „Rücklauf“ erfasst.

Entsprechend den Fragestellungen wurde untersucht, ob aus den zum Index-Zeitpunkt erhobenen Daten unabhängige Prädiktoren für das Versterben der Patienten im Verlauf ermittelt werden konnten.

Der Fragebogen beinhaltete Fragen zu folgenden Kategorien:

- *Anfälle:*

Die Patienten wurden befragt, ob nach ihrem stationären Aufenthalt jemals bzw. in den letzten 12 Monaten vor Ausfüllen des Fragebogens weitere epileptische Anfälle aufgetreten waren und wenn ja, wann der letzte Anfall aufgetreten war. Falls Anfälle in den letzten 12 Monaten angegeben wurden, wurden die Patienten außerdem nach deren Häufigkeit befragt.

Des Weiteren wurden die Patienten um Angaben zur Semiologie und den Umständen der Anfälle gebeten (Bewusstseinsverlust, Sturz, Schlafgebundenheit).

- *Antikonvulsive Medikation:*

Die Patienten wurden um Auskunft gebeten, ob sie aktuell Medikamente zur Behandlung von epileptischen Anfällen einnehmen und wenn ja, welche Substanzen und in welcher Dosierung. Des Weiteren sollten die Patienten auch früher eingenommene Antikonvulsiva, deren Dosierung und den Einnahmezeitraum aufführen sowie angeben, wer die Medikamente abgesetzt hatte und aus welchem Grund.

Neben Antikonvulsiva wurden auch andere aktuell eingenommene Medikamente und deren Dosierung abgefragt.

- *Andere Erkrankungen:*

In dieser Kategorie wurden die Patienten gebeten, Komorbiditäten aus einer vorgegebenen Liste anzukreuzen.

- *Beruf, Familie, Lebensumfeld:*

Neben einer Frage nach ihrem aktuellen Familienstand sollten die Patienten angeben, ob sich ihr erster epileptischer Anfall bzw. die weiteren Anfälle negativ auf ihr privates und/oder ihr berufliches Leben ausgewirkt hatten.

Des Weiteren gab es je eine Frage zur Herkunft (geboren in Deutschland oder im Ausland) der Patienten bzw. beider Elternteile und zu ihrem Bildungsgrad.

Schließlich wurden die Patienten in dieser Kategorie gefragt, ob sie zum Zeitpunkt ihrer Behandlung in der Charité einen Führerschein besessen hatten und damals regelmäßig Auto gefahren waren bzw. ob sie dies in den vergangenen 12 Monaten getan hatten.

- *Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität:*

Um Näheres über den Gesundheitszustand der Patienten zu erfahren, wurden sie gebeten, das Liverpool Adverse Events Profile (LAEP) auszufüllen. Das LAEP ist ein Fragebogen zur Erfassung von typischen Nebenwirkungen von antiepileptischen Medikamenten (Baker et al. 1994, Kowski et al. 2016). Zu 19 Nebenwirkungen (beispielsweise Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Müdigkeit) wird in Form einer Likert-Skala abgefragt, ob die jeweilige Nebenwirkung in den vergangenen 4 Wochen nie, selten, manchmal oder immer bzw. oft auftrat (ebd.).

Je nach Antwort wird ein Punktwert zwischen 1 (nie) und 4 (immer/oft) notiert, was bei 19 Fragen eine Summe von 19 – 76 Punkten ergibt (ebd.). Ab 45 Punkten wird ein Medikament hinsichtlich seines Nebenwirkungsprofils als „toxisch“ bewertet (Martins et al. 2011).

Im Anschluss sollten die Patienten ihren allgemeinen Gesundheitszustand und ihre allgemeine Lebensqualität während der vorangegangenen 4 Wochen auf einer visuellen Analogskala von 0 (= sehr schlecht) bis 10 (= sehr gut) bewerten.

- *global subjektive Bewertung der epileptischen Anfälle:*

Als Abschluss des Fragebogens wurden den Patienten vier Fragen vorgelegt, in denen sie ihren Anfall bzw. ihre Anfälle global subjektiv bewerten sollten. Im einzelnen sollten die Patienten einschätzen: ob ihr erster epileptischer Anfall einen entscheidenden Einschnitt in ihr Leben dargestellt hatte; in welchen Bereichen (gesundheitlich, seelisch, familiär, beruflich, sonstiges) sich ihr Leben nach dem ersten Anfall verändert hatte; ob sie das Thema epileptischer Anfall zum Zeitpunkt der Befragung gelassener, mit mehr Sorge oder noch genauso betrachteten wie zur Zeit ihres Charité-Aufenthalts; und ob sie, von ihrem aktuellen persönlichen Standpunkt aus, eine Behandlung direkt nach dem stationären Aufenthalt für angemessen hielten.

Entsprechend den Fragestellungen wurde untersucht, ob es Zusammenhänge zwischen der syndromatischen Zuordnung bzw. der Behandlung (oder Nichtbehandlung) zum Entlassungszeitpunkt und den Ergebnissen der Verlaufsbefragung gab. Hierbei wurde die ursprüngliche Gruppenzuordnung auf Basis der Informationen vom Index-Zeitpunkt (stationärer Aufenthalt) beibehalten. Zwar ist es fallweise möglich, dass sich durch das Auftreten weiterer Anfälle im Verlauf die syndromatische Zuordnung änderte – so würde z.B. bei einem Patienten mit einem initial isolierten unprovokierten Anfall nach Auftreten eines weiteren unprovokierten Anfalls zwangsläufig die Diagnose Epilepsie gestellt. Dies gilt allerdings nicht, wenn es sich bei dem zweiten Anfall um einen akut-symptomatischen Anfall handelt, z.B. nach Alkoholentzug. Diese Differenzierung wurde im Fragebogen nicht vorgenommen. Eine korrekte Unterscheidung ihrer Anfälle in akut-symptomatisch und unprovokiert konnte von den Patienten auch nicht

erwartet werden. Folglich ist eine neue syndromatische Zuordnung auf Basis der Fragebogenantworten nicht möglich.

Die Angaben zu Komorbiditäten, anderen Medikamenten (außer der anti-iktalen Prophylaxe), der Dosierung von Medikamenten sowie zwischenzeitlich eingenommenen, aber zum Verlaufszeitpunkt bereits wieder abgesetzten Antikonvulsiva wurden wegen der großen Heterogenität der Antworten und der geringen Aussagekraft für die Fragestellungen dieser Arbeit aus der Analyse ausgeklammert. Ebenso wurde die Aussagekraft der Angaben zum Bildungsgrad und einem ggf. ausländischen Geburtsland sowie dem Geburtsland der Eltern nachträglich als wenig erheblich eingestuft, sodass auch diese Fragen nicht weiter ausgewertet wurden.

Bei der zweiten global subjektiven Frage (in welchen Bereichen sich das Leben der Patienten nach dem ersten Anfall verändert hatte) waren Mehrfachantworten möglich. Dies führte zu einer Vielzahl verschiedener Kombinationen – angesichts dieser Heterogenität und der inhaltlichen Dopplung der Fragestellung mit anderen Fragen wurde auch dieser Punkt bei der quantitativen Analyse ausgeklammert.

## **2.4 Statistik**

Die aus der Datenbank der Charité erhobenen Daten sowie die Daten aus der Verlaufsbefragung wurden in einer mittels Microsoft Office Access erstellten Datenbank gesammelt. Dieses Programm erleichtert durch praktikable Eingabeoberflächen die rasche Dokumentation der Daten. Aus dem Inhalt der Datenbank wurde im nächsten Schritt eine Microsoft Office Excel Tabelle erstellt, die für jeden anonymisierten Patienten sämtliche erhobenen Daten enthielt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 20.

Für kontinuierliche Variablen (beispielsweise das Alter der Patienten bei stationärem Aufenthalt) wurden Mittelwert, Standardabweichung und Median ermittelt und die Normalverteilung der Daten mittels Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Wenn Mittelwerte normalverteilter Variablen verglichen wurden, wurde hierfür der 2-seitige t-Test für unabhängige Variablen angewandt. Beim Vergleich der Mittelwerte nicht

normalverteilter kontinuierlicher Variablen kam der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung.

Häufigkeiten kategorialer Variablen (beispielsweise das Geschlecht oder die syndromatische Zuordnung) wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Wenn die kategorialen Variablen mehr als zwei Kategorien besaßen (z.B. die Variable „Anfallsklassifikation“ mit den vier Kategorien „einfach- oder komplex-fokal“, „sekundär generalisiert“, „generalisiert unklar“ und „unklassifizierbar“) und sich zwischen zwei Gruppen (z.B. zwischen Patienten mit Rückmeldung versus Patienten ohne Rückmeldung) ein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeiten bei diesen Variablen zeigte, wurden zusätzlich (ebenfalls mittels Chi-Quadrat-Test) Einzelberechnungen durchgeführt; hierbei wurde für jede einzelne Kategorie untersucht, ob sie signifikant häufiger in einer der beiden Gruppen vorkam. Das Ziel bestand darin herauszufinden, welche Kategorie(n) im Einzelnen für den signifikanten Unterschied über alle Kategorien hinweg verantwortlich war(en).

Für die dichotom ausgeprägte Variable „Versterben im Verlauf“ (Patient zum Verlaufszeitpunkt verstorben oder überlebend) sollten des Weiteren unabhängige Prädiktoren ermittelt werden. Zu diesem Zweck wurden das Geschlecht, die klassifikatorische Zuordnung der Anfälle basierend auf der Anamnese sowie alle Variablen, die bei der univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang zum Versterben aufwiesen, in ein binär logistisches Regressionsmodell eingeschlossen. Der Einschluss erfolgte rückwärts schrittweise mit den Parametern  $p < 0,1$  (Aufnahme) und  $p < 0,05$  (Ausschluss), maximal 20 Iterationen, Klassifikationstrennwert 0,5, in das Modell eingeschlossener Konstante und einem Konfidenzintervall von 95 %. Das allgemeine Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  angenommen.

## **2.5 Ethikvotum**

Die Studie wurde unter der Antragsnummer EA2/123/11 von einem positiven Votum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin begleitet. Alle Patienten, die den Fragebogen zurückgeschickt haben, haben dieser Befragung zuvor schriftlich zugestimmt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Neuaufgetretene Anfälle und stationärer Aufenthalt**

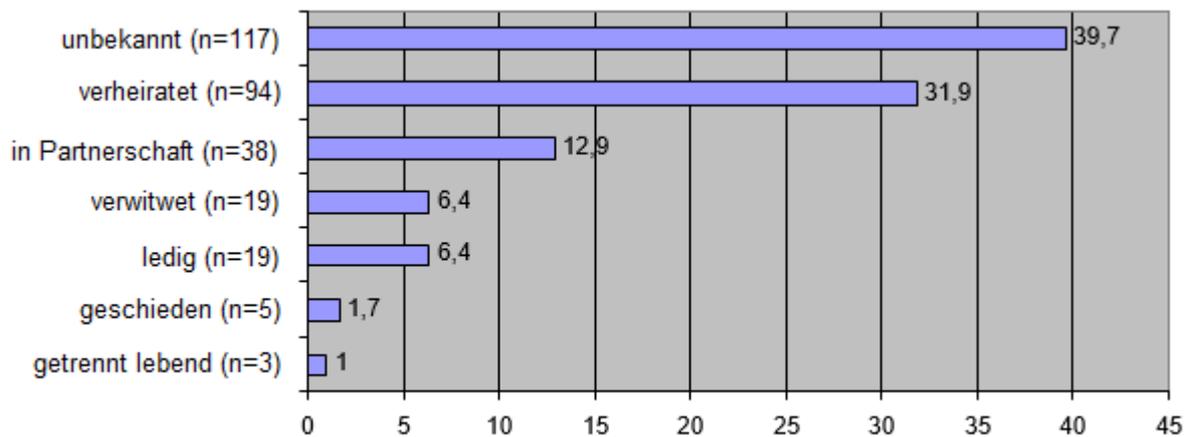
##### **3.1.1 Einschluss**

Laut der Datenbank der Charité – Universitätsmedizin Berlin befanden sich zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2010 1.311 Patienten mit einer Entlassungsdiagnose ICD-10: G40.1 bis G.40.9 in der Klinik für Neurologie (Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) in stationärer Behandlung. 295 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien (Campus Mitte: n=120, Campus Virchow-Klinikum: n=175). Gründe für den Ausschluss waren z.B. das Auftreten von epileptischen Anfällen vor dem Zeitfenster von 3 Monaten vor der stationären Aufnahme (Patienten mit bekannter Epilepsie) und das Nichtzutreffen der Diagnose epileptischer Anfall (Verdachtsfälle, die sich letztlich nicht bestätigten). Für das Jahr 2008 wurden 91 Patienten eingeschlossen, für die Jahre 2009 und 2010 waren es pro Jahr jeweils n = 102.

Die Patienten verbrachten durchschnittlich  $5,7 \pm 5,1$  Tage (Median 4,0; Spanne 0 bis 41) auf der Station, wobei ein Aufenthalt von 0 Tagen bedeutet, dass die Patienten am selben Tag aufgenommen und wieder entlassen wurden.

##### **3.1.2 Demografie**

Die eingeschlossenen Patienten waren zu 59,3 % männlich (n = 175) und bei ihrem stationären Aufenthalt durchschnittlich 57,1 Jahre alt ( $\pm 19,1$ ; Median 59; Spanne 18 bis 95 Jahre). Die Frauen waren signifikant älter als die Männer (59,8 versus 55,2 Jahre,  $p = 0,025$ ). Die folgende Abbildung gibt Auskunft über den Familienstand:



**Abb. 4: Familienstand bei stationärem Aufenthalt.** Angaben in %.

### 3.1.3 Anfallssemiologie

Nach der Erhebung der demografischen Stammdaten wurden aus den Arztbriefen und Rettungsstellenscheinen Informationen über die Anfallssemiologie erhoben. Die Angaben waren in den seltensten Fällen vollständig, erlaubten in der Zusammenschau aber in der Regel einen ausreichenden Überblick über den stattgehabten Anfall, insbesondere in Bezug auf die Anfallsdiagnose und die Zuordnung der Anfallsart (s. 3.1.4).

Bei 282 (95,6 %) Patienten lag eine Information darüber vor, wie viele Anfälle sich bis zur stationären Aufnahme bereits ereignet hatten. Der Anfall, der gegebenenfalls zur stationären Aufnahme führte, wurde hierbei mitgezählt. Im Durchschnitt hatten sich pro Patient bis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 1,5 Anfälle ereignet ( $\pm 1,1$ ; Median 1; Spanne 1 bis 12).

Im Folgenden wurden anamnestische Informationen zu Augenöffnung bzw. Augenschluss während des Anfalls, lateralem Zungenbiss und unfreiwilliger Miktion (Enuresis) bzw. unfreiwilliger Defäkation (Enkopresis) während des Anfalls erhoben. Das Ziel war, Hinweise auf einen sicher *epileptischen* Anfall (im Gegensatz zu anderen Ereignissen nicht-epileptischer Genese, wie z.B. Synkope, Hypoglykämie, psychogener nicht-epileptischer Anfall usw.) zu sammeln. Die Informationen hierzu waren in den Arztbriefen und Rettungsstellenscheinen oft unvollständig. Bei etwa einem Drittel der Patienten (n = 96) lag eine Information zu der Fragestellung vor, ob

der Patient während des Anfalls die Augen geöffnet oder geschlossen hatte. Von diesen 96 hatten 85 Patienten (88,5 %) die Augen während des Anfalls geöffnet. Auch für die Fragen, ob ein lateraler Zungenbiss stattgefunden bzw. ob es im Rahmen des Anfalls zu Enuresis oder Enkopresis gekommen war, lag wie bei der Frage nach der Augenöffnung nur bei einer Minderheit der Patienten eine Information vor. Diese war in den meisten Fällen negativ, wie die folgende Tabelle im Einzelnen zeigt. Insbesondere zur Enkopresis wurde in den Arztbriefen und Rettungsstellenscheinen nur in Ausnahmefällen Angaben gemacht.

**Tab. 1: Zungenbiss, Enuresis, Enkopresis.**

<b>Anamnestische Angaben</b>	<b>Zungenbiss</b>	<b>Enuresis</b>	<b>Enkopresis</b>
vorhanden (%)	75 (25,4)	52 (17,6)	6 (2)
nicht vorhanden (%)	89 (30,2)	108 (38,6)	40 (13,6)
unklar (%)	3 (1)	6 (2)	2 (0,7)
keine Angabe (%)	128 (43,4)	129 (43,7)	247 (83,7)

Die Angabe „unklar“ bedeutet, dass zwar anamnestische Angaben gemacht wurden, diese jedoch für eine eindeutige Zuordnung nicht aussagekräftig oder eindeutig genug waren.

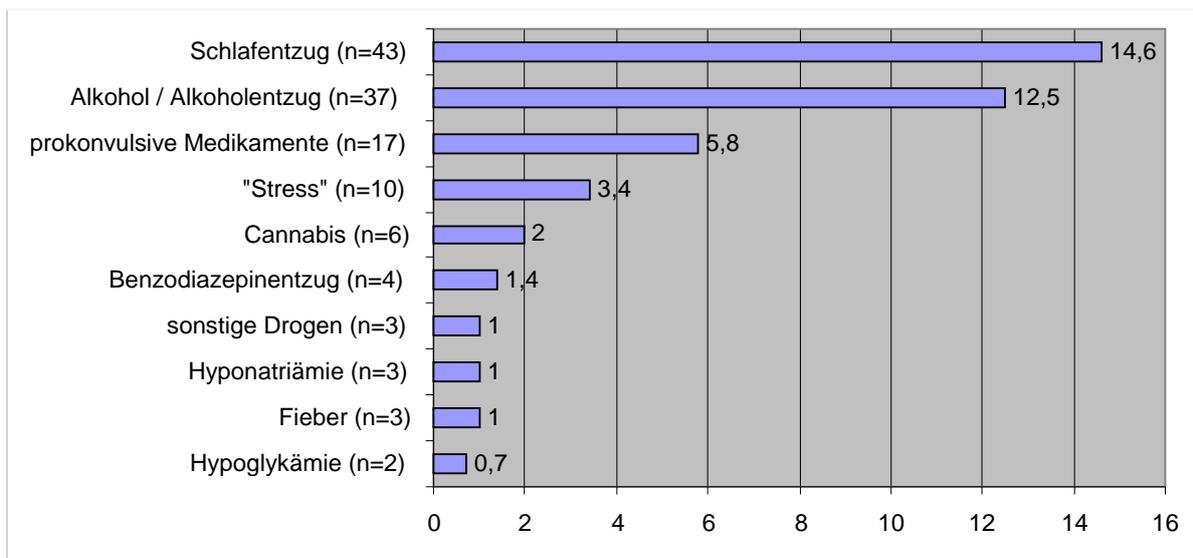
Bei 210 Patienten (71,2 %) lagen Informationen über den Bewusstseinszustand während des Anfalls und bei 213 Patienten (72,2 %) über den Bewusstseinszustand nach dem Anfall vor. Dort, wo diese Informationen vorlagen, wiesen sie überwiegend auf einen epileptischen Anfall hin: Bei 192 Patienten (89,7 %) war das Bewusstsein während des Anfalls beeinträchtigt und bei 189 Patienten (88,7 %) wurde von Desorientiertheit nach dem Anfall berichtet.

Die nächste Fragestellung betraf das Auftreten motorischer Zeichen (tonisch-klonische Entäußerungen). In der überwiegenden Zahl der Fälle, bei denen hierzu Informationen vorlagen (237 von 268 Patienten = 87,4 %), wurde in der Anamnese von solchen motorischen Zeichen berichtet.

Im Anschluss wurde erhoben, ob Hinweise auf eine fokale Einleitung der Anfälle vorlagen – bei 163 Patienten (55,3 %) lag hierzu eine Information vor, hiervon hatten

135 Patienten (82,8 %) einen Anfall mit beobachteter und dokumentierter fokaler Einleitung.

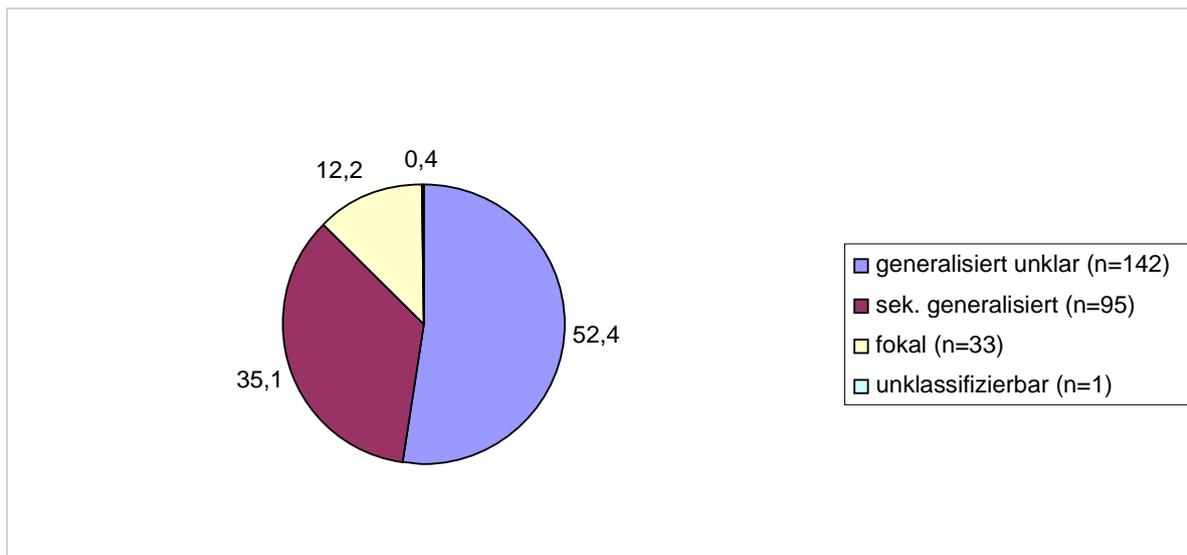
Als Letztes wurde erfasst, ob in der Anamnese von prokonvulsiven Faktoren wie z.B. Schlafentzug, Alkoholentzug oder Hyponatriämie berichtet wurde. Bei 92 Patienten (31,2 %) wurde von prokonvulsiven Faktoren berichtet, bei 75 Patienten (25,4 %) lagen ausdrücklich keine solchen Faktoren vor. Bei 128 Patienten (43,4 %) lagen hierzu in den Arztbriefen und Rettungssellenscheinen keine Informationen vor. Die folgende Abbildung führt die prokonvulsiven Faktoren im Einzelnen auf.



**Abb. 5: Prokonvulsive Faktoren.** Angaben in %. Patienten hatten teils mehrere prokonvulsive Faktoren. Schlafentzug als häufigster prokonvulsiver Faktor genannt. Hyponatriämie = Serumnatrium < 115 mmol/l; Hypoglykämie = Serumglukose < 35 mg/dl; Fieber = Körpertemperatur > 38,5°C.

### 3.1.4 Anfallsdiagnose

Trotz der oft unvollständigen anamnestischen Informationen war es bei der großen Mehrheit der Patienten (n=271; 91,9 %) möglich, allein anhand der Informationen aus der Anamnese bereits einen sicheren epileptischen Anfall bzw. mehrere sichere epileptische Anfälle zu diagnostizieren. Die Anfälle der 271 Patienten, bei denen die Anamnese für die Anfallsdiagnose ausreichte, wurden im Folgenden klassifiziert.



**Abb. 6: Anfallsklassifikation.** Angaben in %. Mehrheitlich lagen generalisiert unklare Anfälle vor. „generalisiert unklar“ = Anfall mit generalisierten motorischen Entäußerungen ohne Hinweis auf eine fokale Einleitung; sek. = sekundär.

Den einzigen unklassifizierbaren Anfall erlitt eine Patientin, bei der laut Rettungsscheine initial tonisch-klonische Zeichen der Extremitäten vorlagen, an welche sich eine linksseitige Hemiparese anschloss. Es fehlten Informationen darüber, ob die motorischen Zeichen ebenfalls nur linksseitig oder bilateral auftraten, sodass der Anfall keiner Anfallsart zugeordnet werden konnte. Die sich dem Anfall anschließende Hemiparese legt allerdings die Annahme nahe, es habe sich um ein fokal eingeleitetes Geschehen gehandelt. Tatsächlich wurde bei der betreffenden Patientin in der Bildgebung eine Neoplasie kontralateral zur Seite der postiktalen Parese festgestellt, sodass auf der Basis dieser weiterführenden Information davon ausgegangen werden kann, dass sie einen fokalen oder einen sekundär generalisierten Anfall erlitten hat.

### 3.1.5 Diagnostik

Bei 24 Patienten waren zur Sicherung der Diagnose „epileptischer Anfall“ zusätzlich zur Anamnese noch weitere Informationen über die durchgeführte Diagnostik (EEG, Bildgebung, CK-Wert) erforderlich. Mit Hilfe dieser Befunde konnte die Diagnose „epileptischer Anfall“ bei diesen 24 Patienten letztlich ebenfalls mit Sicherheit gestellt werden. Die diagnostischen Befunde wurden, wenn verfügbar, für alle Patienten erhoben, also auch für diejenigen 271 Patienten, bei denen die Informationen aus

der Anamnese für die Diagnose eines epileptischen Anfalls bereits ausgereicht hatten – mit dem Ziel, die Anfälle im nächsten Schritt auch auf syndromatischer Ebene zuordnen zu können (s. 3.1.6).

### 3.1.5.1 EEG

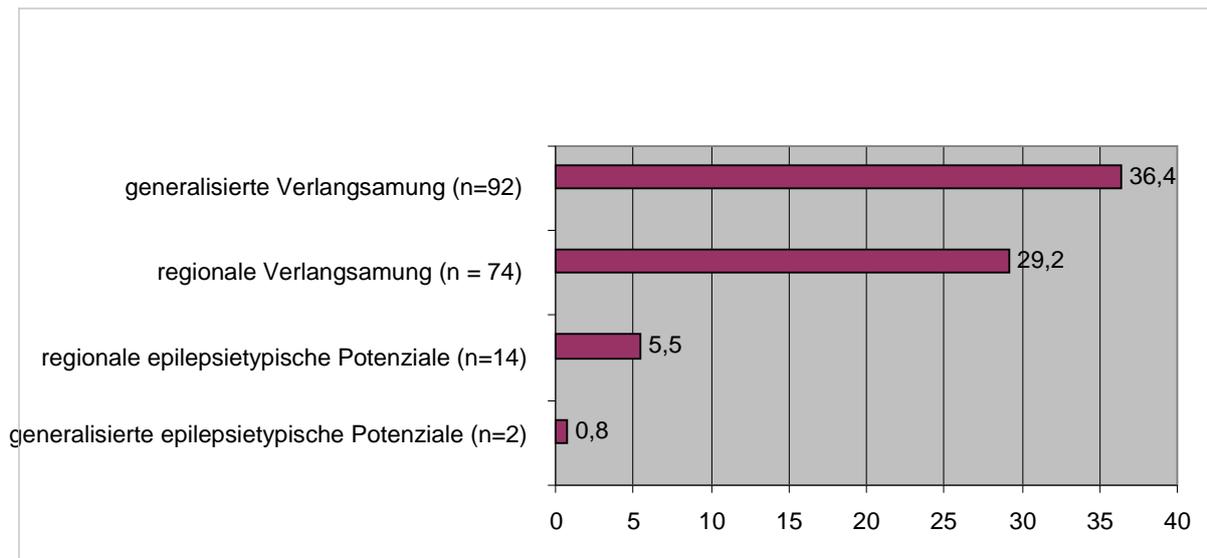
Bei 275 Patienten (87,5 %) wurde eine EEG-Untersuchung durchgeführt (Routine-EEG und/oder Schlafentzugs-EEG). Die folgende Abbildung schlüsselt auf, welcher Modus wie häufig zum Einsatz kam.



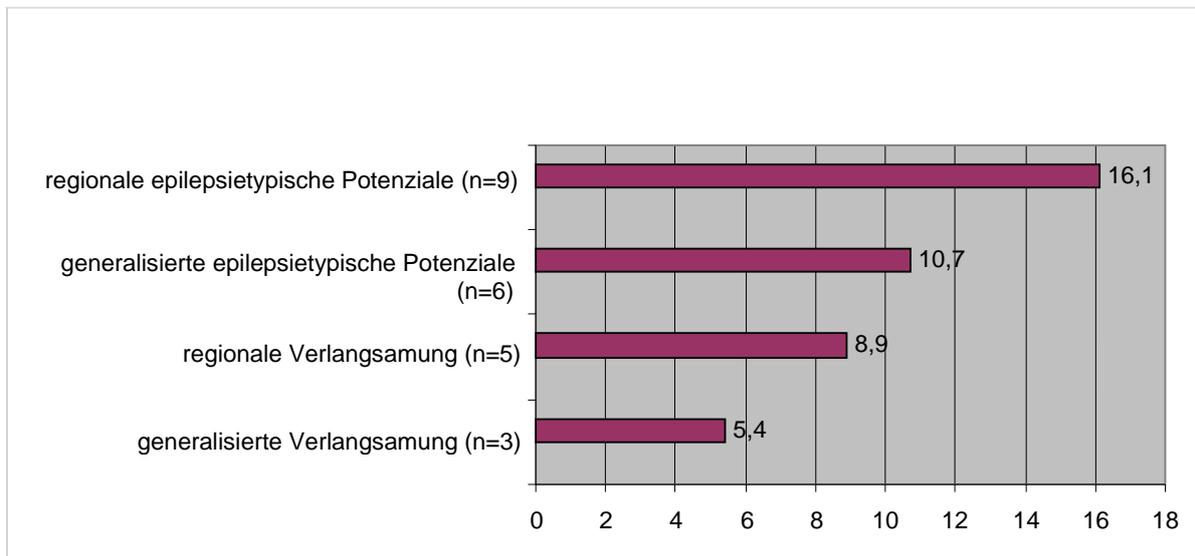
**Abb. 7: Durchführung von EEG-Diagnostik.** Angaben in %. Ca. zwei Drittel nur Routine-EEG.

Im Routine-EEG wurden mehrheitlich pathologische Befunde erhoben (n=143 von 253; 56,5 %), wogegen die pathologischen Befunde im Schlafentzugs-EEG – wenn auch bei deutlich geringerer Fallzahl – in der Minderheit waren (n=23 von 56; 41,1 %).

Die folgenden zwei Abbildungen stellen die erhobenen pathologischen Befunde im Einzelnen dar. Zum Teil wurden pro Patient mehrere pathologische Befunde erhoben. Bei keinem Patienten lag ein iktales EEG vor.



**Abb. 8: Pathologische Befunde im Routine-EEG.** N=182 Patienten, Angaben in %. Die Prozentwerte beziehen sich auf alle Patienten, die ein Routine-EEG erhielten.



**Abb. 9: Pathologische Befunde im Schlafentzugs-EEG.** N=23 Patienten, Angaben in %. Die Prozentwerte beziehen sich auf alle Patienten, die ein Schlafentzugs-EEG erhielten.

Bei den 257 Patienten, die eine EEG-Untersuchung erhielten (Routine- und/oder Schlafentzugs-EEG), legten deren Ergebnisse bei 25,7 % (n=66) einen Zusammenhang mit der Anfallsgenese nahe – sei es einerseits durch das Vorliegen regionaler epilepsietypischer Potenziale oder regionaler Verlangsamungen, deren Lokalisation zur Anfallsbeschreibung aus der Anamnese und/oder zu Befunden aus der Bildgebung passten und die somit auf syndromatischer Ebene die Diagnose „fokale Epilepsie“ stützten, oder sei es andererseits durch generalisierte epilepsietypische Potenziale, die auf der syndromatischen Ebene die Diagnose „generalisierte Epilepsie“ nach sich zogen (s. 3.1.6.). Folglich wurden diese 25,7 %

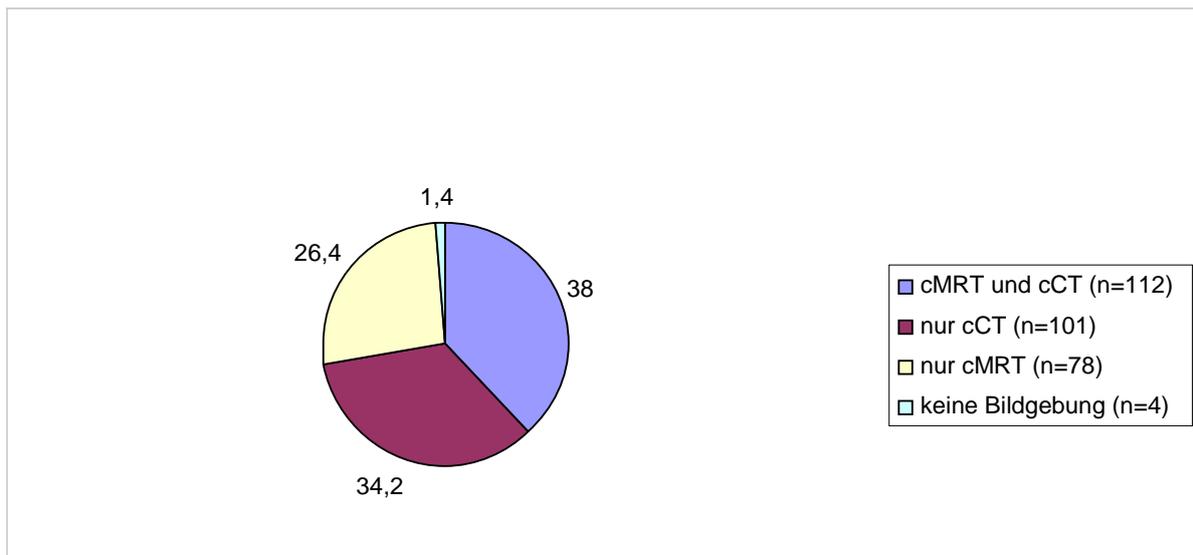
der EEG-Untersuchungen als „hilfreich für die syndromatische Zuordnung“ gewertet. Bei den restlichen 191 Patienten (74,3 %) lieferte die EEG-Untersuchung keinen sicheren Beitrag zur syndromatischen Zuordnung.

Für sich allein war das Routine-EEG in 21,7 % (n=55 von 253) der Untersuchungen im oben beschriebenen Sinne hilfreich für die syndromatische Zuordnung. Beim Schlafentzugs-EEG traf dies auf 25 % (n=14 von 56) der Untersuchungen zu. Bei den 52 Patienten, die beide Untersuchungsmodi erhielten, lieferte in 21,2 % (n=11) der Fälle erst das Schlafentzugs-EEG einen Befund, der in Zusammenhang mit der Anfallsgenese gebracht werden konnte.

Besonders bedeutsam ist das EEG für Patienten mit nur einem einzelnen, generalisiert unklaren Anfall, da hier die EEG-Untersuchung den entscheidenden Hinweis auf eine fokale Genese oder aber auf einen generalisierten Anfallsbeginn liefern kann – was wiederum auf syndromatischer Ebene die Diagnose „fokale Epilepsie“ versus „generalisierte Epilepsie“ nach sich zieht. Ohne entsprechende Auffälligkeiten im EEG (oder in der Bildgebung) würde die Diagnose „isolierter unprovoked Anfall“ gestellt (vorausgesetzt, es hat kein akut-symptomatischer Anfall stattgefunden). 80 von 88 Patienten mit einem einzelnen generalisiert unklaren, *nicht* akut-symptomatischen Anfall erhielten eine EEG-Untersuchung, welche bei 22 Patienten (27,5 %) hilfreich für die syndromatische Zuordnung im Verlauf war (s. 3.1.6). Von diesen 22 hatten 18 Patienten eine fokale Epilepsie und vier Patienten eine generalisierte Epilepsie. Bei den letztgenannten vier Patienten ist das EEG von den hier betrachteten Untersuchungen die *einzig*e syndromatisch wegweisende Diagnostik, da bildgebende Untersuchungen bei diesen Patienten keine wegweisenden Befunde zeigen.

### **3.1.5.2 Bildgebung – Durchführung und Befunde**

Bei der großen Mehrheit der Patienten (n = 291 Patienten; 98,6 %) wurde mindestens eine bildgebende Untersuchung (cCT und/oder cMRT) durchgeführt. Welche Untersuchung wie häufig durchgeführt wurde, zeigt folgende Abbildung:



**Abb. 10: Durchführung von bildgebender Diagnostik.** Angaben in %.

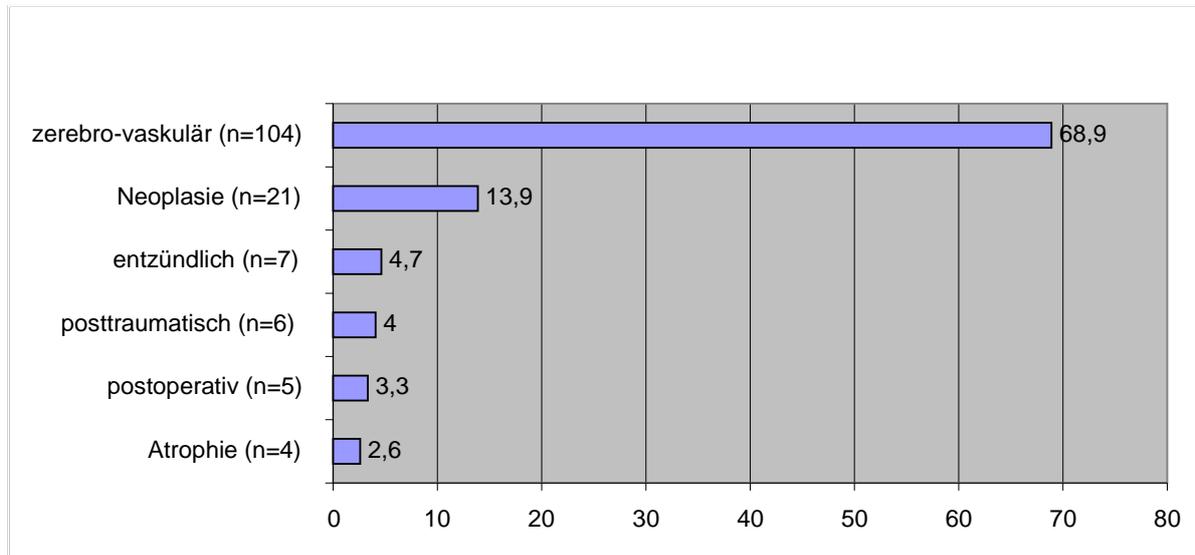
Die Patienten, die ein cMRT erhielten, waren im Durchschnitt jünger (53,1 versus 64,2 Jahre,  $p < 0,001$ ) als die Patienten ohne cMRT. Hinsichtlich Geschlecht und Anamnese unterschieden sich die beiden Gruppen dagegen nicht. Die folgende Tabelle listet die häufigsten Befunde aus der Bildgebung auf (CCT / cMRT), wobei nur diejenigen Befunde aufgelistet sind, die mindestens dreimal erhoben wurden.

**Tab. 2: Pathologische Befunde in der Bildgebung.**

Pathologischer Befund	Häufigkeit in cCT (n = 213)	Häufigkeit in cMRT (n = 190)
zerebro-vaskulär* (%)	65 (30,5)	
Z.n. ischämischem Hirninfarkt** (%)		22 (11,6)
Z.n. hämorrhagischem Hirninfarkt** (%)		4 (2,1)
Neoplasie (%)	11 (5,2)	13 (6,8)
Leukenzephalopathie (%)	20 (9,4)	28 (14,7)
Parenchymdefekt (%)	17 (8,0)	10 (5,3)
Hirnatrophie (%)	7 (3,3)	5 (2,6)
Gefäßmalformation** (%)		6 (3,2)
Gliose** (%)		12 (6,3)
Hippocampusatrophie** (%)		4 (2,1)
unklare multiple Signalveränderungen** (%)		10 (5,3)
unklare Raumforderung** (%)		6 (3,2)
vereinzelte mikroangiopathische Veränderungen** (%)		3 (1,6)

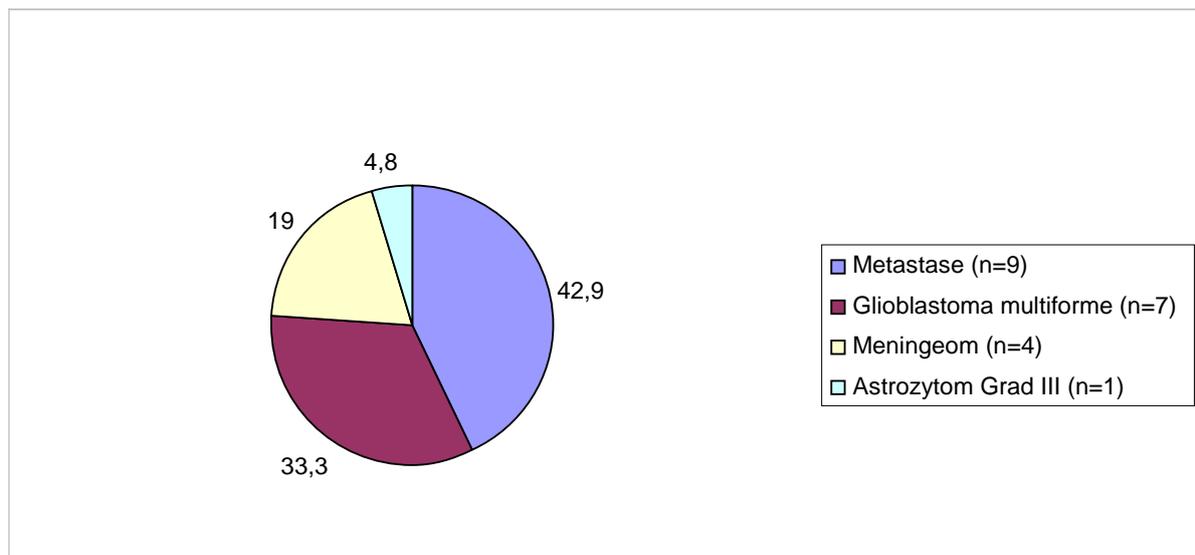
\* Befund wurde nur für cCT erhoben; \*\* Befund wurde nur für cMRT erhoben; Z.n. = Zustand nach.

Von den 291 Patienten, bei denen eine Bildgebung durchgeführt wurde, war diese bei 151 (51,9 %) hilfreich für die syndromatische Zuordnung. Bei diesen Patienten wurde die Ätiologie ausgehend von den Bildgebungsbefunden genauer bestimmt.



**Abb. 11: Ätiologie der Anfälle.** Angaben in %. Prozentwerte beziehen sich auf alle Patienten mit für die diagnostische Zuordnung hilfreicher Bildgebung. Daneben jeweils einmal vertreten: posthypoxische Veränderungen und kortikale Malformation; zweimal vertreten: Hippocampusklerose.

Zerebro-vaskuläre Ursachen führten die Liste der Ätiologien mit mehr als zwei Dritteln aller Fälle eindeutig an. Die an zweiter Stelle liegenden Neoplasien wurden im Folgenden näher unterteilt, wofür neben den Bildgebungsbefunden auch alle anderen aus den Arztbriefen verfügbaren Informationen (z.B. Histologie) genutzt wurden. Die Neoplasien verteilten sich wie folgt:



**Abb. 12: Unterteilung der Neoplasien.** Angaben in %. Am häufigsten lagen Metastasen vor.

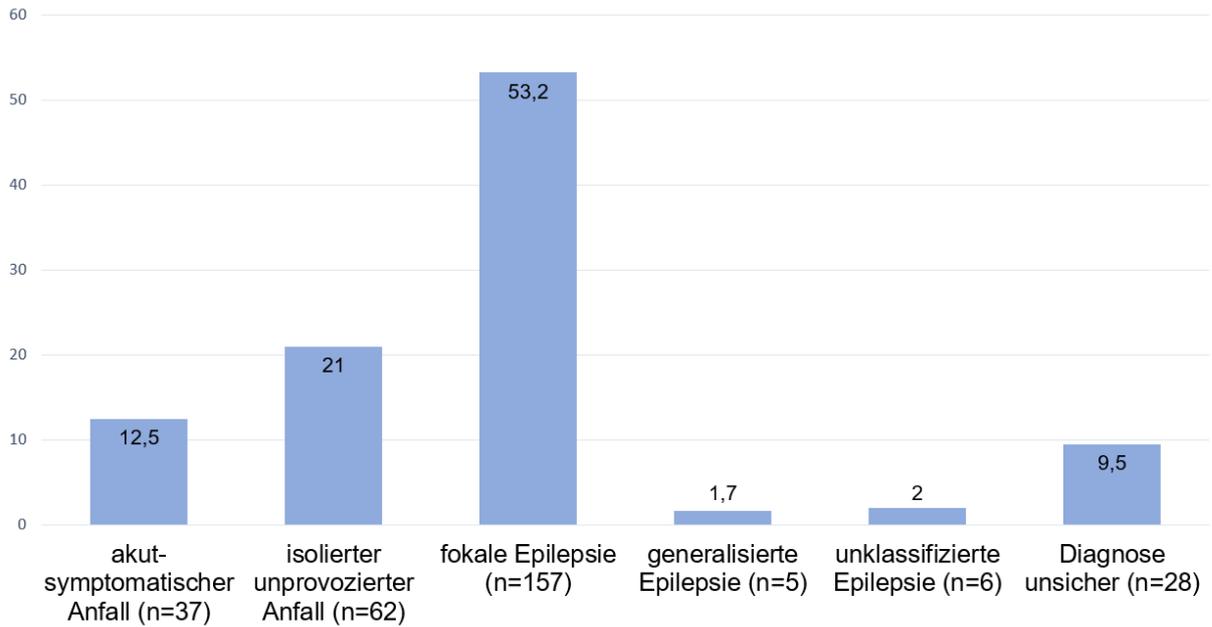
### 3.1.5.3 CK-Wertbestimmung

Bei 270 Patienten (91,5 %) erfolgte mindestens einmal eine CK-Wert-Bestimmung. Diese erfolgte bei 96 Patienten (35,6 %) im Zeitfenster zwischen der begonnen 4. und der vollendeten 24. Stunde nach dem Anfall und ergab einen CK-Wert von durchschnittlich 707,5 U/l ( $\pm 884,6$  U/l; Median 423,5 U/l; Spanne 21 bis 5.658 U/l). Zweiundsiebzig Patienten (26,7 % aller Patienten mit jemals erfolgter CK-Wert-Bestimmung und 75 % der Patienten mit CK-Wert-Bestimmung im diagnostisch relevanten Zeitfenster) hatten einen CK-Wert von über 180 U/l. Der durchschnittliche CK-Wert dieser Patienten lag bei 914,9 U/l ( $\pm 933,7$  U/l; Median 567 U/l; Spanne 187 bis 5.658 U/l). Bei 24 Patienten (8,1 % aller CK-Wert-Bestimmungen und 25 % der CK-Wert-Bestimmungen im relevanten Zeitfenster) war der CK-Wert normwertig. Diese Patienten hatten einen CK-Wert von im Durchschnitt 80,8 U/l ( $\pm 43,8$ ; Median 71; Spanne 21 bis 178). Bei den restlichen 199 Patienten wurde der CK-Wert nicht oder außerhalb des Zeitfensters bestimmt.

Wie oben erwähnt, war bei 24 Patienten die sichere Diagnose eines stattgehabten epileptischen Anfalls *nicht* allein anhand der Informationen aus der Anamnese möglich (s. 3.1.4). Bei fünf von diesen 24 Patienten (20,8 %) war die CK im diagnostisch relevanten Zeitfenster erhöht. Hieraus folgt, dass die CK-Wertbestimmung bei diesen fünf Patienten den entscheidenden Beitrag für die sichere Diagnose eines epileptischen Anfalls lieferte.

### 3.1.6 Zuordnung zu den syndromatischen Gruppen

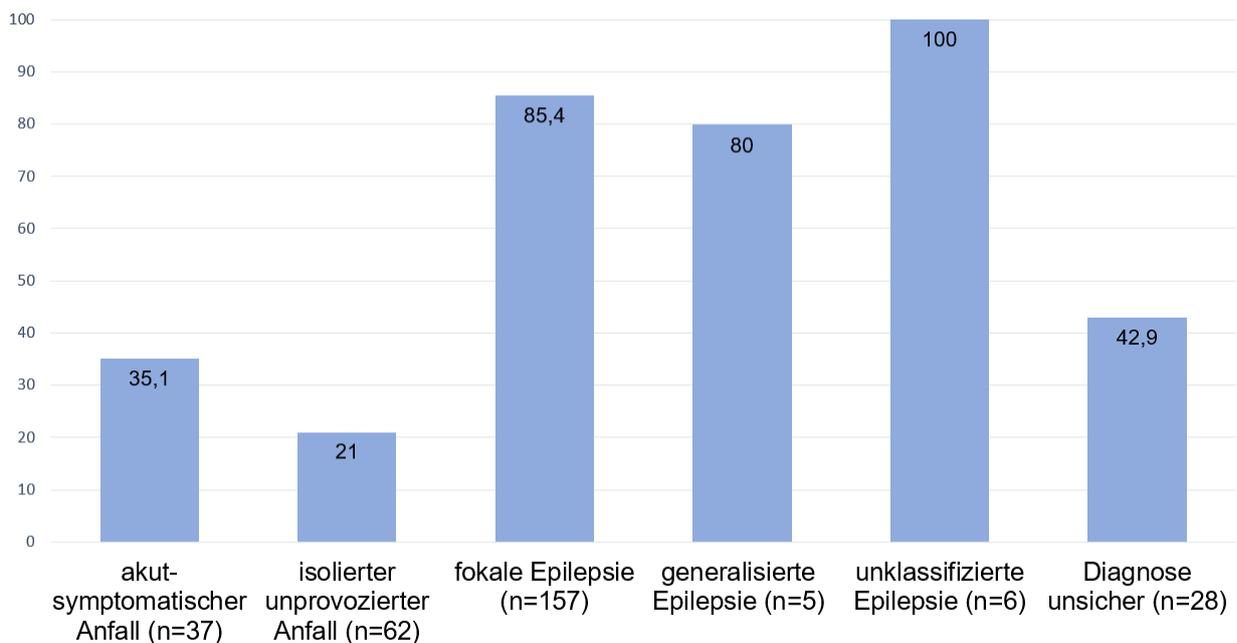
In der Zusammenschau aller verfügbaren anamnestischen und diagnostischen Informationen wurden die Patienten den sechs syndromatischen Gruppen wie folgt zugeordnet:



**Abb. 13: Zuordnung zu den syndromatischen Gruppen.** Angaben in %. In mehr als der Hälfte aller Fälle „fokale Epilepsie“. Anteil der Epilepsien insgesamt bei 56,9 % (n=168).

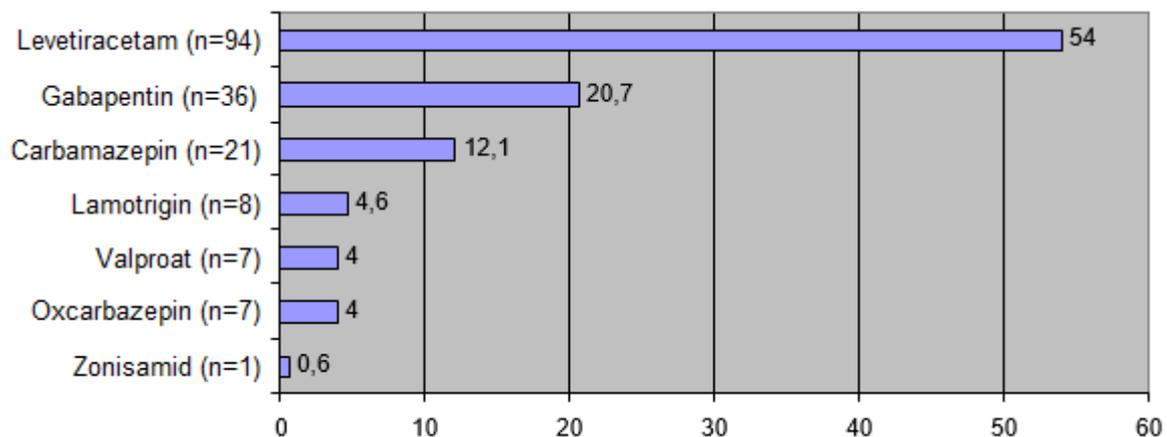
### 3.1.7 Behandlung bei Entlassung

Bei Entlassung wurde 182 Patienten (61,7 %) eine medikamentöse antikonvulsive Prophylaxe empfohlen. Acht von diesen Patienten (4,4 %) lehnten die Therapie ab.



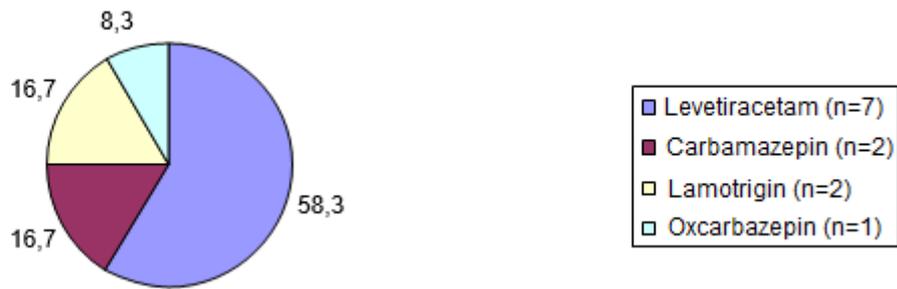
**Abb. 14: Behandlungsempfehlung bei Entlassung.** Angaben in %.

Zwischen den sechs Gruppen existiert ein signifikanter Unterschied bezüglich der Frage, ob am Ende des stationären Aufenthalts im Rahmen der Entlassmedikation eine antikonvulsive Prophylaxe empfohlen wurde oder nicht ( $p < 0,001$ ). Gleiches gilt für den Vergleich von allen Patienten mit Epilepsie und solchen mit anderen Diagnosen: Patienten mit einem akut-symptomatischen oder einem isolierten unprovzierten Anfall erhielten bei Entlassung seltener eine Behandlungsempfehlung als die Patienten mit der Diagnose einer Epilepsie ( $p < 0,001$ ). Allerdings wurden auch 13 von 62 Patienten (21%) mit einem isolierten unprovzierten Anfall und 13 von 37 Patienten (35,1 %) mit einem akut-symptomatischen Anfall bei Entlassung eine antikonvulsive Prophylaxe empfohlen. Jedem Patienten wurde initial maximal ein Antikonvulsivum verordnet.

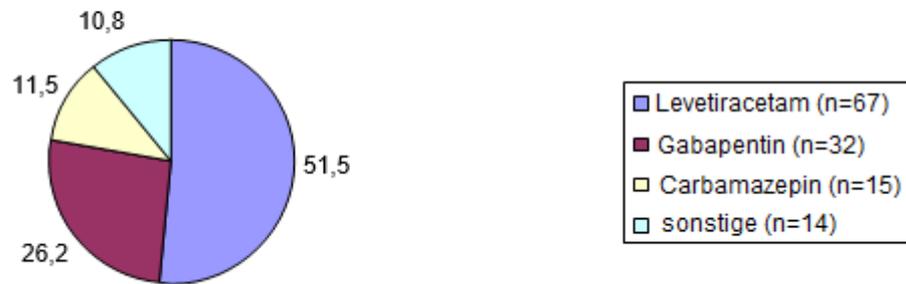


**Abb. 15: Entlassmedikation.** Angaben in %. Prozentwerte beziehen sich auf die 174 Patienten, denen bei Entlassung ein Antikonvulsivum verordnet wurde.

Patienten mit akut-symptomatischem Anfall wurden – wenn überhaupt – stets mit Levetiracetam behandelt ( $n = 12$ ). Von den vier Patienten mit generalisierter Epilepsie bekamen zwei Levetiracetam und zwei Valproat verordnet. In den anderen Gruppen kamen mehr als zwei Substanzen zum Einsatz.



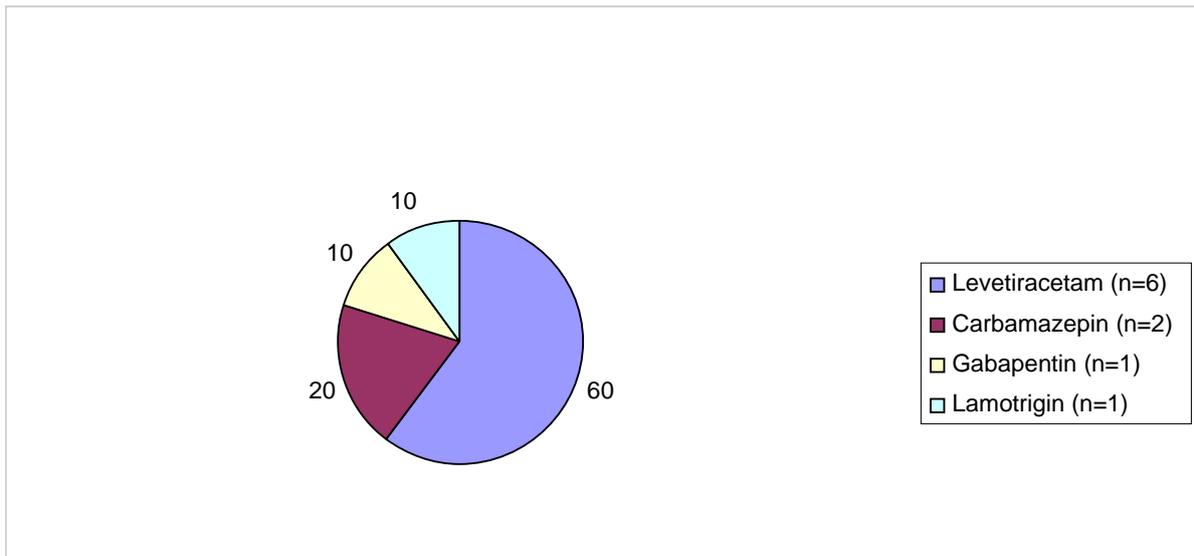
**Abb. 16: Medikamente bei isoliertem unproviziertem Anfall.** N=12, Angaben in %. Mehrheitlich Levetiracetam verordnet, gefolgt von Carbamazepin.



**Abb. 17: Medikamente bei fokaler Epilepsie.** N=128, Angaben in %. Levetiracetam führend.



**Abb. 18: Medikamente bei unklassifizierter Epilepsie.** N=6, Angaben in %. Carbamazepin führend.



**Abb. 19: Medikamente bei unsicherer Diagnose.** N=10, Angaben in %. Levetiracetam führend.

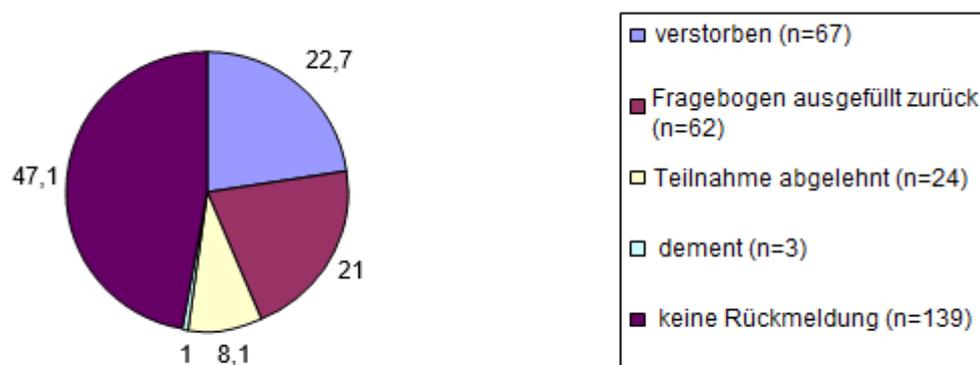
Sieht man von den beiden kleinsten Gruppen („generalisierte Epilepsie“ und „unklassifizierte Epilepsie“) ab, wurde Levetiracetam durchweg am häufigsten verordnet. Die Substanz dominierte in den verschiedenen Gruppen jedoch unterschiedlich stark: So wurde Levetiracetam bei akut-symptomatischem und isoliertem unprovokierten Anfall deutlich häufiger eingesetzt als bei allen anderen Diagnosen (n=19 von 24 bzw. 79,2 % versus n=75 von 150 bzw. 50 %, p = 0,008).

## 3.2 Verlauf nach stationärer Entlassung

Nachdem alle Informationen über den stationären Aufenthalt erhoben und evaluiert waren, wurde allen Patienten Anfang Oktober 2013 der Fragebogen zum weiteren Verlauf nach der stationären Entlassung zugeschickt.

### 3.2.1 Rücklauf

Für 156 Patienten (52,9 %) konnte im Herbst 2013 eine Verlaufsinformation erhoben werden – sei es, dass die Patienten den Fragebogen ausgefüllt zurückschickten, sei es, dass sie die Teilnahme explizit ablehnten, laut ihren Angehörigen dement waren oder seitens der Angehörigen oder des Einwohnermeldeamts eine Information über ihr zwischenzeitliches Versterben vorlag. Bei den restlichen 139 Patienten war auch nach wiederholtem Zustellversuch und einer zusätzlichen Informationsabfrage bei den Einwohnermeldeämtern keine Verlaufsinformation erhältlich.



**Abb. 20: Rückmeldung zum Verlaufszeitpunkt.** N=156 Patienten, Angaben in %. Von knapp der Hälfte der Patienten war keine Informationen zum Verlaufszeitpunkt erhältlich; insgesamt mindestens knapp ein Viertel Verstorbene; bezogen auf alle Patienten mit Rückmeldung mehr 42,9 % Verstorbene.

„dement“ = laut Angehörigen. „verstorben“ = laut Angehörigen oder Einwohnermeldeamt.

In der folgenden Tabelle werden die Patienten, von denen eine Verlaufsinformation (verstorben, Fragebogen beantwortet, Teilnahme abgelehnt oder laut Angehörigen dement) eingeholt werden konnte, mit denjenigen Patienten verglichen, über die zum Verlaufszeitpunkt keinerlei Information erhältlich war.

Tab. 3: Vergleich Patienten mit und ohne Rückmeldung.

Variable	mit Rückmeldung (n=156)	ohne Rückmeldung (n=139)	p-Wert (2-seitig)
<b>Geschlecht</b>			0,741
männlich (%)	91 (58,3)	84 (60,4)	
weiblich (%)	65 (41,7)	55 (39,6)	
<b>Alter bei Indexanfall</b> Durchschnitt $\pm$ SD	61,7 $\pm$ 18,0	51,8 $\pm$ 19,1	< 0,001
<b>Anfallsklassifikation nach Anamnese*</b>			<b>0,033</b>
einfach- oder komplex-fokal (%)	25 (17,4)	8 (6,3)	<b>0,005</b>
sekundär generalisiert (%)	47 (32,6)	48 (37,8)	0,375
generalisiert unklar (%)	71 (49,3)	71 (55,9)	0,278
unklassifizierbar (%)	1 (0,7)	0	0,332
<b>Anfallsklassifikation generalisiert oder fokal**</b>			<b>0,005</b>
generalisiert (%)	118 (82,5)	119 (93,7)	
fokal (%)	25 (17,5)	8 (6,3)	
<b>EEG</b>			0,102
physiologisch / nicht hilfreich (%)	95 (70,4)	99 (79,2)	
pathologisch (%)	40 (29,6)	26 (20,8)	
<b>Bildgebung</b>			<b>0,024</b>
physiologisch / nicht hilfreich (%)	65 (41,9)	75 (55,1)	
pathologisch (%)	90 (58,1)	61 (44,9)	
<b>Syndromatische Zuordnung</b>			0,368
akut-symptomatischer Anfall (%)	18 (11,5)	19 (13,7)	
isolierter unprovoked Anfall (%)	29 (18,6)	33 (23,7)	
fokale Epilepsie (%)	92 (59,0)	65 (46,8)	
generalisierte Epilepsie (%)	3 (1,9)	2 (1,4)	
unklassifizierte Epilepsie (%)	2 (1,3)	4 (2,9)	
Diagnose unsicher (%)	12 (7,7)	16 (11,5)	
<b>Behandlungsempfehlung bei Entlassung</b>			0,674
ja (%)	98 (62,8)	84 (60,4)	
nein (%)	58 (37,2)	55 (39,6)	

SD = Standardabweichung; \* nur Patienten mit sicherer Anfallsdiagnose anhand Anamnese;

\*\* nur Patienten mit sicherer Anfallsdiagnose anhand Anamnese und ohne „unklassifizierbare Anfälle“; „generalisiert“ = sekundär generalisiert und unklar generalisiert.

### 3.2.2 Mortalität

Fast ein Viertel aller Patienten (n = 67 bzw. 22,7%) bzw. mehr als 42,9 % der Patienten, von denen eine Rückmeldung erhältlich war (n = 67 von 156), waren zum Verlaufszeitpunkt im Oktober 2013 verstorben. Die Verstorbenen unterschieden sich in verschiedener Hinsicht von den 89 Patienten, die mit Sicherheit zum Verlaufszeitpunkt noch lebten, da sie entweder den Fragebogen beantworteten, die

Beantwortung explizit ablehnten oder laut ihren Angehörigen eine Demenz entwickelt hatten. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich hinsichtlich des Alters beim Indexanfall: Die Verstorbenen waren im Durchschnitt älter ( $69,0 \pm 15,1$  Jahre bei den Verstorbenen versus  $56,3 \pm 18,2$  Jahre bei den Überlebenden,  $p < 0,001$ ). Des Weiteren war bei den Verstorbenen im Lauf ihres stationären Aufenthalts häufiger ein pathologischer Bildgebungsbefund erhoben worden (80,3 % bei den Verstorbenen versus 58,4 % bei den Überlebenden,  $p < 0,001$ ). Den inzwischen Verstorbenen war bei ihrer Entlassung zudem häufiger eine Behandlung empfohlen worden als den Überlebenden (73,1 % versus 55,1 %;  $p = 0,021$ ).

**Tab. 4 Vergleich verstorbene und überlebende Patienten.**

Variable	Verstorbene (n=67)	Überlebende (n=89)	p-Wert (2-seitig)
<b>Geschlecht</b>			0,494
männlich (%)	37 (55,2)	54 (60,7)	
weiblich (%)	30 (44,8)	35 (39,3)	
<b>Alter bei Indexanfall</b> Durchschnitt $\pm$ SD	$69 \pm 15,1$	$56,3 \pm 18,2$	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Behandlungsempfehlung bei Entlassung</b>			<b>0,021</b>
ja (%)	49 (73,1)	49 (55,1)	
nein (%)	18 (26,9)	40 (44,9)	
<b>Anfallsklassifikation nach Anamnese</b>			0,293
einfach- oder komplex-fokal (%)	13 (22,4)	12 (14,0)	
sekundär generalisiert (%)	21 (36,2)	26 (30,2)	
generalisiert unklar (%)	24 (41,4)	47 (54,7)	
unklassifizierbar (%)	0	1 (1,2)	
<b>Anfallsklassifikation generalisiert oder fokal**</b>			0,2
generalisiert (%)	45 (77,6)	73 (85,9)	
fokal (%)	13 (22,4)	12 (14,1)	
<b>EEG</b>			0,818
physiologisch / nicht hilfreich (%)	36 (69,2)	59 (71,1)	
pathologisch (%)	16 (30,8)	24 (28,9)	
<b>Bildgebung</b>			<b>&lt; 0,001</b>
physiologisch / nicht hilfreich (%)	13 (19,7)	52 (58,4)	
pathologisch (%)	53 (80,3)	37 (41,6)	
<b>Syndromatische Zuordnung</b>			<b>&lt; 0,001</b>
akut-symptomatischer Anfall (%)	7 (10,4)	11 (12,4)	0,711
isolierter unprovoked Anfall (%)	4 (6,0)	25 (28,1)	<b>&lt; 0,001</b>
fokale Epilepsie (%)	53 (79,1)	39 (43,8)	<b>&lt; 0,001</b>
generalisierte Epilepsie (%)	0	3 (3,4)	0,129
unklassifizierte Epilepsie (%)	0	2 (2,2)	0,217
Diagnose unsicher (%)	3 (4,5)	9 (10,1)	0,191

SD = Standardabweichung; \* nur Patienten mit sicherer Anfallsdiagnose bereits anhand Anamnese;  
 \*\* nur Patienten mit sicherer Anfallsdiagnose bereits anhand Anamnese und ohne unklassifizierbare Anfälle; „generalisiert“ = sekundär generalisiert und unklar generalisiert.

Auch bei der Zuordnung zu den syndromatischen Gruppen konnte über alle sechs Gruppen hinweg ein signifikanter Unterschied zwischen Verstorbenen und Überlebenden ermittelt werden ( $p < 0,001$ ). Im Folgenden wurden einzelne Gruppen unter der Fragestellung verglichen, ob Patienten mit einer mutmaßlich „schwereren“ Diagnose (Epilepsie) sich häufiger unter den Verstorbenen fanden als Patienten, deren Diagnose eine bessere Anfallsprognose vermuten ließ (isolierter unprovokierter Anfall / akut-symptomatischer Anfall). Vernachlässigt man die Patienten aus der Gruppe „Diagnose unsicher“ und vergleicht alle Patienten mit akut-symptomatischem oder isoliertem unprovokiertem Anfall ( $n = 47$ ) mit den Patienten mit der Diagnose einer Epilepsie (fokale, generalisierte und unklassifizierte Epilepsie zusammengefasst;  $n = 97$ ), so befanden sich unter den Verstorbenen häufiger Patienten mit Epilepsie als unter den Überlebenden 82,8 % versus 55,0 %,  $p < 0,001$ ). Dieser hochsignifikante Unterschied blieb auch bestehen, wenn die Patienten mit akut-symptomatischem Anfall ausgeklammert wurden, und Verstorbene und Überlebende hinsichtlich der Frage verglichen wurden, ob bei ihrem stationären Aufenthalt ein isolierter unprovokierter Anfall oder eine Epilepsie vorgelegen hatte: Bei den Verstorbenen hatte bei 4 von 57 Patienten (7,0 %) ein isolierter unprovokierter Anfall zur stationären Aufnahme geführt, bei den Überlebenden lag dieser Anteil mit 36,2 % (25 von 69 Patienten) signifikant höher ( $p < 0,001$ ).

Im Folgenden sollten unabhängige Prädiktoren dafür ermittelt werden, dass Patienten innerhalb von 2,75 bis 5,75 Jahren nach dem ersten Anfall verstarben. Hierfür wurden diejenigen Variablen, die im Schritt zuvor einer univariaten Analyse unterzogen worden waren (Geschlecht, Anfallsklassifikation, Alter bei Indexanfall, syndromatische Zuordnung, Vorhandensein pathologischer Bildgebungsbefunde und Behandlungsempfehlung bei Entlassung) in ein binär linear logistisches Regressionsmodell eingeschlossen. Patienten, die auf der syndromatischen Ebene der Gruppe „Diagnose unsicher“ zugeordnet waren, wurden von der Analyse ausgeschlossen, sodass als Ausgangsbasis für die multivariate Analyse die Patientenzahl bei  $n = 144$  lag. Die Variable „EEG“ wurde wegen der geringen Fallzahl und der Tatsache, dass das Regressionsmodell nur mit vollständigen Datensätzen arbeitet, nicht in die multivariate Analyse eingeschlossen. Als unabhängige Prädiktoren für ein Versterben der Patienten im oben genannten Zeitraum konnten das Alter beim Indexanfall (OR 1,037 [1,012-1,063],  $p = 0,004$ ) und

das Vorhandensein pathologischer Bildgebungsbefunde (OR 3,656, [1,570-8,517],  $p = 0,003$ ) identifiziert werden (s. Tabelle 5). In einem weiteren Schritt wurden nur die 89 Patienten mit pathologischen Bildgebungsbefunden analysiert, um herauszufinden, ob sich innerhalb dieser offenbar besonders gefährdeten Gruppe weitere Charakteristika finden lassen, die bereits zum Zeitpunkt des Neuauftretens epileptischer Anfälle Hinweise auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko liefern – mit dem Ziel, zukünftig jene besonders gefährdeten Patienten einer intensivierten Beobachtung bzw. medizinischen Betreuung zuführen zu können. Die Variablen Geschlecht, Alter bei Indexanfall, Anfallsklassifikation und syndromatische Zuordnung wurden abermals in ein binär-logistisches Regressionsmodell eingeschlossen. Hierbei erwies sich ausschließlich das Alter beim Indexanfall als unabhängiger Prädiktor (OR 1,056 [1,056-1,100],  $p = 0,008$ ).

**Tab. 5: Unabhängige Prädiktoren für Versterben.**

Variable	Verstorbene (n=64)	Überlebende (n=80)	binäre logistische Regression, Exp(B) [95% CI]
<b>Geschlecht</b>			
männlich (%)	35 (54,7)	48 (60,0)	n.s.
weiblich (%)	29 (45,3)	32 (40,0)	1,000 [Referenz]
<b>Alter bei Indexanfall</b>			<b>1,037 [1,012-1,063], p=0,004</b>
Durchschnitt $\pm$ SD	70,1 $\pm$ 13,8	56,5 $\pm$ 18,7	
<b>Behandlungsempfehlung bei Entlassung</b>			
ja (%)	48 (75,0)	44 (55,0)	n.s.
nein (%)	16 (25,0)	36 (45,0)	1,000 [Referenz]
<b>Anfallsklassifikation nach Anamnese</b>			
einfach- oder komplex-fokal (%)	20 (31,3)	13 (16,3)	1,000 [Referenz]
sekundär generalisiert (%)	20 (31,3)	25 (31,3)	n.s.
generalisiert unklar (%)	24 (37,5)	42 (52,5)	n.s.
<b>Bildgebung</b>			
physiologisch / nicht hilfreich (%)	11 (17,2)	44 (55,0)	1,000 [Referenz]
pathologisch (%)	53 (82,8)	36 (45,0)	<b>3,656 [1,570-8,517], p=0,003</b>
<b>Syndromatische Zuordnung</b>			
akut symptomatischer Anfall isolierter unprovozierte Anfall (%)	7 (10,9)	11 (13,8)	n.s.
fokale Epilepsie (%)	4 (6,3)	25 (31,3)	1,000 [Referenz]
generalisierte Epilepsie (%)	53 (82,8)	39 (48,8)	n.s.
unklassifizierte Epilepsie (%)	0 (0,0)	3 (3,8)	n.s.
	0 (0,0)	2 (2,5)	n.s.

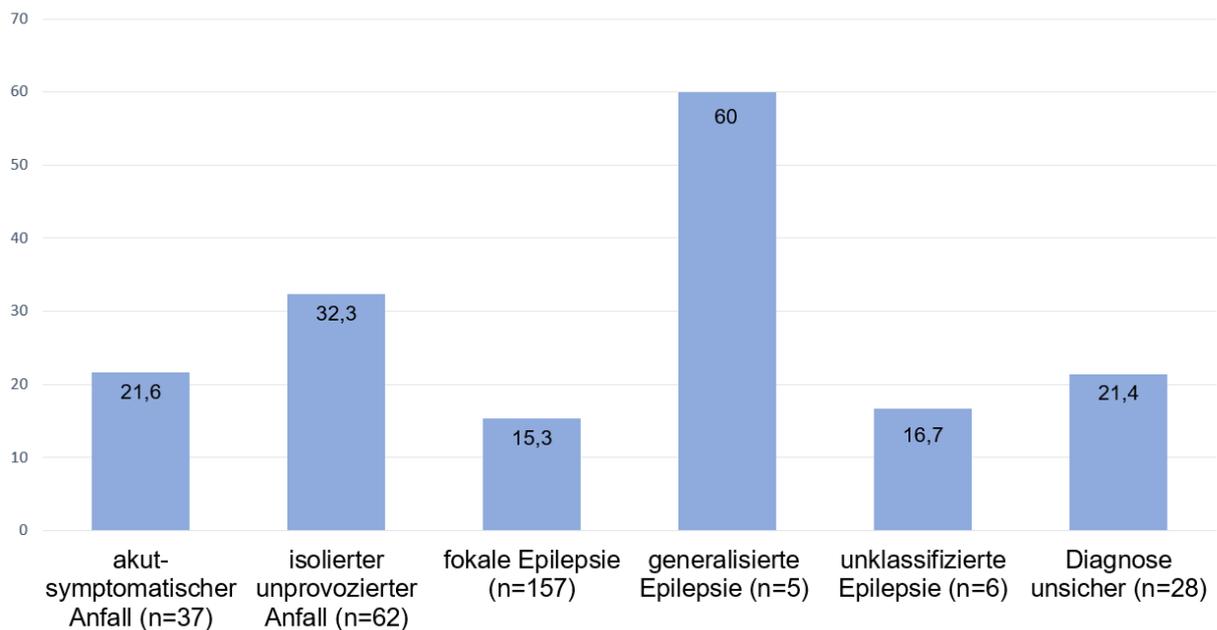
SD = Standardabweichung; n.s. = nicht signifikant; Exp(B) = Odds Ratio; CI = Konfidenzintervall 95%.

### 3.2.3 Demografie der Antwortenden

Die 62 Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt zurückschickten, waren zum Zeitpunkt ihres stationären Aufenthalts durchschnittlich  $51,9 \pm 17,8$  Jahre alt (Spanne 22 bis 90 Jahre, Median 49,8 Jahre) und zu 67,7 % (n = 42) männlich. Im Vergleich zu den Patienten, die den Fragebogen nicht beantworteten, waren die Antwortenden beim stationären Aufenthalt signifikant jünger ( $51,9 \pm 17,8$  Jahre versus  $58,5 \pm 19,3$  Jahre,  $p = 0,011$ ).

### 3.2.4 Antwortende in den syndromatischen Gruppen

In den einzelnen syndromatischen Gruppen antworteten die Patienten wie folgt:

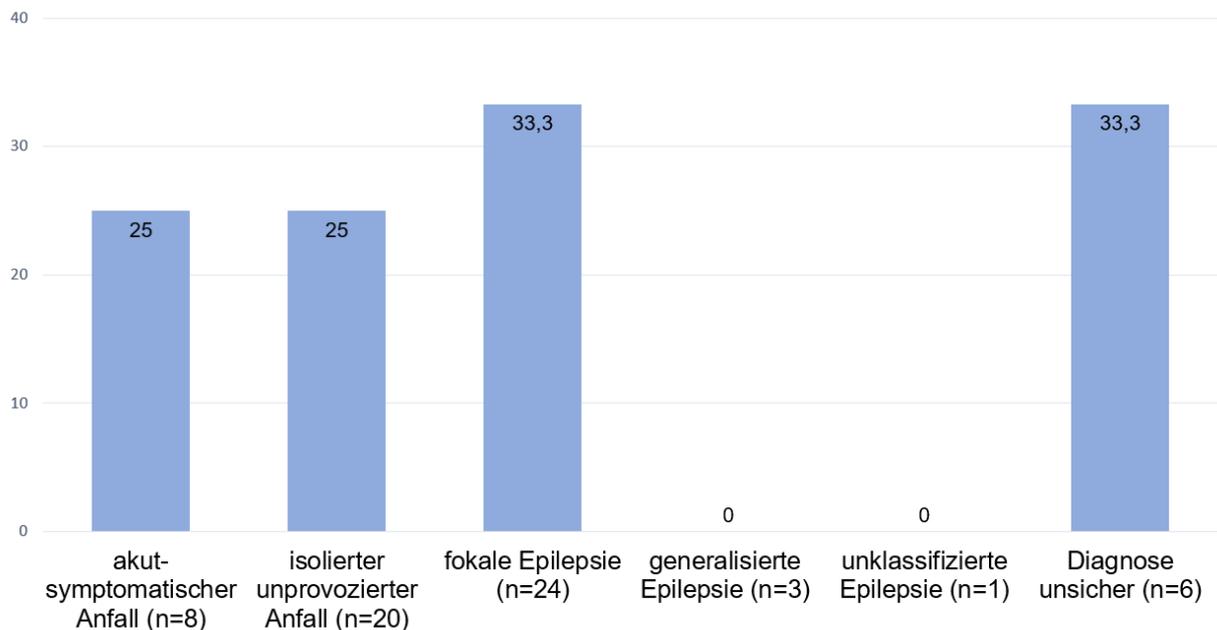


**Abb. 21: Antwortende in den syndromatischen Gruppen.** Angaben in %.

### 3.2.5 Auswertung des Fragebogens

#### 3.2.5.1 Rezidivanfälle

Knapp drei Viertel der Antwortenden ( $n = 45$  bzw.  $72,6\%$ ) gab an, im gesamten Verlaufszeitraum keine Rezidivanfälle gehabt zu haben. Von den 17 Patienten mit Rezidivanfällen gaben sechs Patienten ( $35,3\%$ ) an, auch innerhalb des letzten Jahres Rezidivanfälle gehabt zu haben. Hiervon hatten zwei Patienten monatlich mehrere Anfälle, zwei Patienten nur einen einzigen Anfall, ein Patient hatte mehrere Anfälle, die seltener als monatlich auftraten, und ein Patient machte keine Angaben zur Anfallsfrequenz.



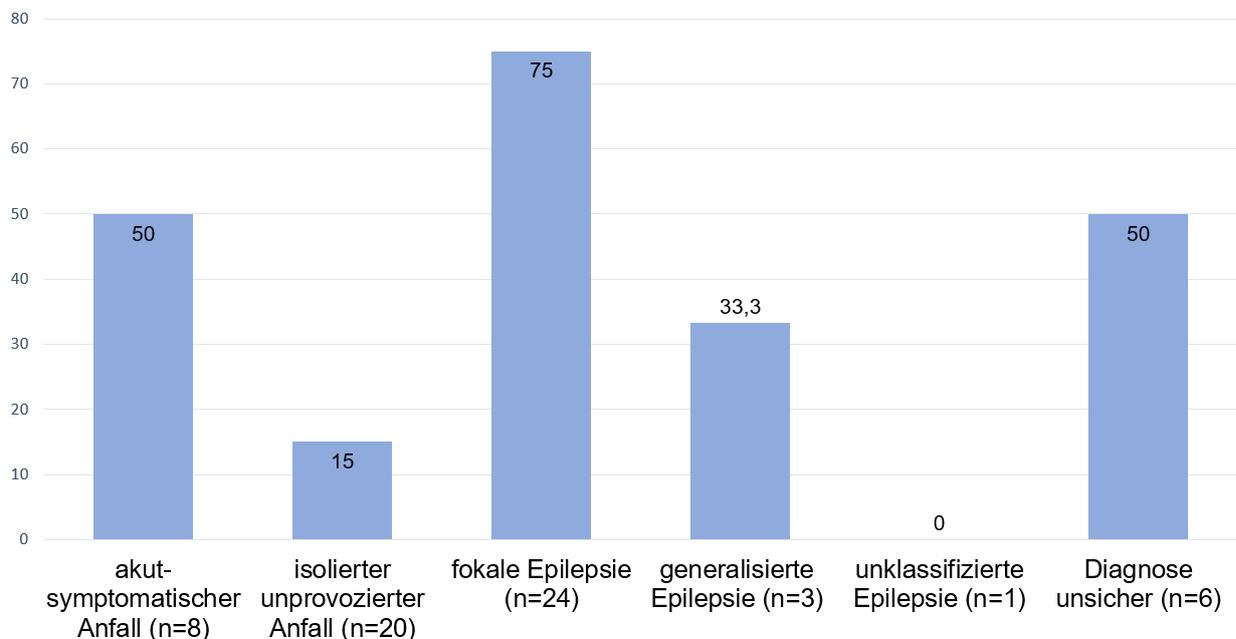
**Abb. 22: Rezidivanfälle in den syndromatischen Gruppen.** Angaben in %. Prozentwerte jeweils auf alle Antwortenden in der jeweiligen Gruppe bezogen;  $n$ -Gesamt = 62 (= alle Patienten, die den Fragebogen beantworteten); kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,578$ ).

Was die beim stationären Aufenthalt erhobenen Daten (demografische Basisdaten, Anfallsklassifikation, Ergebnisse der Zusatzuntersuchungen, syndromatische Klassifikation und Behandlungsempfehlung) angeht, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Rezidivanfälle(n).

Auf die Fragen zur Semiologie der Rezidivanfälle antworteten die Patienten wie folgt: Bei 15 von 17 Patienten (88,2 %) hatten sich im Rahmen eines oder mehrerer Anfälle Stürze ereignet; 11 von 17 Patienten (64,7 %) berichteten von einem Bewusstseinsverlust. Auf die Frage, ob sich die Anfälle aus dem Wachen oder aus dem Schlaf ereigneten, antworteten sieben von 17 Patienten (41,2 %), dass sich die Anfälle aus dem Schlaf ereignet hatten, gegenüber sechs Patienten (35,3 %), bei denen die Anfälle aus dem Wachen heraus aufgetreten waren. Vier Patienten (23,5 %) gaben an, dass die Rezidivanfälle teils aus dem Schlafen, teils aus dem Wachen auftraten.

### 3.2.5.2 Behandlung im Verlauf

Von den 62 Patienten, die den Fragebogen beantworteten, gab eine knappe Mehrheit (n=33 bzw. 53,2 %) an, zurzeit keine Antikonvulsiva einzunehmen. 27 Patienten (43,5 %) erhielten eine antikonvulsive Prophylaxe in Form einer Monotherapie und zwei Patienten (3,2 %) wurden mit zwei Medikamenten behandelt. Kein Patient nahm mehr als zwei Antikonvulsiva ein. In der folgenden Abbildung sind die Anteile der Behandelten pro syndromatischer Gruppe dargestellt.



**Abb. 23: Behandlung zum Verlaufszeitpunkt.** Angaben in %. Prozentwerte jeweils auf alle Antwortenden in der jeweiligen Gruppe bezogen; n-Gesamt = 62 (= alle Patienten, die den Fragebogen beantworteten); die sechs Gruppen unterschieden sich bezgl. der Frage, ob zum Verlaufszeitpunkt behandelt wurde ( $p = 0,005$ ).

Zwischen den sechs Gruppen existierte ein hochsignifikanter Unterschied ( $p = 0,005$ ) bezüglich der Behandlung oder Nichtbehandlung zum Verlaufszeitpunkt.

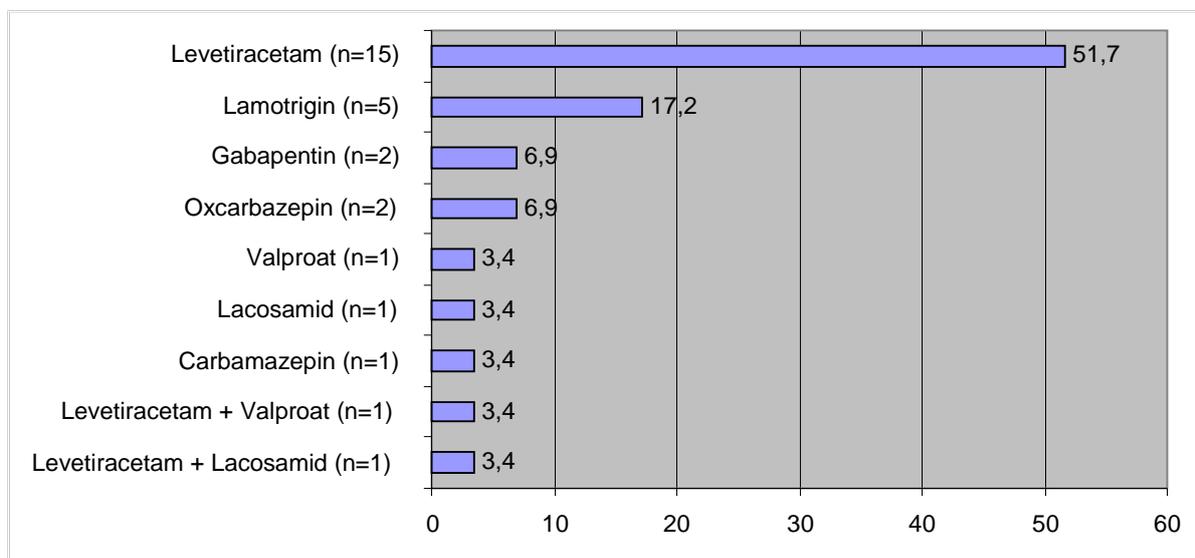
Dies wurde im nächsten Schritt genauer betrachtet und nur Patienten mit akut-symptomatischem oder isoliertem unproviziertem Anfall auf der einen Seite und Patienten mit Epilepsie auf der anderen Seite verglichen – in der Erwartung, Patienten, denen initial die Diagnose Epilepsie zugewiesen worden war, hätten vermutlich auch im Verlauf noch häufiger die Indikation für eine Behandlung als Patienten ohne initiale Diagnose einer Epilepsie. Diese Erwartung bestätigte sich: Patienten mit der initialen Diagnose einer Epilepsie wurden auch zum Verlaufszeitpunkt deutlich häufiger behandelt als Patienten, bei denen ein akut-symptomatischer oder ein isolierter unprovocierter Anfall zum stationären Aufenthalt geführt hatte ( $n = 19$  von  $28$  bzw.  $67,9\%$  versus  $n=7$  von  $28$  bzw.  $25,0\%$ ;  $p = 0,001$ ). Auch wenn man die Fälle mit akut-symptomatischem Anfall ausklammert, wurden die Patienten mit initial isoliertem unprovocierten Anfall seltener behandelt als diejenigen mit der initialen Diagnose einer Epilepsie ( $3$  von  $20$  bzw.  $15\%$  versus  $19$  von  $28$  bzw.  $67,9\%$ ,  $p < 0,001$ ).

Für beide Analysen wurde die Gruppe „Diagnose unsicher“ vernachlässigt.

In der Gruppe der Patienten, bei denen zum Index-Zeitpunkt ein akut-symptomatischer Anfall diagnostiziert worden waren und bei denen folglich entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, wenn überhaupt, nur eine vorübergehende Therapieindikation bestand (Elger, Berkenfeld et al. 2017), waren zum Verlaufszeitpunkt noch vier von acht Patienten behandelt. Zwei von diesen vier behandelten Patienten hatten im Verlauf Rezidivanfälle, sodass davon ausgegangen werden kann, dass sie nach ihrem initial akut-symptomatischen Anfall eine Epilepsie entwickelten, die eine dauerhafte Therapie entsprechend den Leitlinien rechtfertigte. Für die vier im Verlauf behandelten Patienten mit einem initial akut-symptomatischen Anfall wurde die Ätiologie ihrer Anfälle (zum Index-Zeitpunkt, also zum Zeitpunkt des stationären Aufenthalts) näher betrachtet: Eine Patientin hatte einen Alkoholentzugsanfall und nach eigenen Angaben im Verlauf keine Rezidivanfälle. Dennoch wurde die Patientin zum Verlaufszeitpunkt, also mehrere Jahre nach ihrem Alkoholentzugsanfall, weiterhin mit Gabapentin behandelt. Bei einer anderen Patientin lag eine Enzephalitis ohne Erregernachweis (und auch ohne

den Nachweis oligoklonaler Banden im Liquor, zumindest im Rahmen des stationären Aufenthalts) vor. Die betreffende Patientin hatte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zwei Anfälle erlitten und zählte im Verlauf zu den zwei Patienten, bei denen zum Verlaufszeitpunkt trotz Therapie mehrere Anfälle pro Monat auftraten. Bei den restlichen zwei Patienten waren die epileptischen Anfälle kurze Zeit (weniger als 7 Tage) nach einem Schlaganfall aufgetreten. Während bei einem dieser zwei Patienten nie Rezidivanfälle auftraten und er dennoch weiter behandelt wurde, hatte der andere Patient Rezidivanfälle erlitten (auch in den letzten 12 Monaten vor der Verlaufsbefragung).

Bei der Wahl des eingesetzten Antikonvulsivums nahm wie schon bei der initialen Therapieentscheidung auch im Verlauf Levetiracetam den ersten Platz ein: Die Substanz wurde 15 Mal als Monotherapie und zweimal in Kombination mit einem weiteren Antikonvulsivum (Valproat bzw. Lacosamid) eingesetzt. An zweiter Stelle folgte Lamotrigin. Kein Patient erhielt mehr als zwei Antikonvulsiva.

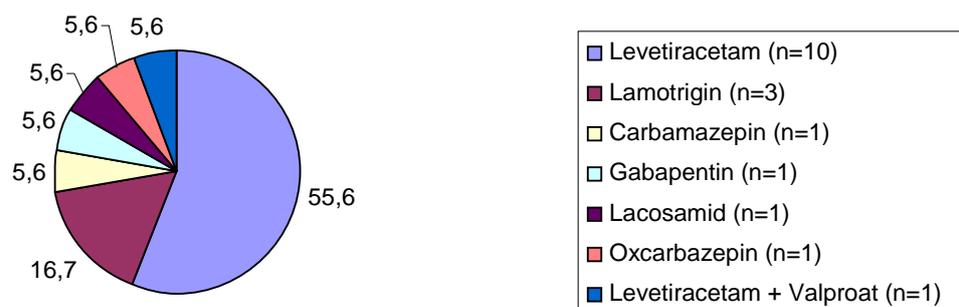


**Abb. 24: Antikonvulsive Medikation zum Verlaufszeitpunkt.** Angaben in %. Prozentwerte auf die 29 Patienten bezogen, die zum Verlaufszeitpunkt behandelt waren. Pro Patient maximal zwei Antikonvulsiva.

Daraufhin wurde genauer untersucht, wie häufig die verschiedenen Medikamente in den sechs syndromatischen Gruppen zum Verlaufszeitpunkt eingesetzt wurden. Von der Gruppe „fokale Epilepsie“ abgesehen (s.u.) war die Medikamentenverteilung überschaubar: Von den Patienten mit isoliertem unproviziertem Anfall erhielt jeweils

ein Patient Lamotrigin, einer Oxcarbazepin und einer Valproat. Bei den Patienten mit akut-symptomatischem Anfall wurde einmal Levetiracetam eingesetzt, einmal Gabapentin und einmal eine Kombination aus Levetiracetam und Lacosamid. Der einzige behandelte Patient mit generalisierter Epilepsie erhielt Levetiracetam, während der Patient mit unklassifizierter Epilepsie unbehandelt war. Bei den Patienten mit unsicherer Diagnose wurde zweimal Levetiracetam und einmal Lamotrigin eingesetzt.

Bei Patienten mit fokaler Epilepsie war die Medikamentenauswahl heterogener, wie die folgende Abbildung zeigt.



**Abb. 25: Medikamente zum Verlaufszeitpunkt bei fokaler Epilepsie.** N=18, Angaben in %. Prozentwerte auf alle Behandelten mit fokaler Epilepsie bezogen. Levetiracetam mit Abstand am häufigsten eingesetzt.

Bezüglich der Auswahl des Antikonvulsivums zeigte sich kein signifikanter

Unterschied zwischen den sechs syndromatischen Gruppen ( $p = 0,819$ ).

Die Frage, ob sie früher einmal – inzwischen abgesetzte – Antikonvulsiva

eingenommen hatten, bejahten 11 Patienten (17,7 %). Von diesen hatten fünf

Patienten die Medikamente selbständig abgesetzt, bei den anderen sechs Patienten

hatte dies ein Arzt entschieden. Als Grund für das Absetzen gaben acht Patienten

Anfallsfreiheit und zwei Patienten unerwünschte Arzneimittelwirkungen an. Ein

Patient beendete die Behandlung wegen mangelnder Wirksamkeit.

### 3.2.5.3 Soziale und berufliche Auswirkungen der Anfälle

Im Anschluss wurden den Patienten Fragen gestellt, die sich mit den Auswirkungen der Anfälle auf das Berufs- und Sozialleben befassten. Die große Mehrheit der Patienten gab an, dass der epileptische Anfall bzw. die epileptischen Anfälle keine privaten (n=56; 90,3 %) oder beruflichen (n=52; 83,9 %) Auswirkungen auf ihr Leben hatte(n). Für beide Aspekte zeigte sich kein Unterschied zwischen den sechs syndromatischen Gruppen (p = 0,873 für die Frage nach privaten Auswirkungen; p = 0,939 für die Frage nach beruflichen Auswirkungen). Ebenso zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich Alter oder Geschlecht. Darüber hinaus gaben die Patienten Auskunft über ihren aktuellen Familienstand. Die folgende Tabelle stellt den Familienstand der Patienten zum Verlaufszeitpunkt und den Familienstand zum Zeitpunkt des stationären Aufenthalts gegenüber (bezogen auf die Patienten, die den Fragebogen beantworteten).

**Tabelle 6: Familienstand im Verlauf.**

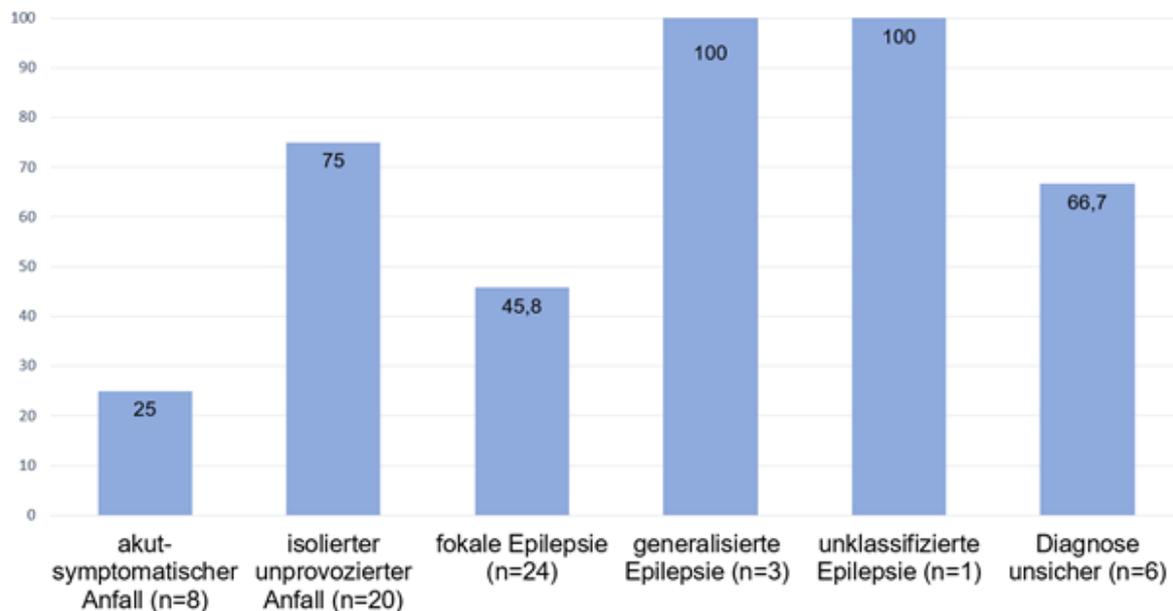
<b>Familienstand</b>	<b>bei stationärem Aufenthalt (n=62)</b>	<b>zum Verlaufszeitpunkt (n=62)</b>
in Partnerschaft (%)	10 (16,1)	8 (12,9)
ledig (%)	5 (8,1)	11 (1,6)
verheiratet (%)	27 (43,5)	38 (61,3)
verwitwet (%)	2 (3,2)	2 (3,2)
geschieden (%)	0 (0)	1 (1,6)
unbekannt (%)	18 (29,0)	2 (3,2)

Alle Angaben nur auf die 62 Patienten bezogen, die den Fragebogen beantworteten; „unbekannt“ zum Verlaufszeitpunkt bedeutet, dass die Patienten im Fragebogen zum Familienstand keine Angaben machten.

### 3.2.5.4 Autofahren

Gut zwei Drittel der Patienten (n=42 bzw. 67,7 %) gaben an, zum Zeitpunkt ihres stationären Aufenthalts (das heißt, kurz vor ihrem stationären Aufenthalt) aktiv Auto

gefahren zu sein. Zum Verlaufszeitpunkt traf dies auf einige Patienten weniger zu – mit 58,1 % (n=36) waren die Autofahrer jedoch nach wie vor in der Mehrzahl.



**Abb. 26: Aktives Autofahren zum Verlaufszeitpunkt.** Angaben in %. Prozentwerte jeweils auf alle Antwortenden in der syndromatischen Gruppe bezogen; n-Gesamt = 62 (= alle Patienten, die den Fragebogen beantworteten).

Zwischen den sechs syndromatischen Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,062$ ) bei der Frage, ob die Patienten zum Verlaufszeitpunkt aktiv Auto fahren oder nicht. Da der p-Wert (0,062) jedoch zumindest einen Trend anzeigte, wurden im Folgenden nur die Gruppen mit eher niedrigem Rezidivrisiko (isolierter unprovoked Anfall, akut-symptomatischer Anfall) und die Gruppe mit erhöhtem Rezidivrisiko (Epilepsie) verglichen (Gruppe „Diagnose unsicher“ ausgespart). Bei diesem Vergleich zeigte sich in Bezug auf das aktive Autofahren kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,589$ ).

Auch die Patienten mit tatsächlich stattgehabten Rezidivanfällen und diejenigen ohne Rezidivanfälle wurden bezüglich der Variablen „aktives Autofahren zum Verlaufszeitpunkt“ miteinander verglichen. Hierbei zeigte sich ein Trend zu „autofahrfreundlicherem“ Verhalten bei den Patienten mit Rezidivanfällen: Sie fahren tendenziell häufiger aktiv Auto als Patienten ohne Rezidivanfälle (13 von 17 bzw. 76,5 % versus 23 von 45 bzw. 51,1 %,  $p = 0,071$ ).

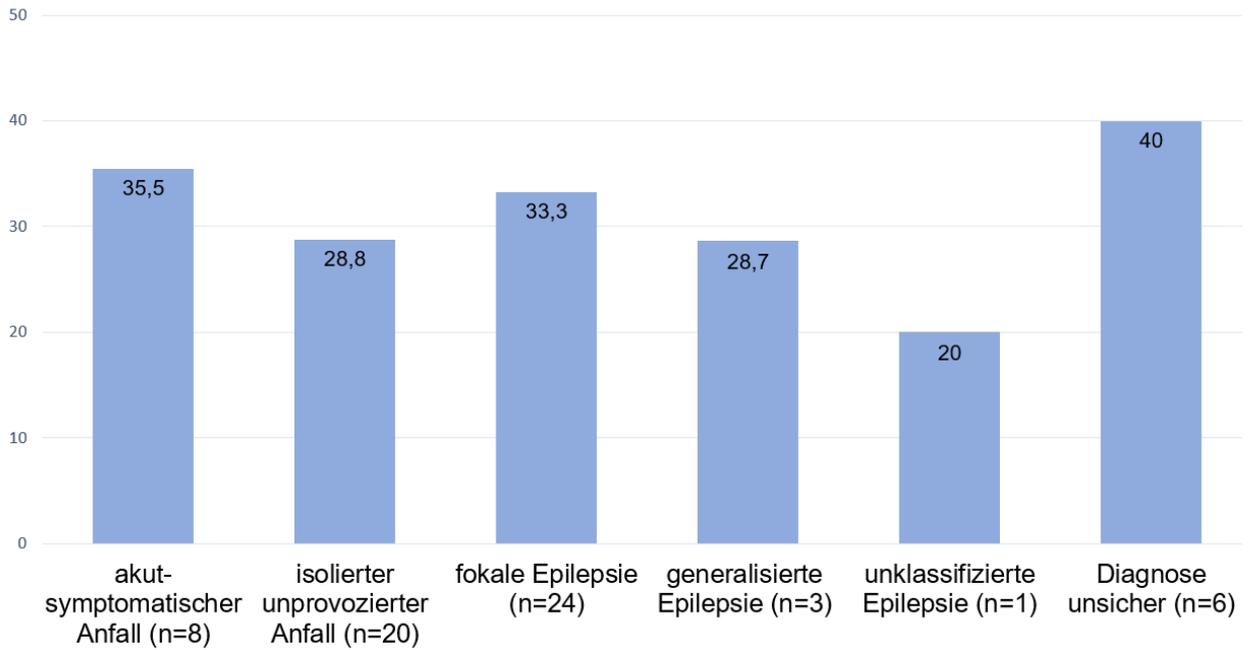
Unter den Patienten, die auch in den letzten 12 Monaten vor der Befragung Rezidivanfälle hatten, befanden sich zum Verlaufszeitpunkt vier aktive Autofahrer.

Bei zwei von diesen vier Patienten traten die Anfälle schlafgebunden auf, bei einem Patienten ereigneten sich die Anfälle nur aus dem Wachen. Ein weiterer Patient hatte die Anfälle teils aus dem Schlafen, teils aus dem Wachen heraus.

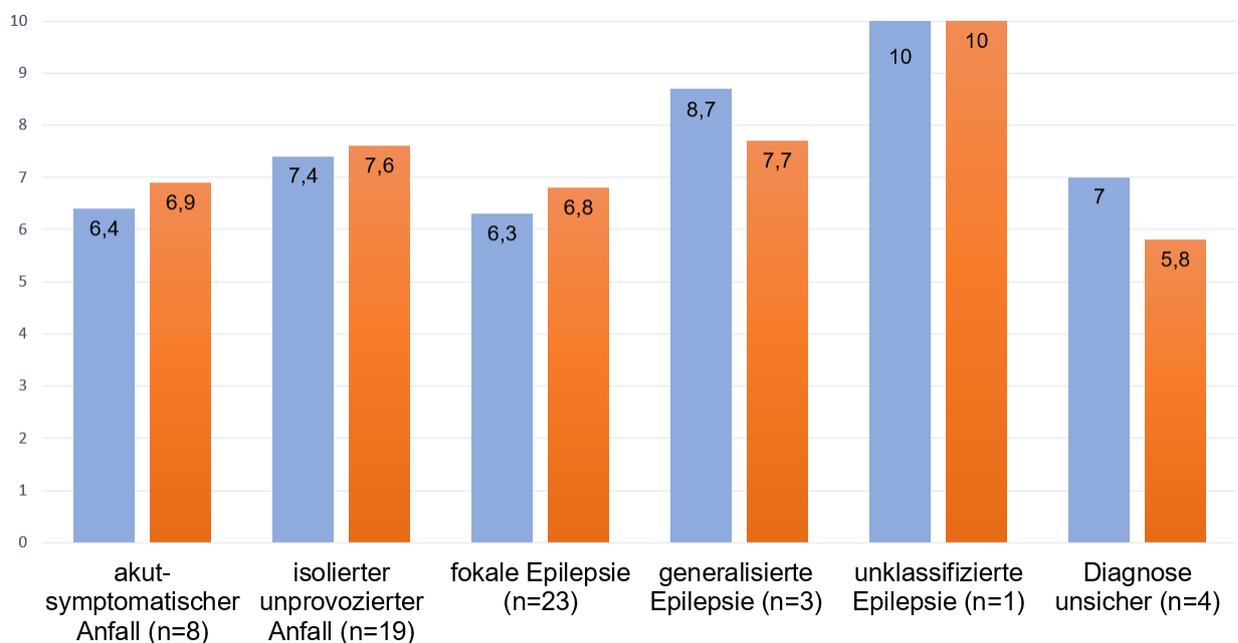
### **3.2.5.5 Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität**

Im Folgenden wurden die Patienten gebeten, Angaben zu ihrem allgemeinen Gesundheitszustand, ihrer Lebensqualität und unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu machen.

Alle Patienten, die den Fragebogen beantworteten, füllten auch den darin eingeschlossenen Nebenwirkungsfragebogen, das Liverpool Adverse Events Profile (LAEP), aus. Durchschnittlich erzielten die Patienten einen LAEP-Punktwert von  $32,4 \pm 9,9$  (Median 31,0; Spanne 19 bis 64). 16,1 % der Antwortenden hatten einen Summenwert von mindestens 45 Punkten, somit lagen die bei diesen Patienten eingesetzten Antikonvulsiva hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils im „toxischen“ Bereich (Martins et al. 2011). 58 Patienten machten darüber hinaus Angaben zu ihrem allgemeinen Gesundheitszustand und ihrer Lebensqualität. Ihren Gesundheitszustand bewerteten diese Patienten mit durchschnittlich  $6,9 \pm 2,2$  (Median 7,0; Spanne 2 bis 10) auf der visuellen Analogskala von 0 bis 10. Die Bewertung der Lebensqualität fiel noch etwas besser aus: Der durchschnittliche Wert auf der visuellen Analogskala betrug  $7,1 \pm 2,4$  (Median 8,0; Spanne 2 bis 10). Die folgenden Abbildungen zeigen die mittleren Punktwerte aus dem LAEP und die mittleren Einschätzungen von allgemeinem Gesundheitszustand und Lebensqualität, aufgeschlüsselt für die sechs syndromatischen Gruppen.



**Abb. 27: LAEP-Summe.** Dargestellt sind die durchschnittlichen LAEP-Summen pro Gruppe; n-Zahlen beziehen sich auf alle Antwortenden je Gruppe; kein Unterschied zwischen den Gruppen ( $p = 0,102$ ); n-Gesamt = 62 (= alle Patienten, die den Fragebogen beantworteten).



**Abb. 28: Allgemeiner Gesundheitszustand und Lebensqualität.** Dargestellt sind jeweils die Durchschnittswerte auf der visuellen Analogskala (von 0 bis 10) pro Gruppe; n-Zahlen beziehen sich je auf alle Antwortenden pro Gruppe (n-Gesamt = 58, da vier Patienten diese Frage nicht beantworteten); kein Unterschied zwischen den Gruppen (Gesundheitszustand,  $p = 0,2$ ; Lebensqualität  $p = 0,527$ ).

Bezüglich Gesundheitszustand, Lebensqualität und LAEP-Summe bestand zwischen den sechs Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Unter der Annahme, dass Patienten mit Epilepsie eine „schwerewiegendere“ Konstellation haben als solche ohne Epilepsie, und sich die Schwere womöglich in einer schlechter bewerteten Lebensqualität sowie einem schlechter bewerteten allgemeinen Gesundheitszustand niederschlägt, wurden im nächsten Schritt die Patienten mit Epilepsie und diejenigen mit akut-symptomatischem oder isoliertem unproviziertem Anfall verglichen („Diagnose unsicher“ vernachlässigt). Hierbei zeigte sich allerdings kein signifikanter Unterschied. In der folgenden Tabelle wird gezeigt, inwiefern andere Kriterien einen Einfluss auf den LAEP-Summenwert, den Gesundheitszustand oder die Lebensqualität hatten.

**Tabelle 7: Unterschiede bei LAEP-Summenwert, Gesundheitszustand, Lebensqualität.**

	<b>Ø LAEP-Summe</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Ø Gesundheitszustand</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Ø Lebensqualität</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Rezidivanfälle</b>		0,093		0,439		0,843
ja	36,7		6,6		7,1	
nein	30,7		7		7,1	
<b>Rezidivanfälle 12 Monate*</b>		0,088		0,393		0,909
ja	37,8		6,3		7,3	
nein	31,7		7,1		7,1	
<b>EEG</b>		0,846		0,942		0,519
physiologisch / nicht hilfreich	32,7		7		7,2	
pathologisch	31,1		6,8		6,8	
<b>Bildgebung</b>		0,171		<b>0,012</b>		0,054
physiologisch / nicht hilfreich	31,5		7,5		7,5	
pathologisch	34,1		5,9		6,3	
<b>Behandlung**</b>		<b>0,003</b>		<b>0,004</b>		0,059
ja	36,4		6		6,4	
nein	28,8		7,7		7,7	

Ø = Durchschnitt; \* Rezidivanfälle in den letzten 12 Monaten vor der Verlaufsbefragung

\*\* anti-iktale Prophylaxe zum Verlaufszeitpunkt.

Während die Einnahme von Antikonvulsiva sowohl mit dem Gesundheitszustand (und tendenziell mit der Lebensqualität) negativ korrelierte sowie mit einem höheren LAEP-Punktwert assoziiert war, machten von den möglichen Indikatoren einer „schwererwiegenderen“ Erkrankung (Rezidivanfälle und pathologische Befunde in der Diagnostik) nur die pathologischen Bildgebungsbefunde einen Unterschied für

die Bewertung des Gesundheitszustands (und tendenziell auch der Lebensqualität). Patienten, bei denen im Rahmen ihres stationären Aufenthalts pathologische Bildgebungsbefunde erhoben worden waren, schnitten bei der Verlaufsbefragung in den genannten Feldern schlechter ab.

### **3.2.5.6 Subjektive Bewertung der Anfälle**

Am Ende des Fragebogens wurden die Patienten aufgefordert, die epileptischen Anfälle und deren Auswirkungen global subjektiv zu bewerten.

Auf die Frage, ob der erste epileptische Anfall einen bedeutenden Lebenseinschnitt darstellte, gaben 60 Patienten eine Antwort. Zweiundvierzig Patienten (70 %) stimmten mehr oder weniger zu (voll zustimmend: n=26; eher zustimmend: n=16). Sechs Patienten (10 %) waren unentschieden und die übrigen 12 (20 %) stimmten der Aussage nicht zu (gar nicht: n=8 bzw. 13,3 %; eher nicht: n=4 bzw. 6,7 %).

Einundsechzig Patienten machten eine Angabe, ob sie das Thema „epileptische Anfälle“ zum Verlaufszeitpunkt insgesamt gelassener, mit mehr Sorge oder noch genauso wie zum Zeitpunkt ihres stationären Aufenthalts betrachteten. „Noch genauso“ sahen das Thema 15 Patienten (24,6 %). Die Mehrheit (n=34 bzw. 55,7 %) sah das Thema inzwischen gelassener, wohingegen sich 12 Patienten (19,7 %) zum Verlaufszeitpunkt besorgter zeigten. Zwischen den sechs syndromatischen Gruppen zeigte sich für diese Fragestellung kein Unterschied, was auch für die anderen global subjektiven Fragestellungen gilt.

Zuletzt wurden die Patienten aufgefordert einzuschätzen, welches therapeutische Vorgehen sie bei ihrer Entlassung von der Station als angemessen gefunden hätten. Die Frage zielte somit darauf ab zu erfahren, ob die Patienten im Nachhinein zufrieden mit der Behandlung waren, die ihnen initial beim stationären Aufenthalt empfohlen worden war, oder ob sie sich – im Bewusstsein des weiteren Verlaufs – initial eine andere Behandlung gewünscht hätten.

Sechzig Patienten beantworteten diese Frage, hiervon die Hälfte (n= 30) mit „weiß nicht“. Neunzehn von diesen 30 Patienten war initial am Ende ihres stationären Aufenthalts eine Behandlung empfohlen worden. Demgegenüber waren zum

Verlaufszeitpunkt noch 12 von den 30 unentschiedenen Patienten medikamentös behandelt.

Die andere Hälfte der Antwortenden hatten eine klare Meinung, was am Ende des stationären Aufenthalts hätte geschehen sollen: 17 Patienten hätten sich eine sofortige Behandlung nach ihrem stationären Aufenthalt gewünscht. Den meisten dieser Patienten (15 von 17) war damals auch tatsächlich eine anti-iktale Prophylaxe empfohlen worden. Gegen eine solche sofortige Behandlung sprachen sich im Nachhinein 11 Patienten aus. Von diesen 11 Patienten war dreien initial eine Behandlung empfohlen worden. Tatsächlich nahm keiner dieser drei Patienten zum Verlaufszeitpunkt noch eine anti-iktale Prophylaxe ein.

Zwei Patienten plädierten im Nachhinein für einen späteren Therapiebeginn: nicht sofort nach dem stationären Aufenthalt, sondern erst im weiteren Verlauf. Bei diesen zwei Patienten war dies auch so geschehen: Initial war ihnen keine Behandlung empfohlen worden, im weiteren Verlauf war es dann allerdings doch noch zu einer Behandlung gekommen. Zusammengefasst waren die Patienten, falls sie zu dieser Frage eine Meinung hatten, mit ihrer Behandlung mehrheitlich zufrieden.

## 4. Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

#### 1.) Anfallsdiagnose

Allein anhand der anamnestischen Angaben war es bei der klaren Mehrheit der Patienten mit einem epileptischen Anfall bzw. mehreren epileptischen Anfällen (91,9 %) möglich, diesen bzw. diese sicher als solche zu diagnostizieren. Von diesen per Anamnese diagnostizierten Patienten hatten 52,4 % generalisiert unklare Anfälle, 35,1 % sekundär generalisierte Anfälle, 12,2 % fokale Anfälle und 0,4 % einen unklassifizierbaren Anfall.

#### 2.) Weiterführende Diagnostik

Die Mehrheit (56,5 %) der Routine-EEG-Untersuchungen zeigte pathologische Befunde, beim Schlafentzugs-EEG war dies bei 41,1 % der Untersuchungen der Fall. Beide EEG-Modi zusammengenommen waren bei gut einem Viertel der mit EEG untersuchten Patienten hilfreich für die syndromatische Zuordnung. Die Befunde der Bildgebung waren demgegenüber in gut der Hälfte der Fälle hilfreich. Ätiologisch legten die Bildgebungsbefunde vor allem zerebro-vaskuläre Ursachen nahe, gefolgt von Neoplasien.

#### 3.) Zuordnung zu syndromatischen Gruppen und Behandlung

Die Patienten wurden den sechs syndromatischen Gruppen wie folgt zugeordnet: 12,5 % (n = 37) akut-symptomatischer Anfall, 21 % (n = 62) isolierter unprovoked Anfall, 53,2 % (n = 157) fokale Epilepsie, 1,7 % (n = 5) generalisierte Epilepsie, 2 % (n = 6) unklassifizierte Epilepsie und 9,5 % (n = 28) Diagnose unsicher. Es wurde 61,7 % der Patienten eine antikonvulsive Prophylaxe empfohlen, was häufiger bei Patienten mit der Diagnose einer Epilepsie als bei Patienten mit anderen Diagnosen geschah ( $p < 0,001$ ). Levetiracetam wurde am häufigsten verordnet.

#### 4.) Rückmeldung zum Verlaufszeitpunkt allgemein und Mortalität

Über gut die Hälfte der Patienten konnte zum Verlaufszeitpunkt nach ca. 3 bis 6 Jahren eine Information eingeholt werden. Zweiundsechzig Patienten (21 %)

schickten den Verlaufsfragebogen ausgefüllt zurück, 24 Patienten (8,1 %) lehnten die Teilnahme ab, drei Patienten (1 %) hatten eine Demenz entwickelt und fast ein Viertel der Patienten (n = 67 bzw. 22,7 %) war verstorben. Im Vergleich zu den Überlebenden waren die Verstorbenen signifikant älter (durchschnittlich  $69,0 \pm 15,1$  versus  $56,3 \pm 18,2$ ;  $p < 0,001$ ), hatten signifikant häufiger pathologische Bildgebungsbefunde (80,3 % versus 58,4 %;  $p < 0,001$ ) und es war ihnen häufiger eine Behandlung bei Entlassung empfohlen worden (73,1 % versus 55,1 %;  $p = 0,021$ ). Zudem hatten die Verstorbenen häufiger eine Epilepsie als die Überlebenden (82,8 % versus 55,0 %,  $p < 0,001$ ). Das Alter beim Indexanfall sowie das Vorhandensein pathologischer Bildgebungsbefunde erwiesen sich als unabhängige Prädiktoren für das Versterben.

#### 5.) Rezidivanfälle und Behandlung im Verlauf

Knapp drei Viertel der Antwortenden hatte nach der Entlassung keine Rezidivanfälle. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den sechs syndromatischen Gruppen. Die knappe Mehrheit (53,2 %) nahm zum Verlaufszeitpunkt keine antiepileptischen Medikamente ein. Wie schon zum Entlassungszeitpunkt wurden Patienten mit Epilepsie im Vergleich zu denen mit ausschließlich Anfällen auch im Verlauf signifikant häufiger behandelt (67,9 % versus 25,0 %,  $p = 0,001$ ). Levetiracetam war weiterhin am häufigsten verordnet.

#### 6.) Auswirkungen auf Sozial-/Berufsleben, allgemeinen Gesundheitszustand und Lebensqualität / subjektive Bewertung

Die Mehrheit der Antwortenden gab keine Auswirkungen der Anfälle auf ihr privates (90,3 %) oder berufliches (83,9 %) Leben an. Im LAEP-Fragebogen zu unerwünschten Wirkungen erzielten sie einen Punktwert von durchschnittlich  $32,4 \pm 9,9$ . Ihren allgemeinen Gesundheitszustand bewerteten sie auf der VAS mit durchschnittlich  $6,9 \pm 2,2$  und ihre Lebensqualität mit durchschnittlich  $7,1 \pm 2,4$ . Medikamentös behandelte Patienten hatten signifikant höhere LAEP-Punktwerte (36,4 versus 28,8 Punkte;  $p = 0,003$ ) und bewerteten auch ihren allgemeinen Gesundheitszustand signifikant schlechter (6 versus 7,7;  $p = 0,004$ ). Siebzig % der Antwortenden empfanden den epileptischen Anfall bzw. die epileptischen Anfälle als bedeutenden Lebenseinschnitt. Gleichwohl sahen 55,7 % der Antwortenden die Thematik im Verlauf gelassener als zum Zeitpunkt ihres

stationären Aufenthalts. Mit der erfolgten Behandlung waren die Patienten mehrheitlich zufrieden.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.2.1 Demografie**

Betrachtet man die Demografie der eingeschlossenen Patienten – die von einigen Ausnahmen (wie z.B. Patienten mit Status epilepticus) abgesehen, unselektioniert alle Patienten umfassen, die mit neu aufgetretenen epileptischen Anfällen auf die neurologische Normalstation zweier großer Campi der Charité aufgenommen wurden – so fallen die Männerwendigkeit (59,3 %) und das relativ hohe Durchschnittsalter von  $57,1 \pm 19,1$  Jahren (Median 59 Jahre) auf. Bei anderen Studien zu neu aufgetretenen Anfällen lag das Durchschnittsalter deutlich niedriger (z.B.  $32 \pm 18,7$  Jahre bei King et al. 1998;  $42,2 \pm 18,8$  Jahre bei Hakami et al. 2013). Allerdings schlossen diese Studien auch minderjährige Patienten ein. Bei einer schwedischen Studie, die nur Patienten im Alter von mindestens 17 Jahren einschloss, lag das mediane Alter hingegen bei 52 Jahren (Lindsten et al. 2000). Dass zwischen dem medianen Alter der Patienten in der schwedischen Studie und der Patienten in dieser Arbeit trotzdem noch ein Unterschied liegt, mag zum einen daran liegen, dass bei der vorliegenden Arbeit nur tatsächlich erwachsene Patienten (ab 18 Jahren) eingeschlossen wurden, und zum anderen durch das Kriterium „Aufnahme auf die neurologische Normalstation“ womöglich einige jüngere Patienten nicht erreicht wurden, die ausschließlich im ambulanten Bereich versorgt wurden. Generell gilt, dass sowohl isolierte unprovizierte Anfälle als auch Epilepsien zwei Inzidenzgipfel – im Kindesalter und bei älteren Patienten – aufweisen (Hauser und Beghi 2008, Forsgren et al. 1996). Da Kinder bei der vorliegenden Arbeit ausgeschlossen waren, war ein relativ hohes Durchschnittsalter zu erwarten. Der Männeranteil deckt sich mit dem in anderen Studien zu neu aufgetretenen Anfällen (56,7 % Männer bei King et al. 1998; 60 % bei Jallon et al. 2001; 61 % bei Hakami et al. 2013). Manche anderen Studien berichteten zwar von einem ausgeglichenen Geschlechterverhältnis (Sander et al. 1990, Forsgren et al. 1996). Hauser und Beghi (2008) kommen jedoch in einer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass akut-symptomatische und isolierte unprovizierte Anfälle generell häufiger bei Männern auftreten. Somit lässt sich

annehmen, dass bezüglich Alter und Geschlecht die in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten weitgehend repräsentativ für Erwachsene mit neu aufgetretenen epileptischen Anfällen und Epilepsien sind.

## **4.2.2 Anfallsdiagnose**

### **4.2.2.1 Bedeutung der Anamnese**

Trotz der oft nur unvollständig erhebbaren Informationen waren bei der großen Mehrheit der Patienten mit epileptischen Anfällen (n= 271; 91,9 %) diese in Abgrenzung zu den möglichen Differenzialdiagnosen allein anhand der Anamnese (Eigen- und Fremdanamnese) sicher diagnostizierbar. Dieses Ergebnis bestätigt eine der wichtigsten Hypothesen der vorliegenden Arbeit und unterstreicht die herausragende Rolle der Anamnese, insbesondere im frühen Stadium der Diagnosefindung. Hieraus lässt sich folgern: Ein epileptischer Anfall ist, trotz aller Fortschritte in der weiterführenden Diagnostik, nach wie vor eine primär von der Eigen- und Fremdanamnese abzuleitende Diagnose.

Andere Studien bestätigen die hohe Aussagekraft anamnestischer Informationen (Angus-Leppan 2008, Reuber et al. 2016). Die methodischen Ansätze unterscheiden sich jedoch deutlich vom Ansatz dieser Arbeit: In der Studie von Reuber et al. (2016) kam ein Fragebogen zum Einsatz, in dem die Patienten zahlreiche eigenanamnestische Angaben zu ihrem Anfall machen sollten. Im Anschluss wurde ermittelt, welchen Vorhersagewert die Fragebogenergebnisse für die Diagnose eines epileptischen Anfalls gegenüber spezifischen Differentialdiagnosen (Synkope, psychogener nicht-epileptischer Anfall) hatte – für die Unterscheidung von epileptischen Anfällen und Synkopen war der Fragebogen in 91 % der Fälle geeignet, für die Unterscheidung zwischen epileptischen Anfällen und psychogenen Anfällen in 77 % (Reuber et al. 2016). Ein detaillierter eigenanamnestischer Fragebogen kommt bisher im klinischen Alltag nicht regelhaft zum Einsatz. Fremdanamnestische Informationen lässt ein solches Instrument grundsätzlich außer Acht. Sie sind jedoch für die Bewertung eines paroxysmalen Ereignisses, bei dem die Patienten ihr Bewusstsein verlieren können und auch postiktal oftmals bewusstseinsgestört sind (Hofnaegels et al. 1991), von herausragender Bedeutung. Auch erlaubt ein solcher starrer Fragebogen kein gezieltes Nachfragen zu

bestimmten Feldern. Insofern kann ein Fragebogen eine gründliche, individuelle Anamnese nur ergänzen, aber nicht ersetzen.

Bei der Studie von Angus-Leppan (2008) wurde die Anamnese von einer Ärztin vorgenommen, die alle verfügbaren Informationen in die Anfallsbewertung einbezog, vergleichbar dem Vorgehen in dieser Arbeit. Sowohl die Studie von Angus-Leppan (2008) als auch diese Arbeit untersuchten den Wert der Anamnese auf der ersten Ebene der Anfallsevaluation: der Sicherung der Diagnose epileptischer Anfall. Den sehr guten Ergebnissen hierfür (91,9 % in dieser Arbeit, 87 % bei Angus-Leppan) stehen die Ergebnisse von Studien gegenüber, die den Wert der Anamnese über die erste Ebene hinaus untersuchten. King et al. (1998) und Hakami et al (2013) kamen zu dem Ergebnis, dass die syndromatische Zuordnung in knapp der Hälfte der Fälle allein anhand der Informationen aus der Anamnese möglich ist.

Von diesen wenigen Studien abgesehen mangelt es an Evidenz zum Wert der Anamnese bei der differenzialdiagnostischen Zuordnung von „Anfällen“. Nowacki und Jirsch (2017) befassten sich in einem Review mit mehreren Fallstudien und Expertenmeinungen zu der Fragestellung und sahen ebenfalls Hinweise auf einen hohen Wert anamnestischer Informationen. Expertenmeinungen und Fallstudien weisen jedoch nur einen niedrigen Evidenzgrad auf. Weitere Forschung ist erforderlich, vor allem prospektiver Natur, um die Bedeutung der Anamnese auf den verschiedenen Ebenen der Anfallsklassifikation in quantitativer Weise zu evaluieren.

#### **4.2.2.2 Anfallsklassifikation**

Die Anfälle aller Patienten, bei denen allein anhand der Anamnese eine sichere Anfallsdiagnose möglich war, wurden näher klassifiziert. Insgesamt 87,5 % dieser Anfälle waren generalisiert. Bei 35,1 % konnte aus der Anamnese auf einen fokalen Anfallsbeginn mit sekundärer Generalisierung geschlossen werden. Bei 52,4 % war keine Aussage über den Beginn des Anfalls möglich („unklar generalisiert“). Eine Minderheit von 12,2 % der Anfälle war rein fokal, was insofern nicht verwundert, als Patienten mit rein fokalen Anfällen vermutlich oft keine Rettungsstelle aufsuchen, während die meisten in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten über die Rettungsstelle aufgenommen wurden. Auch die Einteilung der britischen NGPSE zeigte, dass neu aufgetretene epileptische Anfälle häufiger generalisiert als fokal sind, auch wenn das Überwiegen der generalisierten Anfälle bei der NGPSE weniger

deutlich ausfiel als in dieser Arbeit (66 % generalisierte Anfälle versus 25 % fokale Anfälle, Hart et al. 1990). Andere Studien sahen bei neu aufgetretenen epileptischen Anfällen mehr fokale als generalisierte Anfälle (Forsgren et al. 1996, Hakami et al. 2013) – wobei dieses Ergebnis in der Studie von Hakami et al. (2013) mit Vorsicht zu betrachten ist, da dort der Anteil die unklassifizierte Anfälle ganze 51 % betrug. Allein die großen Schwankungen beim Anteil der unklassifizierte Anfälle – 0,4 % in der vorliegenden Arbeit, 9 % bei der NGPSE (Hart et al. 1990) und mehr als die Hälfte bei Hakami et al. (2013) – verdeutlichen die Schwierigkeit beim Vergleich der Studien hinsichtlich dieser Fragestellung. Dies liegt sowohl an der unterschiedlichen Methodik als auch an den verschiedenen Klassifikationssystemen, die den Studien zugrunde gelegt wurden. Die Klassifikation epileptischer Anfälle war in den vergangenen Jahrzehnten großen Veränderungen unterworfen (Falco-Walter et al. 2018). Darüber hinaus verwendeten viele Studien eigene, von der jeweils gültigen Klassifikation abweichende Unterteilungen, angepasst an ihre Fragestellungen bzw. Schwerpunktsetzungen. Ein besonderer Schwerpunkt *dieser* Arbeit liegt auf der Untersuchung der Bedeutung der Anamnese. Demzufolge wurde ein Klassifikationsversuch der Anfälle anhand der Anamnese vorgenommen, ohne Hinzunahme weiterer Untersuchungsergebnisse – wie sie für eine Einteilung entsprechend der aktuellen ILAE-Empfehlung teils nötig ist (Fisher et al. 2017). Das entschieden anamnestisch orientierte Vorgehen erklärt die große Zahl „unklar generalisierter Anfälle“ in dieser Arbeit. Unter Berücksichtigung von EEG und Bildgebung wären vermutlich bei einem Teil dieser Anfälle Hinweise auf einen fokalen oder generalisierten Anfallsbeginn gefunden worden. Diese Informationen sollten jedoch bewusst erst auf der nächsten, syndromatischen Klassifikationsebene hinzugezogen werden. Die Ergebnisse zeigen insgesamt, dass neben der Sicherung der Anfallsdiagnose auch die Zuordnung des Anfallsbeginns bei immerhin knapp der Hälfte der Patienten (47,3 %) allein anhand anamnestischer Angaben möglich ist – ein Wert, der sich bei lückenloser Dokumentation der Anamnese vermutlich noch steigern ließe. Viele der Arztbriefe und Rettungsscheine enthielten unvollständige Informationen. Es ist anzunehmen, dass in einem prospektiven Rahmen mit gründlicher Anamneseerhebung die Zuordnung des Anfallsbeginns und somit die Anfallsklassifikation entsprechend der aktuellen Einteilung der ILAE bei mehr als der Hälfte der Patienten möglich wäre. Dies unterstreicht die hohe Bedeutung der Anamnese auch auf der zweiten Ebene der Evaluation nach der

Sicherung der Anfallsdiagnose. Es macht aber gleichzeitig deutlich, dass für einen erheblichen Teil der neu aufgetretenen Anfälle weitere Untersuchungen für die Anfallsklassifikation erforderlich sind.

#### 4.2.2.3 Weiterführende Untersuchungen

Für die Klassifikation auf syndromatischer Ebene waren das EEG bei 25,7 % und die Bildgebung bei 51,9 % der durchgeführten Untersuchungen hilfreich. Beide Untersuchungsmodi wurden bei der großen Mehrheit der Patienten durchgeführt, wobei die Durchführungsrate für die Bildgebung noch höher ausfiel als für das EEG (98 % versus 87,5 %). Es lässt sich schlussfolgern, dass – zumindest für die hier untersuchte Patientengruppe (Erwachsene) – die bildgebenden Untersuchungen einen deutlich höheren Stellenwert einnahmen als das EEG. Auch für sich allein betrachtet ist die Ausbeute hilfreicher EEG-Befunde als eher mager zu bewerten. Andere Studien kommen diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen: Die australische Studie von King et al. (1998) fand insgesamt bei 61 % der Patienten hilfreiche EEG-Befunde, jedoch nur bei 13,7 % der bildgebenden Untersuchungen eine Läsion, die das Anfallsgeschehen erklären konnte. Die zweite große Studie, die den Beitrag von EEG und Bildgebung zur syndromatischen Klassifikation neu aufgetretener Anfälle untersuchte, sah die Bildgebung vor dem EEG, was den Anteil hilfreicher Befunde anging (23 % versus 12,9 %, Hakami et al. 2003). Zumindest gilt dies, wenn man nur die EEG-Befunde mit epilepsietypischen Potenzialen als „hilfreich“ wertet, was unvermeidlich ist, da die Studie nicht untersuchte, inwiefern die (ebenfalls teilweise detektierten) EEG-Verlangsamungen in Zusammenhang mit dem Anfallsgeschehen gebracht werden konnten (Gesamtanteil pathologischer EEG-Befunde: 31 %, Hakami et al. 2003). Zudem muss bei der Studie von Hakami et al. (2003) beachtet werden, dass der Patientenanteil mit *sicheren* epileptischen Anfällen (in Abgrenzung zu nur *vermuteten* epileptischen Anfällen) lediglich 72 % betrug – um eine Vergleichbarkeit zur vorliegenden Arbeit herzustellen, dürften streng genommen nur die Befunde dieser Patientengruppe mit den Befunden der vorliegenden Arbeit verglichen werden. Für die Bildgebung betrug der Anteil hilfreicher Untersuchungen bei Patienten mit *sicheren* Anfällen 28 % (Hakami et al. 2003). Für die EEG-Untersuchungen fehlen leider Informationen zum Anteil der pathologischen Befunde in dieser Gruppe. In jedem Fall lässt sich festhalten, dass der Anteil hilfreicher EEG-

Untersuchungen in der Studie von Hakami et al. (2003) deutlich niedriger ist als bei der Studie von King et al. (1998), und damit dichter am Ergebnis der vorliegenden Arbeit.

Generell schwankt die Ausbeuterate von EEG-Untersuchungen bei Studien zu neu aufgetretenen epileptischen Anfällen stark (zwischen 9 % und 51 %, Pohlmann Eden und Newton 2008). Innerhalb dieser Spanne befindet sich der hier gefundene Anteil hilfreicher EEG-Untersuchungen im Mittelfeld. Für die stark divergierenden Ergebnisse der verschiedenen Studien lassen sich vor allem zwei Gründe anführen: Zum einen schlossen manche Studien (wie z.B. die Studie von King et al. 1998) auch minderjährige Patienten ein. Mehrere idiopathische generalisierte Epilepsien haben ihren Beginn typischerweise im Kindes- und Jugendalter (Fisher et al. 2017). Dementsprechend liegt es nahe, dass sich bei minderjährigen Patienten im EEG häufiger generalisierte epilepsietypische Potenziale zeigen als bei Erwachsenen. Verschiedene Studien bestätigten die höhere Ausbeuterate von EEG-Untersuchungen bei Kindern im Vergleich zu erwachsenen Patienten (King et al. 1998, Sofat et al. 2016). Wie die vorliegende Arbeit schloss auch die Studie von Hakami et al. (2003) nur Erwachsene ein, was den vergleichsweise geringen Anteil hilfreicher EEG-Untersuchungen erklärt.

Einen weiteren Erklärungsansatz liefert die Tatsache, dass EEG-Untersuchungen umso aussagekräftiger sind, je schneller sie nach dem Anfallsgeschehen durchgeführt werden (King et al. 1998, Sofat et al. 2016). Die Patienten in dieser Arbeit konnten vor Durchführung eines EEGs allerdings bereits seit 3 Monaten epileptische Anfälle haben. Ein Teil der Aufnahmen erfolgte also nicht notfallmäßig, sondern elektiv zur Abklärung von Anfällen, die sich bereits Tage oder Wochen vor der Aufnahme und damit auch vor der EEG-Untersuchung ereigneten. Es war zu erwarten, dass bei diesen Patienten die EEG-Untersuchungen selten epilepsietypische Potenziale zeigten. Es wäre interessant zu untersuchen, ob in einem prospektiven Rahmen mit regelhaft innerhalb von 24 oder maximal 48 Stunden nach dem Anfallsereignis durchgeführter EEG-Untersuchung der Anteil hilfreicher Befunde höher ausfällt.

Was die Bildgebung betrifft, war der Anteil hilfreicher Befunde mit 51,9 % deutlich höher als bei King et al. (1998) und Hakami et al. (2003). Diese Abweichung kann zumindest für die Studie von King et al. damit erklärt werden kann, dass dort

Patienten mit Komorbiditäten wie Schlaganfall und onkologischen Erkrankungen – die oftmals mit pathologischen Bildgebungsbefunden einhergehen – ausgeschlossen wurden (King et al. 1998). Eine schwedische und eine deutsche Studie hingegen kommen zu ähnlichen Ergebnissen wie die vorliegende Arbeit (48 % hilfreiche Bildgebungsbefunde bei Forsgren et al. 1996, 43 % bei Pohlmann-Eden und Schreiner 1998).

Ätiologisch dominierten zerebro-vaskuläre Ursachen, gefolgt von Tumoren. Dieses Ergebnis deckt sich gut mit den Ergebnissen anderer Studien (Cockerell et al. 1997, Forsgren et al. 1996, Schreiner und Pohlmann-Eden 2003).

Auch der CK-Wert wurde bei der großen Mehrheit der Patienten (91,5 %) mindestens einmal bestimmt. Der Anteil aussagekräftiger Befunde war mit 26,7 % eher gering, allerdings waren die CK-Werte, die zwischen der begonnenen 4. und der vollendete 24. Stunde nach dem Anfall erhoben worden waren, zu 75 % erhöht. Dieses Ergebnis unterstreicht die Daten einer anderen Studie, die eine erhöhte Sensitivität der CK-Wert-Bestimmung ab der 4. Stunde nach dem Anfall zeigte (Libman et al. 1991) – auch wenn in besagter Studie nur generalisiert tonisch-klonische Anfälle betrachtet wurden, während in der vorliegenden Arbeit aufgrund der oft unvollständigen anamnestischen Angaben in vielen Fällen keine sichere Aussage darüber möglich war, ob es sich um einen generalisiert tonisch-klonischen Anfall handelte. Nur bei diesen Anfällen ist eine erhöhte Muskelaktivität und damit einhergehend eine CK-Wert-Erhöhung zu erwarten (Chesson et al. 1983). Bei einer strengeren (und vermutlich in einem prospektiven Rahmen mit vollständiger und konsequenter Anamnese-Erhebung möglichen) Fokussierung auf Patienten mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen ist ein noch höherer Prozentsatz von erhöhten CK-Werten zu erwarten – abzüglich jener Patienten, deren initiale CK-Wert-Erhöhung auf ein Trauma (z.B. durch Sturz) im Rahmen des Anfalls zu erklären ist. Auch zum Vorliegen oder Nichtvorliegen eines begleitenden Traumas fehlten in der Anamnese häufig Informationen; diese sollten bei einem prospektiven Vorgehen ebenfalls erhoben und berücksichtigt werden. Unabhängig von diesen Betrachtungen lässt sich folgern, dass bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten der CK-Wert in vielen Fällen zu früh oder zu spät bestimmt wurde und eine zeitlich gezieltere Bestimmung die Aussagekraft dieser Untersuchung im klinischen Alltag erhöhen könnte. Die Studie von Libman et al. (1991) zeigte darüber hinaus – zeitlich

unabhängig – eine exzellente Spezifität (0,98) der Bestimmung des CK-Werts. Zur Spezifität der Untersuchung kann die vorliegende Arbeit keine Aussage treffen, da Patienten mit nicht-epileptischen Anfällen ausgeschlossen wurden. Inwiefern sich die Ergebnisse von Libman et al. (1991) in diesem Punkt bestätigen lassen und welchen Stellenwert andere Laboruntersuchungen (z.B. Laktatwert, Liquoruntersuchung) für die Evaluation neu aufgetretener Anfälle haben, sollte Gegenstand künftiger Forschung sein.

#### **4.2.2.4 Syndromatische Klassifikation**

Bei der finalen syndromatischen Klassifikation dominierten fokale Epilepsien, die mit 53,2 % mehr als die Hälfte aller Fälle ausmachten, mit großem Abstand gefolgt von isolierten unprovokierten Anfällen (21 %), akut-symptomatischen Anfällen (12,5 %) und 1,7 % generalisierter Epilepsien. Zwei Prozent der Patienten hatten die Kriterien für Epilepsie erfüllt, diese konnte jedoch nicht näher klassifiziert werden. Bei 9,5 % waren die Kriterien für einen sicheren epileptischen Anfall erfüllt, es war jedoch aufgrund mangelnder Informationen keine sichere Zuordnung zu einer der anderen fünf syndromatischen Gruppen möglich. Ins Auge fallen besonders der hohe Anteil fokaler und der geringe Anteil generalisierter Epilepsien, was sich aus dem relativ hohen Durchschnittsalter der Patienten erklärt: Viele Patienten hatten altersbedingt strukturelle ZNS-Vorbefunde (vor allem zerebro-vaskuläre Läsionen und Tumoren), die als Symptom eine fokale Epilepsie nach sich zogen. Es lässt sich schlussfolgern, dass der zweite Altersgipfel bei der Inzidenz neu aufgetretener epileptischer Anfälle und Epilepsien (Hauser und Beghi 2008, Forsgren 1996) maßgeblich durch symptomatische, fokale Anfälle zustande kommt. Der erste Anfallsgipfel – Epilepsien mit Beginn im Kindes- und Jugendalter (Hauser und Beghi 2008, Forsgren 1996) – wurde bei dieser Arbeit gewissermaßen „abgeschnitten“, da minderjährige Patienten ausgeschlossen waren. Dies erklärt auch den geringen Anteil generalisierter Epilepsien, die das Alter, in dem sie beginnen, oft ja bereits im Namen tragen („*kindliche* Absence-Epilepsie“, „*jugendliche* myoklonische Epilepsie“ etc, Fisher et al. 2017).

Der Vergleich mit der Einteilung anderer Studien wird wie schon auf der Anfallsebene (s. 4.2.2.2) durch die stark divergierenden Klassifikationssysteme erschwert, die den jeweiligen Studien zugrunde gelegt wurden. Hinzu kommt oftmals eine Altersstruktur,

die sich von der in dieser Arbeit gefundenen deutlich unterscheidet. In der französischen CAROLE-Studie – neben der NGPSE eine der größten prospektiven Studien zu neu aufgetretenen Anfällen und Epilepsien – lag das mediane Alter der Patienten mit Einzelanfällen bei 19 Jahren; Patienten mit neu diagnostizierter Epilepsie waren im Median bei ihrem ersten Anfall 15 Jahre alt (Jallon et al. 2001). Trotz dieses Unterschieds war der Anteil isolierter unprovoked Anfälle (22,7 %, bezogen auf alle in der CAROLE-Studie eingeschlossenen Patienten, Jallon et al. 2001), mit dem in der vorliegenden Arbeit gefundenen Anteil (21 %) durchaus vergleichbar. Eine ältere französische Studie, die ebenfalls minderjährige Patienten einschloss, kam zu einem ähnlichen Ergebnis (25,6 % isolierte unprovoked Anfälle, Loiseau et al. 1990). Als gemeinsames Ergebnis dieser beiden Studien und der vorliegenden Arbeit kann also festgehalten werden, dass bei etwa einem Viertel der Patienten, die sich mit neu aufgetretenen Anfällen vorstellen, der Anfall vorerst als isoliert unprovoked gewertet werden muss. Ob diese Bewertung tatsächlich zutrifft, darf angesichts der Rezidivwahrscheinlichkeit von ca. 50 % nach einem ersten unprovoked Anfall (Berg und Shinnar 1991) zumindest angezweifelt werden, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass letztlich nicht doch eine – durch die bisherigen Untersuchungsverfahren nur noch nicht detektierbare – strukturelle Veränderung des Gehirns vorliegt. Eine Übersichtsarbeit, die sich mit der Evaluation neu aufgetretener Anfälle befasst, formuliert die Frage zugespitzt so: „Ist jeder Anfall irgendwie provoziert?“ (Pohlmann-Eden und Newton 2008). Diese Überlegung stellt die Existenz isolierter unprovoked Anfälle grundsätzlich infrage. Die Autoren des Reviews gehen davon aus, dass, besonders durch einen Fortschritt bei den bildgebenden Verfahren (beispielsweise durch den Einsatz von funktionellem MRT), in Zukunft bei noch mehr neu aufgetretenen Anfällen die zugrundeliegende Pathologie detektiert werden kann (Pohlmann-Eden und Newton 2008). Womöglich kann dies den Anteil isolierter unprovoked Anfälle bei der klassifikatorischen Zuordnung in Zukunft reduzieren. Angesichts des im Lauf der letzten Jahrzehnte offenbar konstant gebliebenen Anteils der Diagnose „isolierter unprovoked Anfall“ (vergleiche die Studien von Loiseau et al. (1990), Einschlusszeitraum 1980er Jahre; Jallon et al. (2001), Einschlusszeitraum 1990er Jahre und die vorliegende Arbeit, Einschlusszeitraum 2008 bis 2010) sollten derartige Vorhersagen allerdings mit Vorsicht getroffen werden. Aufgrund des beachtlichen Rezidivrisikos ist zwar anzunehmen, dass ein Teil der derzeit als „isoliert unprovoked“ gewerteten Anfälle in

Wahrheit tatsächlich eine Ursache haben. Ob der Optimismus, die konkrete Kausalität bei den einzelnen Patienten in Zukunft häufiger bestimmen zu können, gerechtfertigt ist, wird sich jedoch noch zeigen müssen.

Der Anteil fokaler Epilepsien (53,2 %) bei ersten epileptischen Anfällen deckt sich in etwa mit den in den beiden australischen Studien zu neu aufgetretenen Anfällen gefundenen Anteilen (58 % fokale Epilepsie bei King et al. 1998; 48 % fokales Epilepsiesyndrom bei Hakami et al. 2003). Der Anteil generalisierter Epilepsien war in anderen Studien meist höher; umso höher, je jünger die eingeschlossenen Patienten waren (23 % generalisierte Epilepsien bei Patienten ab 5 Jahren, King et al. 1998; 11 % generalisierte Epilepsiesyndrome bei Patienten ab 14 Jahren, Hakami et al. 2003; 1,7 % generalisierte Epilepsie in der vorliegenden Arbeit bei ausschließlich erwachsenen Patienten). Somit bestätigt diese Arbeit, dass generalisierte Epilepsien typischerweise *nicht* im Erwachsenenalter beginnen.

Akut-symptomatische Anfälle werden in vielen Studien zu ersten bzw. neu aufgetretenen epileptischen Anfällen ausgeschlossen (z.B. bei King et al. 1998, Olafsson et al. 1998, Forsgren et al. 1996). Die NGPSE fand bei Patienten mit sicheren epileptischen Anfällen einen Anteil akut-symptomatischer Anfälle von 14,7 %, was mit dem Anteil in dieser Arbeit (12,5 %) vergleichbar ist. Die bereits erwähnte französische Studie von Loiseau et al. (1990) fand einen deutlich höheren Anteil akut-symptomatischer Anfälle von 40,7 %. Die Autoren diskutieren nicht, wie dieser hohe Anteil zustande kam. Womöglich wurde das Zeitfenster, in dem die Anfälle als „akut-symptomatisch“ gewertet wurden, weiter gefasst als in dieser Arbeit (maximal 7 Tage vor dem Anfall, nach ILAE-Kriterien, Beghi et al. 2010). Darauf deutet die Aufschlüsselung der Ätiologien bei den „akut-symptomatischen“ Anfällen hin, die bei der französischen Studie u.a. auch „Demenz“ einschließt (Loiseau et al. 1990). Wie eine Demenz einen „akut-symptomatischen“ Anfall auslösen soll, ist schwer vorstellbar – es liegt nahe, dass der Begriff „akut“ allzu großzügig ausgelegt wurde. Passend dazu fand die Studie einen nur ca. halb so hohen Anteil fokaler Epilepsien (21,4 %) wie diese Arbeit.

#### 4.2.2.5 Behandlung bei Entlassung

Bei ihrer Entlassung erhielten 61,7 % der Patienten eine Behandlungsempfehlung für ein Antikonvulsivum. Patienten mit der Diagnose Epilepsie wurden häufiger behandelt als Patienten mit einem isolierten unprovzierten oder einem akut-symptomatischen Anfall. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der CAROLE-Studie (Jallon et al. 2001) und den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, nach denen Patienten mit mehreren Anfällen behandelt werden *sollen* und solche mit einem einzelnen Anfall ohne Zusatzbefunde behandelt werden *können* (Elger und Berkenfeld 2017). Gleiches gilt für Patienten mit akut-symptomatischen Anfällen – über das Für und Wider sowie die Zeitdauer einer Behandlung ist bei diesen Patienten individuell zu entscheiden (ebd.). Tatsächlich wurde ca. ein Fünftel der Patienten mit einem isolierten unprovzierten Anfall und gut ein Drittel der Patienten mit akut-symptomatischem Anfall behandelt; insbesondere Letzteres ist ein erstaunlich hoher Anteil. Beachtet werden muss allerdings, dass die in dieser Arbeit vergebenen Diagnosen auf syndromatischer Ebene nicht zwangsläufig mit den Diagnosen aus den Arztbriefen übereinstimmten; auf Grundlage einer anderen Diagnose (z.B. fokale Epilepsie statt akut-symptomatischer Anfall) mag auch eine andere Behandlungsentscheidung (namentlich Behandeln statt Nichtbehandeln) zum Entlassungszeitpunkt plausibel erschienen sein. Wie lang die Behandlung im Einzelnen fortgeführt wurde bzw. ob die antikonvulsive Prophylaxe insbesondere für die Patienten mit akut-symptomatischem Anfall wieder abgesetzt wurde, nachdem der Grund für die Anfälle nicht mehr fortbestand, ließ sich im Rahmen dieser Arbeit nicht eruieren.

Levetiracetam wurde am häufigsten verordnet, besonders häufig bei Patienten mit einem isolierten unprovzierten oder einem akut-symptomatischen Anfall. Die Leitlinien enthalten keinen Hinweis darauf, dass Levetiracetam für diese beiden Gruppen geeigneter wäre als andere Antikonvulsiva. Generell heben die Leitlinien jedoch die gute Praktikabilität und Verträglichkeit des Medikaments hervor (Elger und Berkenfeld et al. 2017), wobei psychotrope Nebenwirkungen, vor allem im Sinne einer gesteigerten Aggressivität, nicht selten sind (Helmstaedter et al. 2008). Die Leitlinien empfehlen Levetiracetam – neben Lamotrigin – bei fokalen Epilepsien als Mittel der ersten Wahl (Elger und Berkenfeld 2017). Passend dazu führte das Medikament die Rangfolge der bei fokaler Epilepsie eingesetzten Substanzen mit

großem Abstand an. Statt dem alternativ in den DGN-Leitlinien empfohlenen Lamotrigin (Elger und Berkenfeld 2017) folgen auf Platz zwei und drei Gabapentin und Carbamazepin. Dies erstaunt, da sich Lamotrigin bei fokaler Epilepsie bereits vor dem Einschlusszeitraum dieser Arbeit als beiden Substanzen in der Summe aus Anfallskontrolle und Verträglichkeit (gemessen über die Retention, also die Dauer der Behandlung mit einem Antikonvulsivum) überlegen gezeigt hatte (Marson et al. 2007). Warum Gabapentin und Carbamazepin dennoch häufiger zum Einsatz kamen, lässt sich im retrospektiven Rahmen dieser Arbeit nicht mit Sicherheit feststellen. Wahrscheinlich spielt eine Rolle, dass Lamotrigin, insbesondere bei zu rascher Aufdosierung, eine hautallergische Reaktion hervorrufen kann (Guberman et al. 1999). Die somit ratsame langsame Aufdosierung (ebd.) und die folglich erst später erreichbare Zieldosis mag manche Ärzte vom Einsatz der Substanz abgehalten haben. Beachtet werden muss zudem erneut, dass die in dieser Arbeit vergebenen Diagnosen zum Teil von den Diagnosen in den Arztbriefen abwichen. Hier und dort wäre bei treffenderer Diagnose womöglich auch eine andere Therapieentscheidung gefallen. Dies unterstreicht noch einmal die praktische Bedeutung einer korrekten Evaluation und Zuordnung auf allen Ebenen der epileptologischen Klassifikation.

#### **4.2.2.6 Rückmeldung zum Verlaufszeitpunkt**

Betrachtet man die Ergebnisse der Fragebogenaktion, fällt zunächst zweierlei auf: die hohe Zahl von Patienten, von denen – auch nach mehrmaligem Zustellversuch – keine Rückmeldung einholbar war (47,1 %) und der hohe Anteil der nachweislich Verstorbenen (22,7 %). Die Beweggründe der Patienten, die zu keiner Rückmeldung bereit waren, bleiben naturgemäß im Dunkeln. Es lässt sich allerdings vermuten, dass viele Patienten mehrere Jahre nach einem ersten epileptischen Anfall (insbesondere dann, wenn im Verlauf keine Rezidivanfälle auftreten) keine starke Motivation mehr verspürten, sich mit diesem Ereignis noch einmal zu befassen bzw. einen ausführlichen Fragebogen zu dem Thema zu beantworten. Letztlich lag der stationäre Aufenthalt zum Zeitpunkt der Verlaufsbefragung bis zu mehr als 5 Jahren zurück. Auch das Verdrängen bzw. Leugnen der Tatsache, dass überhaupt ein epileptischer Anfall stattgefunden hat, mag angesichts der immer noch existenten Stigmatisierung von Epilepsie (Tedrus et al. 2018) eine Rolle gespielt haben bei der

Entscheidung, keine Rückmeldung zu geben. Hinzu kommt die geringe persönliche Bindung an das Krankenhaus der Primärversorgung. Dass eine stärkere persönliche Anbindung eine entscheidende Rolle für die Rückmeldung spielt, zeigte die NGPSE: Die Patienten in dieser Studie wurden nach durchschnittlich 3 Jahren um die Beantwortung eines Fragebogens zu psychosozialen Verlaufsaspekten gebeten, was zu einem Rücklauf von 89 % führte (Chaplin et al. 1992). Die Ansprache der Patienten erfolgte durch die niedergelassenen Ärzte, die die Patienten auch in die Studie eingeschlossen hatten und die in der Regel auch die Hausärzte („general practitioner“) der Patienten waren (Chaplin et al. 1992). Es liegt nahe, dass Patienten in einem solchen Kontext eher bereit sind, an einer detaillierten Verlaufsbefragung teilzunehmen als mehrere Jahre nach einem Krankenhausaufenthalt, bei dem keine persönliche Ansprache bezüglich möglicher zukünftiger Befragungen erfolgte. Prospektive Studien können hier ansetzen, indem sie die Patienten direkt beim Auftreten des ersten Anfalls an ein Studienzentrum anbinden und dadurch die Wahrscheinlichkeit, Verlaufsdaten zu erhalten, erhöhen.

#### **4.2.2.7 Mortalität**

Fast ein Viertel (22,7 %) aller Patienten, über die belastbare Informationen eingeholt werden konnten, verstarb im Verlauf der ersten 2,75 bis 5,75 Jahre nach den neu aufgetretenen epileptischen Anfällen. Es ist anzunehmen, dass dieser an sich schon hohe Wert nur einen Mindestwert der tatsächlich Verstorbenen darstellt, da sich auch unter den 47,1 % Patienten ohne Rückmeldung noch zusätzliche Verstorbene befinden können. Über die genaue Anzahl der Patienten, die die ersten Jahre nach dem Neuauftreten epileptischer Anfälle nicht überlebten, lässt sich im Rahmen dieser Arbeit keine Aussage treffen.

Als unabhängige Prädiktoren für das vorzeitige Versterben wurden ein höheres Alter beim Indexanfall und das Vorhandensein pathologischer Bildgebungsbefunde ermittelt. Dass ältere Patienten eher verstarben, war zu erwarten. Dass sich darüber hinaus pathologische Befunde in der Bildgebung als unabhängiger Prädiktor fürs Versterben herausstellten, passt zu den Ergebnissen anderer Studien, die einen Zusammenhang zwischen den der Epilepsie zugrundeliegenden Erkrankungen und einem erhöhten Mortalitätsrisiko fanden (Loiseau et al. 1999, Lindsten et al. 2000, Keezer et al. 2016). Die in dieser Arbeit erfassten pathologischen

Bildgebungsbefunde lassen sich als Korrelate solcher Erkrankungen (namentlich vor allem zerebro-vaskulären Erkrankungen und Hirntumoren) interpretieren. Liegen derartige Befunde vor, können neu aufgetretene epileptische Anfälle als Biomarker für ein erhöhtes Risiko, in den kommenden Jahren zu versterben, gedeutet werden. In der univariaten Analyse wirkten sich auch die Behandlung bei Entlassung sowie eine Epilepsiediagnose auf das Risiko zu versterben aus. Da sich in der multivariaten Analyse neben dem Alter allerdings nur pathologische Bildgebungsbefunde als unabhängiger Prädiktor erwiesen, ist davon auszugehen, dass die erwähnten Zusammenhänge aus der univariaten Analyse Ausdruck einer Kausalkette sind: Patienten mit neu aufgetretenen Anfällen und pathologischen Bildgebungsbefunden erhalten die Diagnose „Epilepsie“ und werden folglich antikonvulsiv behandelt. Einen unabhängigen Einfluss der Behandlung mit Antikonvulsiva auf das Versterben oder Überleben konnten auch frühere Studien nicht bestätigen (Leone et al. 2016). Zusammengefasst müssen ältere Patienten mit neuen epileptischen Anfällen und pathologischer Bildgebung als besonders gefährdet für ein vorzeitiges Versterben betrachtet werden und sollten eine erhöhte medizinische Aufmerksamkeit erfahren. Der Verlaufszeitraum dieser Studie war zwar begrenzt und umfasste maximal 5,75 Jahre. Die NGPSE zeigte jedoch, dass gerade die ersten Jahre nach dem Neuauftreten der epileptischen Anfälle von besonderer Bedeutung sind, da die Patienten besonders in diesem Zeitraum ein erhöhtes Risiko zu versterben besaßen (Cockerell et al. 1994). Im Langzeitverlauf (mehrere Jahrzehnte) fanden bisherige Studien teils ein erhöhtes (Hauser et al. 1980), teils kein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit Epilepsie (Olafsson et al. 1998). Weitere, vor allem prospektive Untersuchungen sind erforderlich, um in dieser Frage Klarheit zu gewinnen, sowie Faktoren zu ermitteln, die bereits beim Neuauftreten epileptischer Anfälle als Prädiktoren für den Langzeitverlauf dienen können. Diese Arbeit ist die erste, die die Ergebnisse einer bestimmten Art von Untersuchung (Bildgebung) als Prädiktor für das Versterben von Patienten mit neu aufgetretenen epileptischen Anfällen ermittelte. Weitere Forschung ist erforderlich, um zusätzliche Prädiktoren zu bestimmen.

#### 4.2.2.8 Rezidivanfälle

Von den Patienten, die den Fragebogen beantworteten, gaben nur 27,4 % (n = 17) an, im Verlauf weitere Anfälle gehabt zu haben. Dieser Wert deckt sich mit dem Ergebnis einer US-amerikanischen Studie mit 244 Patienten: Von diesen hatten 27 % im Verlauf von 3 Jahren nach ihrem ersten Anfall einen Rezidivanfall bzw. mehrere Rezidivanfälle entwickelt (Hauser et al. 1982). Für den gleichen Verlaufszeitraum zeigte sich in der NGPSE dagegen ein Rezidivrisiko von 78 % (Hart et al. 1990). Generell schwanken die Werte, die Studien für das Rezidivrisiko nach einem ersten unprovokierten Anfall fanden, stark; im Mittel wird ein Rezidivrisiko von ca. 50 % angenommen (Berg und Shinnar 1991). Hierbei müssen die verschiedenen Einschlusskriterien bedacht werden. Viele Studien schließen z.B. akut-symptomatische Anfälle aus (Cockerell et al. 1997). Manche Studien (z.B. Hauser et al. 1982) untersuchten nur Patienten mit ersten, unprovokierten Anfällen, bei anderen Studien wurde der Begriff „neu aufgetretene Anfälle“ weiter gefasst, und es durften auch schon mehrere Anfälle aufgetreten sein, solange noch keine Diagnose erfolgt war, so z.B. in der NGPSE (Sander et al. 1990) und auch in der vorliegenden Arbeit. Umso erstaunlicher ist, dass die Rezidivrate in dieser Arbeit eher niedrig und damit näher an derjenigen aus der Studie von Hauser et al. (1982) als an den Ergebnissen der NGPSE mit einer viel höheren Rezidivrate lag (Hart et al. 1990). Ein Erklärungsansatz könnte darin bestehen, dass einige Patienten womöglich angaben, keine Rezidivanfälle gehabt zu haben, obwohl diese in Wahrheit stattgefunden hatten – sei es aus Scham, sei es aus „Vergesslichkeit“ (letztlich umfasste der zu erinnernde Zeitraum teils mehr als 5 Jahre) oder dem Umstand geschuldet, dass die Patienten manche epileptischen Anfälle nicht richtig als solche erkannt hatten. In welchem Ausmaß dies geschehen ist, lässt sich nicht rekonstruieren. Ein zweiter Erklärungsansatz verbindet sich mit der Tatsache, dass eine Information über das Auftreten oder Nichtauftreten von Rezidivanfällen nur von denjenigen Patienten erhältlich war, die den Fragebogen beantworteten. Wie viele der verstorbenen Patienten vor ihrem Tod weitere Anfälle entwickelten, ist nicht bekannt. Gleiches gilt für diejenigen, die die Beantwortung des Fragebogens bewusst verweigerten, eine Demenz entwickelt hatten oder von denen keinerlei Rückmeldung erhältlich war. In der Gruppe mit Epilepsie fand sich im Vergleich zu der Gruppe mit ausschließlich Anfällen eine signifikant höhere Mortalität (in der univariaten Analyse). Da Patienten

mit Epilepsie eine andauernde Disposition besitzen, weitere epileptische Anfälle zu entwickeln (Fisher 2005), ist davon auszugehen, dass ein erheblicher Anteil der Verstorbenen vor ihrem Tod weitere Anfälle hatte. Wäre dieser Wert bekannt, wäre der Gesamtanteil von Patienten mit Rezidivanfällen womöglich höher ausgefallen. Demgegenüber lässt sich mutmaßen, dass unter den 139 Patienten ohne Rückmeldung ein großer Anteil Patienten *ohne* Rezidivanfälle war – unter der Annahme, dass das Nichtauftreten weiterer Anfälle eher dazu führte, dass die Patienten die Thematik nach ihrem stationären Aufenthalt als „erledigt“ betrachteten und somit weniger motiviert waren, an einer Fragebogenaktion teilzunehmen. Genauso gut kann allerdings auch eine schwere Erkrankung (womöglich die gleiche, die auch die epileptischen Anfälle auslöste) dazu geführt haben, dass den Patienten andere Dinge vordringlicher erschienen als das Ausfüllen eines Fragebogens. Eine wirklich belastbare Rezidivrate lässt sich nur im Rahmen einer prospektiven Studie mit einer nahezu vollständigen Nachverfolgung der Patienten erzielen. Insgesamt ist im Vergleich mit den oben genannten Studien davon auszugehen, dass der Anteil von Patienten, die nach neu aufgetretenen Anfällen Rezidivanfälle entwickeln, eher höher liegt als der in dieser Arbeit gefundene Anteil.

Keine der für den Indexzeitpunkt untersuchten Variablen (demografische Stammdaten, Untersuchungsergebnisse, Klassifikation auf den verschiedenen Ebenen, Behandlungsempfehlung) hatte einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Rezidivanfällen. Frühere Studien fanden dagegen Faktoren, die sich begünstigend auf die Rezidivwahrscheinlichkeit auswirkten, beispielsweise abnormale EEG-Befunde (Schreiner und Pohlmann-Eden 2003), oder auch eine hohe Anfallsdichte und eine vorausgehende Hirnschädigung zum Anfallszeitpunkt, wie eine Übersichtsarbeit bereits Anfang der 1990er Jahre zeigte (Berg und Shinnar 1991). Eine medikamentöse antikonvulsive Behandlung unmittelbar nach dem Neuauftreten der Anfälle kann das Rezidivrisiko akut senken, hat jedoch keinen Einfluss auf die Langzeitprognose (Musicco et al. 1997, Marson et al. 2005). Dass diese Ergebnisse sich in dieser Arbeit nicht replizieren ließen, liegt vermutlich an der geringen Zahl beantworteter Fragebögen. Weitere, insbesondere prospektive Untersuchungen sind hierzu wünschenswert, vor allem zu noch nicht untersuchten Zusammenhängen, wie z.B. zwischen pathologischen MRT-Befunden bzw. genetischen Untersuchungen und der Rezidivwahrscheinlichkeit.

#### 4.2.2.9 Behandlung im Verlauf

Knapp die Hälfte der Patienten (46,8 %), die den Fragebogen beantworteten, gab an, zum Verlaufszeitpunkt mit Antikonvulsiva behandelt zu werden. Wie schon nach der Entlassung von der Station wurden Patienten mit Epilepsie häufiger behandelt als solche mit einem isolierten unprovokierten bzw. akut-symptomatischen Anfall (vergl. 4.2.2.5), wie es auch den aktuellen Leitlinien entspricht (Elger und Berkenfeld 2017). Daneben wurde allerdings auch (unter den Antwortenden) die Hälfte der Patienten, bei denen initial ein akut-symptomatischer Anfall diagnostiziert worden waren, zum Verlaufszeitpunkt antikonvulsiv behandelt. Entsprechend den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie kann bei akut-symptomatischen Anfällen eine temporäre medikamentöse Behandlung zwar durchaus sinnvoll sein – jedoch nur so lange, wie der akute Auslöser für die Anfälle vorhanden ist (Elger und Berkenfeld 2017). Die Verlaufsbefragung fand mehrere Jahre nach den Index-Anfällen statt. Es erscheint fraglich, ob die Ursache, die zu den Anfällen geführt hatte, tatsächlich über einen solch langen Zeitraum fortbestand und somit eine fortbestehende Behandlungsindikation gegeben war. Bei zwei der zum Verlaufszeitpunkt noch behandelten Patienten mit initial akut-symptomatischen Anfällen war nie ein Rezidivanfall aufgetreten; bei einer Patientin war der Indexanfall ein Alkoholentzugsanfall gewesen, im anderen Fall ein akut-symptomatischer Anfall kurz (weniger als 7 Tage) nach einem Schlaganfall. Es ist möglich, dass bei der erstgenannten Patientin die Alkoholproblematik so gravierend und persistierend war, dass eine dauerhafte, quasi „prophylaktische“ antikonvulsive Behandlung zur Vermeidung weiterer Alkoholentzugsanfälle sinnvoll erschien. Da laut Angabe der Patientin nach dem stationären Aufenthalt jedoch nie wieder ein epileptischer Anfall auftrat, ist diese Entscheidung als fragwürdig einzustufen. Auch ein im Rahmen eines frischen Schlaganfalls stattgefundenener akut-symptomatischer Anfall stellt nicht zwingend eine dauerhafte Behandlungsindikation dar bzw. es sollte im Verlauf eruiert werden, ob nach der akuten „Reizung“ des Gehirns eine epileptogene Läsion zurückbleibt, die eine Dauerbehandlung erforderlich macht. Anders liegt der Fall bei dem anderen Patienten mit einem zerebro-vasculär bedingten akut-symptomatischen Indexanfall: Bei diesem Patienten hatten sich im Verlauf tatsächlich Rezidivanfälle ereignet (auch in den letzten 12 Monaten vor der Befragung), sodass davon

ausgegangen werden muss, dass sich nach dem akut-symptomatischen Anfall eine fokale Epilepsie entwickelte, die eine dauerhafte Behandlung entsprechend den DGN-Leitlinien rechtfertigt (Elger und Berkenfeld 2017). Eine weitere Patientin mit initial akut-symptomatischen Anfällen und Behandlung zum Verlaufszeitpunkt hatte beim stationären Aufenthalt eine Enzephalitis ohne Erregernachweis. Ob ein genauerer Grund für die Enzephalitis bei dieser Patientin im Verlauf gefunden wurde, lässt sich im Rahmen dieser Arbeit nicht in Erfahrung bringen. Fest steht aber, dass die Patientin im Verlauf Rezidivanfälle hatte, und somit von einer fokalen Epilepsie auszugehen ist und die dauerhafte Behandlung gerechtfertigt war. Allerdings führte die Behandlung nicht zu einer zufriedenstellenden Anfallskontrolle: Trotz Kombinationstherapie mit zwei Medikamenten hatte die Patientin zum Verlaufszeitpunkt immer noch mehrere Anfälle pro Monat, die stets aus dem Wachen auftraten und mit Bewusstseinsverlust einhergingen. Es stellt sich die Frage, ob im Fall dieser Patientin, wie es die DGN-Leitlinien empfehlen, die Möglichkeiten der Pharmakotherapie durch Umsetzen auf andere Medikamente voll ausgeschöpft wurden und weshalb nicht – ebenfalls den aktuellen Leitlinien folgend – andere, nichtmedikamentöse Therapieoptionen (tiefe Hirnstimulation, Epilepsiechirurgie) erwogen wurden (Elger und Berkenfeld 2017).

Die besprochenen Fälle stellen zwar Einzelfälle dar. Dennoch lässt sich festhalten, dass jede zehnte Behandlungsentscheidung zum Verlaufszeitpunkt im Nachhinein fragwürdig erscheint und nicht in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien ist. Es kann sein, dass diese Entscheidungen zum Teil aufgrund von Fehleinschätzungen zum Indexzeitpunkt getroffen wurden – so wurden manche akut-symptomatischen Anfälle womöglich gar nicht als solche gewertet bzw. der besondere Umgang mit dieser Art von Anfällen (in Abgrenzung zu unprovokierten Anfällen) war den behandelnden Ärzten nicht bekannt. Im Verlauf wurde die initial getroffene Behandlungsentscheidung offenbar meist nicht noch einmal in Frage gestellt. Im Lichte des Ergebnisses, dass die Einnahme von Antikonvulsiva sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirken kann (s. Folgekapitel), ist dieses Vorgehen kritisch zu bewerten.

Es ist wahrscheinlich, dass sich bei höheren Fallzahlen auch noch mehr fragwürdige Behandlungsentscheidungen finden ließen. Die Funde unterstreichen, dass die korrekte Klassifikation neu aufgetretener epileptischer Anfälle nicht nur einen akademischen Sinn, sondern auch praktische Relevanz für die Patientenbehandlung

hat. Gerade zu Erkrankungsbeginn sind die richtigen Weichenstellungen bedeutsam, wie die genannten Beispiele veranschaulichen. Es wäre wünschenswert, das Wissen über die korrekten Klassifikationen und die daraus zu ziehenden therapeutischen Konsequenzen auch außerhalb spezialisierter epileptologischer Einrichtungen in allgemeinneurologischen Kliniken (wo die initiale Evaluation in der Regel erfolgt) stärker zu verankern und darüber hinaus das Bewusstsein für die Notwendigkeit der Reevaluation einmal vergebener Diagnosen im Verlauf zu fördern.

#### **4.2.2.10 Psychosoziale Prognose**

Die große Mehrheit der Patienten gab an, dass die Anfälle keine Auswirkungen auf ihr Berufs- oder Sozialleben hatten. Dieses erfreuliche Ergebnis steht im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Studien, die eine häufigere Beeinträchtigung auf diesen Feldern beobachteten (Chaplin et al. 1992, Baker et al. 1997), wenn auch oftmals nur in leichter Form (Chaplin et al. 1992). Gleichwohl muss man beachten, dass nur knapp ein Viertel aller Patienten den Fragebogen überhaupt beantwortete – etwa mindestens genauso viele Patienten waren verstorben. Womöglich befanden sich unter den Verstorbenen etliche Patienten, die ihre Epilepsie bzw. die ihr zugrunde liegende Erkrankung als gravierender empfanden, auch bezüglich der sozialen und beruflichen Auswirkungen. Berücksichtigt werden muss auch das Durchschnittsalter von 57,1 Jahren zum Indexzeitpunkt, das sich bis zur Verlaufsbefragung noch einmal um 2,75 bis 5,75 Jahre erhöhte. Viele Patienten befanden sich also bei der Beantwortung des Fragebogens bereits im Rentenalter. Vermutlich spielte dies eine Rolle bei der Überlegung, ob „berufliche Auswirkungen“ durch die Anfälle spürbar seien. Und womöglich ist im höheren Lebensalter auch das Auftreten einer Erkrankung wie Epilepsie weniger überraschend bzw. hat weniger Auswirkungen auf das zu diesem Zeitpunkt oft recht gefestigte Privat- und Berufsleben, verglichen mit dem Neuauftreten epileptischer Anfälle bzw. Epilepsie im jungen Erwachsenenalter oder in der Lebensmitte.

Bemerkenswert ist der hohe Anteil aktiver Autofahrer zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme (67,7 %), der im Verlauf zwar abnahm, jedoch auch zum Zeitpunkt der Verlaufsbefragung noch bei fast 60 % lag. Die Leitlinien zur Kraftfahreignung der Bundesanstalt für Straßenwesen sind recht streng, was die Fahreignung nach

epileptischen Anfällen angeht. Um Gefährdungen Dritter im Straßenverkehr zu vermeiden, werden Patienten nach einem ersten isolierten unprovokierten Anfall für mindestens 6 Monate und nach einem akut-symptomatischen Anfall für mindestens 3 Monate als nicht fahrtauglich betrachtet (Bundesanstalt für Straßenwesen 2017). Liegt eine Epilepsie vor, ist eine mindestens einjährige anfallsfreie Beobachtungszeit erforderlich, bevor die Fahreignung wiedererlangt werden kann (ebd.). Ausnahmen sind zwar möglich (wie z.B. Anfälle, die nur aus dem Schlaf auftreten oder ohne Bewusstseinsstörung verlaufen), bedürfen jedoch einer Beobachtungszeit, um auszuschließen, dass sich die Natur der Anfälle verändert (ebd.). Die in den Leitlinien zu epileptischen Anfällen und Epilepsien von 2017 veröffentlichten Begutachtungsleitlinien zur Krafftahreignung sind seit 2009 gültig, hatten also auch während der Verlaufsbefragung dieser Arbeit bereits Gültigkeit. Vor diesem Hintergrund erscheint es bedenklich, dass das Auftreten von Rezidivanfällen nicht in signifikantem Ausmaß dazu führte, dass Patienten sich gegen das aktive Autofahren entschieden. Im Gegenteil, es zeigte sich sogar eine Tendenz *für* aktives Autofahren bei Patienten *mit* Rezidivanfällen. Relativiert wird dieses Ergebnis dadurch, dass die Frage nach den Rezidivanfällen auf das Auftreten von Rezidivanfällen zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Entlassung zielte – somit können bei etlichen Patienten die erforderlichen Beobachtungszeiträume eingehalten worden und die Krafftahreignung leitliniengerecht wiedererlangt worden sein. Auf der anderen Seite finden sich unter 36 zum Verlaufszeitpunkt aktiven Autofahrern vier Patienten, bei denen auch innerhalb der letzten 12 Monate vor der Befragung Rezidivanfälle auftraten. Bei allen vier Patienten gingen die Anfälle mit einem Bewusstseinsverlust einher. Bei zwei Patienten waren die Anfälle schlafgebunden und könnten somit unter eine der Ausnahmeregelungen für die Krafftahreignung fallen (Bundesanstalt für Straßenwesen 2017). Bei den anderen beiden Patienten traten die Anfälle auch bzw. in einem Fall sogar *nur* aus dem Wachen auf. In beiden Fällen muss von einer für das Autofahren unzureichenden Anfallskontrolle ausgegangen werden. Es handelt sich hierbei zwar nur um wenige Patienten. Die Zahl derjenigen, die den Fragebogen beantworteten, war jedoch ebenfalls niedrig, sodass bereits einige wenige Patienten ins Gewicht fallen. Es muss angenommen werden, dass ein Nichtwissen (oder Nichtbeachten) der Richtlinien zur Fahreignung unter Patienten mit epileptischen Anfällen ein ernstzunehmendes Problem darstellt. Die Ergebnisse dieser Arbeit verdeutlichen auch den hohen Stellenwert, den das Autofahren für die

Patienten hat, und die geringe Neigung, wegen neu aufgetretener epileptischer Anfälle bzw. Epilepsien auf das Führen eines Kraftfahrzeugs zu verzichten. Zukünftige (prospektive) Untersuchungen sollten eine gewissenhafte, individuelle Aufklärung der Patienten über diese Thematik beinhalten und untersuchen, ob sich hierdurch das Verhalten der Patienten beeinflussen lässt.

Ihre Lebensqualität und ihren allgemeinen Gesundheitszustand bewerteten die Patienten mit durchschnittlich jeweils ca. 7 auf der visuellen Analogskala von 0 (= sehr schlecht) bis 10 (= sehr gut) und somit in beiden Fällen als eher gut. Passend dazu lag auch der durchschnittlich erreichte LAEP-Summenwert mit  $32,4 \pm 9,9$  Punkten deutlich unter dem Wert von 45 Punkten, oberhalb dessen Unverträglichkeiten antikonvulsiver Medikamente als „toxisch“ betrachtet werden (Martins et al. 2011). Ob Rezidivanfälle auftraten oder nicht, hatte auf diese Variablen keinen signifikanten Einfluss. Dies galt sowohl für jemals als auch für nur in den letzten 12 Monaten vor der Verlaufsbefragung aufgetretene Rezidivanfälle. Andere Studien hingegen fanden durchaus einen Zusammenhang zwischen erlangter Anfallsfreiheit und verbesserter Lebensqualität bzw. einem verbesserten allgemeinen Gesundheitszustand (Baker et al. 1997, Birbeck et al. 2002). Die Ergebnisse dieser Studien lassen sich jedoch nur bedingt mit denjenigen aus dieser Arbeit vergleichen, da andere Messinstrumente eingesetzt wurden und zudem – anders als in dieser Arbeit – der Fokus nicht auf *neu* aufgetretenen Anfällen lag. Es muss auch eine mögliche Selektion der Antwortenden bedacht werden: Im Verlaufszeitraum verstorbene Patienten konnten den Fragebogen logischerweise nicht beantworten; es liegt jedoch nahe, dass ihre Lebensqualität und ihr allgemeiner Gesundheitszustand im Mittel schlechter waren als bei denjenigen, die überlebten. Folglich könnten die Angaben zur Lebensqualität, zum Gesundheitszustand und der LAEP-Summenwert positiv verzerrt sein. Ebenso ist es denkbar, dass sich unter Einbeziehung *aller* initial eingeschlossenen Patienten und somit höherer Fallzahl doch noch ein Zusammenhang zwischen Anfallsfreiheit und verbesserter Lebensqualität finden ließe. Zukünftige prospektive Untersuchungen mit möglichst lückenloser Nachverfolgung der Patienten sollten dieser Frage nachgehen. Anders als die Rezidivanfälle hatte die antikonvulsive Behandlung einen Einfluss auf den allgemeinen Gesundheitszustand, den LAEP-Summenwert und tendenziell auch auf die Lebensqualität: Patienten, die behandelt wurden, schnitten in allen drei

Feldern schlechter ab als Unbehandelte. Passend hierzu fand eine Übersichtsarbeit von 2016 einen Zusammenhang zwischen der Behandlung nach einem ersten unprovokierten Anfall und dem Auftreten „unerwünschter Ereignisse“ (Leone et al 2016). Die Behandlung mit Antikonvulsiva scheint also – selbst bei der heutigen Vielfalt moderner Antikonvulsiva mit günstigem Nebenwirkungsprofil (Elger und Berkenfeld 2017) – von vielen Patienten immer noch als Belastung empfunden zu werden. Dies sollte bei Fällen, in denen die Behandlung eine optionale Entscheidung darstellt, berücksichtigt werden. Womöglich kann auch die stärker individuell zugeschnittene Auswahl des Antikonvulsivums (z.B. zurückhaltender Einsatz von Levetiracetam bei Patienten mit psychiatrischen Komorbiditäten) zu einer Reduktion der Nebenwirkungslast führen. Des Weiteren kann bei behandelten Patienten nach längerer Anfallsfreiheit und individueller Risikoevaluation ein Absetzversuch erwogen werden (Eger und Berkenfeld 2017).

Zukünftige Arbeiten sollten untersuchen, welche Faktoren einen Einfluss darauf haben, ob und wie stark die Patienten die Behandlung als Belastung empfinden. Insbesondere sollten Faktoren identifiziert werden, die bereits beim Neuaufreten der Erkrankung feststellbar sind, also zu dem Zeitpunkt, in dem Therapieentscheidungen erfolgen, die im Verlauf oftmals beibehalten werden. In dieser Arbeit wurde ein Zusammenhang zwischen pathologischen Bildgebungsbefunden zum Indexzeitpunkt und einem schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand im Verlauf gefunden. Dies unterstreicht einmal mehr die besondere Bedeutung von Bildgebungsverfahren, die sich bereits an anderen Stellen zeigte (vgl. 4.2.2.3, 4.2.2.7). Patienten mit pathologischen Bildgebungsbefunden sollten eine intensive Beobachtung und umfassende Betreuung erhalten, auch in Form begleitender psychotherapeutischer Betreuungsangebote.

Ein großer Teil (70 %) der antwortenden Patienten empfand die neu aufgetretenen Anfälle als bedeutenden Lebenschnitt. Die belastende Wirkung neuer Anfälle und der sich oftmals anschließenden Epilepsiediagnose bestätigen auch andere Studien (Chaplin et al. 1992, Aydemir et al. 2009, Lee et al. 2006, Xu et al. 2017). Unerforscht war bisher, inwiefern sich diese Bewertung im Verlauf der ersten Jahre nach dem Neuaufreten der Anfälle noch einmal verändert. Unabhängig von der initialen Diagnose sah die Mehrheit der Patienten in dieser Arbeit die Thematik inzwischen gelassener, was die für mehrere Variablen (Lebensqualität, LAEP-

Punktwert, allgemeiner Gesundheitszustand, soziale bzw. berufliche Auswirkungen) bereits gezeigte gute psychosoziale Prognose neu aufgetretener epileptischer Anfälle unterstreicht. Diese Ergebnisse sollten durch eine prospektive Arbeit mit einer höheren Nachverfolgungsrate bestätigt oder relativiert werden.

### **4.3 Limitationen und Stärken**

Beide Teile dieser Arbeit (die Datenanalyse aus der Charité-Datenbank und die Verlaufsbefragung der Patienten) erfolgten retrospektiv. Was den ersten Teil der Arbeit betrifft, lagen viele Informationen nur unvollständig vor – Umfang und Qualität der Dokumentation des stationären Aufenthalts variierten stark, zumal die Dokumentation in der Regel von Nicht-Epileptologen durchgeführt wurde, und somit epileptologisch bedeutsame Informationen nicht immer im wünschenswerten Umfang dokumentiert wurden. Auf der anderen Seite war die herangezogene Datenbasis (nicht nur Arztbriefe, sondern auch Rettungsscheine und Untersuchungsbefunde) sehr breit. Die Evaluation erfolgte durch den Autor dieser Arbeit unter Supervision zweier epileptologisch erfahrener Neurologen, sodass trotz der unvollständigen Datenlage für die meisten Patienten ein recht präzises epileptologisches Profil erstellt werden konnte. Auch die Befragung der Patienten hatte retrospektiven Charakter. Angesichts des mehrjährigen Zeitraums, den manche Fragen betrafen, kann es bei einigen Patienten zu Erinnerungsfehlern bzw. Erinnerungsverzerrungen gekommen sein. Es war durch dieses Vorgehen jedoch möglich, Daten über einen mehrjährigen Verlaufszeitraum nach dem Auftreten erster epileptischer Anfälle zu erheben, was in einem prospektiven Umfang einen erheblich größeren Aufwand bedeutet hätte. Allein schon finanziell wäre dies zum Zeitpunkt der Datenerhebung wegen des Personalbedarfs kaum zu bewältigen gewesen. Erfreulicherweise ist dank einer großzügigen Privatspende inzwischen der finanzielle Rahmen geschaffen, um einigen Fragestellungen dieser Arbeit auch auf prospektive Weise nachzugehen, namentlich im Rahmen der Berliner Epilepsie-Studie (BEST, Holtkamp 2017) – Methodik und Ergebnisse der aktuellen Arbeit können hierfür als Orientierung dienen. Konkret wird zum Beispiel der für diese Studie erstellte Fragebogen in Teilen für die Verlaufsevaluation der Berliner Epilepsie-Studie verwendet.

Eine weitere Limitation stellt der Selektionsbias der Arbeit dar: Die Patienten wurden nicht von niedergelassenen Ärzten rekrutiert, wie etwa bei der NGPSE, sondern wurden nach Aufnahme auf neurologische Normalstationen an zwei Campi der Charité in diese Studie eingeschlossen. Die Arbeit ist somit nicht populations-, sondern krankenhausbasiert. Der Einzugsbereich der beiden Krankenhäuser ist allerdings sehr groß. Auch viele nicht ortsansässige Patienten („Berlin-Besucher“) werden regelmäßig aufgenommen, sodass von einem gut durchmischten Patientengut ausgegangen werden kann. Einige besonders leichte Fälle – die nur ambulant versorgt wurden – und einige besonders schwere Fälle – die nicht auf die Normalstation, sondern direkt auf die Intensivstation aufgenommen wurden – können dem Einschluss entgangen sein. Es ist jedoch anzunehmen, dass neu aufgetretene epileptische Anfälle im Erwachsenenalter in der Regel zu einer neurologischen Abklärung mit weiterführenden Untersuchungen (Bildgebung, EEG, Labor) führen, die im ambulanten Bereich selten vorhanden sind. So gab es auch in dieser Arbeit etliche Patienten, die sich mit ihren Anfällen zuerst beim niedergelassenen Arzt vorgestellt hatten und von dort ins Krankenhaus eingewiesen wurden. Auf diese Weise sollte ein Großteil aller Patienten mit neu aufgetretenen Anfällen erfasst worden sein. Künftige Studien sollten dennoch Rekrutierungsmöglichkeiten im ambulanten Bereich prüfen.

Limitierend wirkten auch die Kriterien, nach denen die Charité-Datenbank durchsucht wurde. Es musste eine ICD10-Diagnose G40.X und somit zumindest der Verdacht auf einen epileptischen Anfall dokumentiert sein. Patienten, denen bei Entlassung fälschlicherweise andere Diagnosen (wie z.B. psychogener nicht-epileptischer Anfall, Synkope) zugeordnet wurden, ohne dass epileptische Anfälle zumindest als Differentialdiagnose in Erwägung gezogen wurden, wurden nicht erfasst. Die Datenbank zusätzlich nach allen Differentialdiagnosen epileptischer Anfälle zu durchsuchen, hätte zwar theoretisch einen vollständigeren Einschluss aller Patienten mit epileptischen Anfällen ermöglicht. Praktisch wäre dies kaum möglich gewesen, angesichts von über 1.000 Patientenakten, die bereits mit den hier angelegten Suchkriterien zu sichten waren. Insgesamt ist auf neurologischen Stationen mit einer geringen Rate übersehener epileptischer Anfälle zu rechnen.

Die Verallgemeinerung der Ergebnisse dieser Arbeit sollte also mit Vorsicht erfolgen – im Großen und Ganzen ist jedoch davon auszugehen, dass neu aufgetretene Anfälle in der Allgemeinbevölkerung weitgehend erfasst wurden.

Die Zahl eingeschlossener Patienten war mit  $n = 295$  hoch und erlaubte belastbare Aussagen zur Klassifikation neu aufgetretener Anfälle und Epilepsien und der dazu beitragenden Faktoren. Positiv wirkte sich auch das universitätsmedizinische Studenumfeld mit sehr hohen Durchführungsraten zusätzlicher Untersuchungen aus: Für fast alle Patienten waren EEG- und Bildgebungsbefunde verfügbar.

Demgegenüber steht der hohe Anteil von Patienten, von denen im Verlauf keine Rückmeldung erhältlich war. Mögliche Gründe hierfür wurden unter 4.2.2.6 bereits diskutiert. Die Motivation, mehrere Jahre nach einem (in vielen Fällen folgenlos gebliebenen) stationären Aufenthalt an einer Verlaufsbefragung teilzunehmen, lässt sich letztlich wohl nur durch die Anbindung an ein Studienzentrum mit regelmäßiger Kontaktierung der Patienten steigern.

Möglicherweise schreckte auch der recht detaillierte Fragebogen einige Patienten ab. Auf der anderen Seite ermöglichte dies bei den Patienten, die antworteten, eine gute Verlaufsevaluation. Die relativ geringe Zahl der beantworteten Fragebögen schränkte die Möglichkeiten, signifikante Zusammenhänge zu ermitteln, zwangsläufig ein.

Darüber hinaus muss von einer Selektion der Antwortenden ausgegangen werden, wie an verschiedener Stelle bereits diskutiert wurde. Die Ergebnisse der Verlaufsbefragung lassen sich also weniger verallgemeinern als diejenigen aus dem ersten Teil der Arbeit. Angesichts der immer noch sehr begrenzten Studienlage zum Verlauf nach neu aufgetretenen epileptischen Anfällen liefern jedoch selbst eingedenk dieser Limitationen die Ergebnisse der Verlaufsbefragung wertvolle Hinweise – nicht zuletzt bezüglich der Frage, an welchen Punkten eine vertiefende prospektive Forschung lohnend ist.

#### **4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick**

Diese Arbeit belegt die herausragende Bedeutung der Anamnese auf der ersten, grundlegenden Ebene der Evaluation neu aufgetretener epileptischer Anfälle – der Sicherung der Anfallsdiagnose – an einer großen Zahl von Patienten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Anamnese auch auf den anderen Ebenen der Klassifikation eine wesentliche Rolle spielt. Dies sollte als Ermunterung dienen, auch über den Kreis der Epileptologen hinaus das Wissen um anamnestische Kriterien zur Anfallsbewertung zu vertiefen. Daneben ist zu erwägen, Patienten mit neu aufgetretenen epileptischen Anfällen schneller und konsequenter epileptologisch

anzubinden, z.B. in einer spezialisierten epileptologischen Hochschulambulanz oder in einer Epilepsie-Schwerpunktpraxis.

Weiterführende Untersuchungen können einen wichtigen Beitrag zur Evaluation des ersten Anfalls leisten. Besonders die bildgebenden Untersuchungen haben sich als wegweisend erwiesen, sowohl für die initiale Klassifikation als auch für verschiedene Aspekte der Prognose. Es wird spannend zu beobachten sein, ob weiterentwickelte Verfahren in diesem Bereich die Aussagekraft der Bildgebung in Zukunft weiter erhöhen können. Die hohe Aussagekraft der Anamnese, die in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, sollte allerdings auch dazu anregen, aussagekräftige Prädiktoren jenseits zusätzlicher technischer Methoden zu untersuchen. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass z.B. psychiatrische Komorbiditäten und kognitive Einschränkungen nicht erst im Verlauf, sondern bereits zu Beginn der Erkrankung und zum Teil sogar davor auftreten können (Kanner 2017, Helmstaedter und Witt 2017). Dies legt nahe, Epilepsie und bestimmte psychiatrische Komorbiditäten bzw. kognitive Störungen als gemeinsame Symptome einer tieferliegenden neurologischen Veränderung zu begreifen (Helmstaedter und Witt 2017). Folglich sind eine neuropsychologische Testung und eine Erfassung psychischer Komorbiditäten bereits beim Auftreten des ersten Anfalls sinnvoll, wie dies z.B. in der Berliner-Epilepsiestudie (BEST) vorgesehen ist (Holtkamp 2017). Diese und weitere (z.B. genetische) Faktoren sollten untersucht werden, um weitere Prädiktoren für die individuelle Prognose zu ermitteln. Letztlich ist dies auch die Voraussetzung für eine optimale individuelle Therapie.

Die Prognose neu aufgetretener Anfälle zeigte sich in dieser Arbeit als insgesamt gut, abgesehen von der hohen Zahl von Todesfällen, die wiederum meist auf die zugrunde liegende Erkrankung zurückzuführen waren. In diesem Sinne gefährdete Patienten sollten frühzeitig identifiziert werden. Den anderen Patienten sollte die gute Prognose ihrer Erkrankung vermittelt werden – denn wie gezeigt werden konnte, empfinden viele Patienten neu aufgetretene epileptische Anfälle nach wie vor als dramatischen Lebenschnitt. Das Wissen um einen oftmals gutartigen Verlauf mag helfen, den Patienten von Anfang an mehr Optimismus zu vermitteln.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, verschiedenen bislang nur wenig erforschten Fragestellungen zur Einteilung und zum Verlauf neu aufgetretener epileptischer Anfälle und Epilepsien nachzugehen. Insbesondere sollte eruiert werden, welchen Beitrag die Anamnese für die ersten Schritte der Diagnosefindung leistet. Darüber hinaus sollte der Beitrag weiterführender Untersuchungen für die syndromatische Klassifikation sowie der Zusammenhang von beim Neuaufreten von Anfällen erhebbaren Informationen und dem Verlauf untersucht werden.

Die Arbeit folgte methodisch einem retrospektiven Ansatz. Die Datenbank zweier Campi der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde nach zwischen 2008 und 2010 stationär aufgenommenen Patienten mit neu aufgetretenen epileptischen Anfällen durchsucht, und es wurden Informationen zur Anamnese und zu weiterführenden Untersuchungen erhoben. Diese wurden bezüglich ihres Beitrags zu den verschiedenen Ebenen der epileptologischen Klassifikation ausgewertet. Zusätzlich wurden Informationen über die Behandlung zum Entlassungszeitpunkt erhoben. In einem zweiten Schritt wurde den Patienten im Oktober 2013 – und somit 2,75 bis 5,75 Jahre nach ihrer stationären Entlassung – ein Verlaufsfragebogen zugesandt; die Antworten wurden auf Zusammenhänge untereinander und zu Daten vom Zeitpunkt des Neuauftretens der Anfälle hin untersucht.

Es bestätigte sich, dass die Anamnese bei den ersten Schritten der epileptologischen Diagnosefindung einen herausragenden Stellenwert einnimmt: Bei der großen Mehrheit war die sichere Diagnose eines epileptischen Anfalls und bei knapp der Hälfte der Fälle auch die Anfallsklassifikation allein anhand anamnestischer Informationen möglich. EEG und Bildgebung lieferten hilfreiche Beiträge zur syndromatischen Klassifikation; bei der Bildgebung war dies etwa doppelt so häufig der Fall wie beim EEG, was den allgemein zu verzeichnenden Zuwachs der Bedeutung der Bildgebung für die epileptologische Diagnostik unterstreicht. Die Bildgebung erwies sich darüber hinaus – neben dem Alter – als einziger unabhängiger Prädiktor für die Mortalität im Verlauf. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit denjenigen Erkenntnissen früherer Studien, die für die erhöhte Mortalität von Patienten mit der Diagnose einer Epilepsie vor allem die der Epilepsie zugrunde

liegenden (meist zerebro-vaskulären bzw. onkologischen) Erkrankungen ursächlich sahen.

Wie erwartet, und wie es den aktuellen Leitlinien entspricht, wurden Patienten mit der Diagnose einer Epilepsie bei Entlassung häufiger antikonvulsiv behandelt als Patienten, die lediglich Anfälle hatten. Die Behandlung zum Verlaufszeitpunkt hatte einen signifikant negativen Einfluss auf die subjektive Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands und tendenziell der Lebensqualität, die insgesamt allerdings als gut bewertet wurden. Dieses Ergebnis und die Tatsache, dass einige Therapieentscheidungen im Abgleich mit den Leitlinien als fragwürdig einzustufen waren, machen die Notwendigkeit einer verstärkten Sorgfalt bei der antikonvulsiven Therapie deutlich. Sie unterstreichen außerdem die Bedeutung einer korrekten epileptologischen Klassifikation, welche die Grundlage für korrekte Behandlungsentscheidungen darstellt.

Erwartungsgemäß traten bei der Mehrheit der Patienten keine Rezidivanfälle auf. Anders als angenommen und im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Rezidivanfällen und anderen Verlaufsparemtern wie z.B. der Lebensqualität und dem allgemeinen Gesundheitszustand festgestellt werden. Ebenso wenig zeigten sich Zusammenhänge zwischen den Informationen vom Zeitpunkt des Neuauftretens der Anfälle und den Daten vom Verlaufszeitpunkt. Andere Studien hatten dagegen Zusammenhänge (z.B. zwischen pathologischen EEG-Befunden und Rezidivanfällen) gesehen; allerdings arbeiteten diese Studien oft mit einer abweichenden Methodik. Zudem beantwortete nur etwa ein Viertel der Patienten den Fragebogen, vermutlich unter anderem wegen der schwachen Bindung der Patienten an das Krankenhaus, das die neu aufgetretenen Anfälle mehrere Jahre zuvor diagnostizierte. Es muss somit von einer erheblichen Selektion der Antwortenden ausgegangen werden. Dies und die geringe Zahl der Antwortenden können als Ursachen dafür angesehen werden, dass weitere signifikante Zusammenhänge nicht ermittelt werden konnten. Weitere, insbesondere prospektive Forschung – die u.a. eine von Anfang an intensivere Anbindung der Patienten an ein Studienzentrum ermöglicht – sollte den vielen immer noch offenen Fragen rund um neu aufgetretene epileptische Anfälle und Epilepsien nachgehen.

## 6. Literaturverzeichnis

Aaberg KM, Surén P, Søråas CL, Bakken IJ, Lossius MI, Stoltenberg C, Chin R. Seizures, syndromes, and etiologies in childhood epilepsy: The International League Against Epilepsy 1981, 1989, and 2017 classifications used in a population-based cohort. *Epilepsia* 2017; 58(11): 1880-1891.

Angus-Leppan H. Diagnosing epilepsy in neurology clinics: a prospective study. *Seizure* 2008; 17(5): 431-6.

Aydemir N, Tekcan AI, Ozkara C. Remembering the first seizure and the diagnosis of epilepsy: how much impact do they have in our lives? *Epilepsy Behav* 2009; 16(1): 150-60.

Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997; 38(3): 353-62.

Baker GA, Jacoby A, Smith DF, Dewey ME, Chadwick DW. Development of a novel scale to assess life fulfillment as part of the further refinement of a quality-of-life model for epilepsy. *Epilepsie* 1994; 35(3): 591-6.

Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51(4): 671-5.

Beghi E. Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs. *Pharmacol. Res* 2016; 107: 79-84.

Beretta S, Carone D, Zanchi C, Bianchi E, Pirovano M, Trentini C, Padovano G, Colombo M, Cereda D, Scanziani S, Giussani G, Gasparini S, Bogliun G, Ferrarese C, Beghi E; PRO-LONG Study Group. Long-term applicability of the new ILAE definition of epilepsy. Results from the PRO-LONG study. *Epilepsia* 2017; 58(9): 1518-1523.

Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991; 41(7): 965-72.

Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 2008; 49 Suppl 1: 13-8.

Birbeck GL, Hays RD, Cui X, Vickrey BG. Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(5): 535-8.

Bouma HK, Labos C, Gore GC, Wolfson C, Keezer MR. The diagnostic accuracy of routine electroencephalography after a first unprovoked seizure. *Eur J Neurol* 2016; 23(3): 455-63.

Breen DP, Dunn MJ, Davenport RJ, Gray AJ. Epidemiology, clinical characteristics, and management of adults referred to a teaching hospital first seizure clinic. *Postgrad Med J* 2005; 81(961): 715-8.

Brigo F, Ausserer H, Nardone R, Tezzon F, Maganotti P, Bongiovanni LG. Clinical utility of ictal eyes closure in the differential diagnosis between epileptic seizures and psychogenic events. *Epilepsy Res* 2013; 104(1-2): 1-10.

Brigo F, Nardone R, Ausserer H, Storti M, Tezzon F, Manganotti P, Bongiovanni LG. The diagnostic value of urinary incontinence in the differential diagnosis of seizures. *Seizure* 2013; 22(2): 85-90.

Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013; 54(1): 11-27.

Bromley R. The treatment of epilepsy in pregnancy: The neurodevelopmental risks associated with exposure to antiepileptic drugs. *Reprod Toxicol* 2016; 64: 203-10.

Bundesanstalt für Straßenwesen. Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung, Stand 14.08.2017. (Zugriff am 21.05.2018 auf [https://www.bast.de/DE/Verkehrssicherheit/Fachthemen/BLL/Begutachtungsleitlinien-2017.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=10](https://www.bast.de/DE/Verkehrssicherheit/Fachthemen/BLL/Begutachtungsleitlinien-2017.pdf?__blob=publicationFile&v=10)).

Chaplin JE, Yopez Lasso R, Shorvon SD, Floyd M. National general practice study of epilepsy: the social and psychological effects of a recent diagnosis of epilepsy. *BMJ* 1992; 304(6839): 1416-8.

Chesson AL, Kasarskis EJ, Small VW. Postictal elevation of serum creatine kinase level. *Arch Neurol* 1983; 40(5): 315-7.

Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Hart YM, Goodridge DM, Shorvon SD. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *Lancet* 1994; 344(8927): 918-21.

Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997; 38(1): 31-46.

Comission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and eletroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22(4): 489-501.

Crocker CE, Pohlmann-Eden B, Schmidt MH. Role of neuroimaging in first seizure diagnosis. *Seizure* 2017; 49: 74-78.

Elger CE, Berkenfeld R (Koordinatoren). S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2017. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (Zugriff am 23.05.2018 auf [https://www.dgn.org/images/red\\_leitlinien/LL\\_2017/PDFs\\_Download/030041\\_LL\\_Erster-epileptischer-Anfall\\_2017.pdf](https://www.dgn.org/images/red_leitlinien/LL_2017/PDFs_Download/030041_LL_Erster-epileptischer-Anfall_2017.pdf)).

Faclo-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Res* 2018; 139: 73-79.

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475-82.

Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 522-530.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr.

Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4): 470-2.

Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996; 37(3): 224-9.

Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JW, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 11: 18-27.

Gavvala JR, Schuele SU. New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review. *JAMA* 2016; 316(24): 2657-68.

Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, Richens A, Stern RS, Trevathan E. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40(7): 985-91.

Hakami T, McIntosh A, Todaro M, Lui E, Yerra R, Tan KM, French C, Li S, Desmond P, Matkovic Z, O'Brien TJ. MRI-identified pathology in adults with new-onset seizures. *Neurology* 2013; 81(10): 920-7.

Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990; 336(8726): 1271-4.

Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1980; 21(4): 399-412.

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32(4): 429-45.

Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008; 49 Suppl 1: 8-12.

Hauser WA, Rich SS, Annegers JF, Anderson VE. Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: an extended follow-up. *Neurology* 1990; 40(8): 1163-70.

Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E, Kosanetzky N, Elger CE. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2008; 13(3): 535-41.

Helmstaedter C, Witt JA. Epilepsy and cognition - A bidirectional relationship? *Seizure* 2017; 49: 83-89.

Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, Hauser WA. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1102–1108

Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the „common“ neurologic disorders? *Neurology* 2007; 68(5): 326-37

Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991; 238(1): 39-43.

Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, van der Velde EA, Roos RA. Transient loss of consciousness: the value of the history for distinguishing seizure from syncope. *J Neurol* 1991; 238(1): 39-43.

Holtkamp M. Neue Studie zum ersten epileptischen Anfall. *Epilepsie-Report Berlin-Brandenburg* 2017;2:1-2 (Zugriff am 21.05.2018 auf [https://www.keh-berlin.de/assets/files/Epilepsie\\_Report-2-V4final-web.pdf](https://www.keh-berlin.de/assets/files/Epilepsie_Report-2-V4final-web.pdf)).

Jacoby A. Impact of epilepsy on employment status: findings from a UK study of people with well-controlled epilepsy. *Epilepsy Res* 1995; 21(2): 125-32.

Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. *Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l' Epilepsie. Epilepsia* 2001; 42(4): 464-75.

Javali M, Acharya P, Shah S, Mahale R, Shetty P, Rangasetty S. Role of Biomarkers in Differentiating New-onset Seizures from Psychogenic Nonepileptic Seizures. *J Neurosci Rural Pract* 2017; 8(4): 581-584.

Jenkins L, Cosgrove J, Chappell P, Kheder A Sokhi D, Reuber M. Neurologists can identify diagnostic linguistic features during routine seizure clinic interactions: results of a one-day teaching intervention. *Epilepsy Behav* 2016; 64(Pt A): 257-261.

Kanner AM. Psychiatric comorbidities in new onset epilepsy: Should they be always investigated? *Seizure* 2017; 49: 79-82.

Keezer MR, Bell GS, Neligan A, Novy J, Sander JW. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology* 2016; 86(8): 704-12.

King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ, Berkovic SF. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352(9133): 1007-11.

Kowski AB, Weissinger F, Gaus V, Fidzinski P, Losch F, Holtkamp M. Specific adverse effects of antiepileptic drugs--A true-to-life monotherapy study. *Epilepsy Behav.* 2016; 54: 150-7.

Kunze A, Reuber M. The first seizure as an indicator of epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2018; 31(2): 156-161.

Lee GH, Lee SA, No SK, Lee SM, Ryu JY, Jo KD, Kwon JH, Kim OJ, Park H, Kwon OY, Kim JH, Kim WJ. Factors contributing to the development of perceived stigma in people with newly diagnosed epilepsy: A one-year longitudinal study. *Epilepsy Behav* 2016; 54: 1-6.

Lee SA, Kim MJ, Lee HW, Heo K, Shin DJ, Song HK, Kim OJ, Kim SO, Lee BI. The effect of recurrent seizures on cognitive, behavioral, and quality-of-life outcomes after 12 months of monotherapy in adults with newly diagnosed or previously untreated partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 53: 202-8.

Leone MA, Giussani G, Nolan SJ, Marson AG, Beghi E. Immediate antiepileptic drug treatment, versus placebo, deferred, or no treatment for first unprovoked seizure. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6(5): CD007144.

Libman MD, Potvin L, Coupal L, Grover SA. Seizure vs. syncope: measuring serum creatine kinase in the emergency department. *J Gen Intern Med* 1991; 6(5): 408-12.

Lindsten H, Nyström, Forsgren L. Mortality risk in an adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure: a population-based study. *Epilepsia* 2000; 41(11): 1469-73.

Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1990; 31(4): 391-6.

Marson A, Jacoby A, Johnson A, Kim L, Gamble C, Chadwick D; Medical Research Council MESS Study Group. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365(9476): 2007-13.

Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaidis P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ;369(9566): 1000-15.

Martins HH, Alonso NB, Vidal-Dourado M, Carbonel TD, de Araújo Filho GM, Caboclo LO, Yacubian EM, Guilhoto LM. Are adverse effects of antiepileptic drugs different in symptomatic partial and idiopathic generalized epilepsies? The Portuguese-Brazilian validation of the Liverpool Adverse Events Profile. *Epilepsy Behav* 2011; 22(3): 511-7.

Matz O, Heckelmann J, Zechbauer S, Litmathe J, Brokmann JC, Willmes K, Schulz JB, Dafotakis M. Early postictal serum lactate concentrations are superior to serum creatine kinase concentrations in distinguishing generalized tonic-clonic seizures from syncope. *Intern Emerg Med* 2018; 13(5): 749-755.

Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology* 1997; 49(4): 991-8.

Nowacki TA, Jirsch JD. Evaluation of the first seizure patient: Key points in the history and physical examination. *Seizure* 2017; 49: 54-63.

Nowak S. [Symptoms accompanying epileptic attacks]. *Neurol Neurochir Pol* 1984; 18(3): 223-8. (Polnische Artikel, zitiert aus dem englischsprachigen Abstract).

Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Long-term survival of people with unprovoked seizures: a population-based study. *Epilepsia* 1998; 39(1): 89-92.

Paliwal P, Wakerley BR, Yeo LL, Ali KM, Ibrahim I, Wilder-Smith E, Sim TB, Pohlmann-Eden B, Rathakrishnan R. Early electroencephalography in patients with Emergency Room diagnoses of suspected new-onset seizures: Diagnostic yield and impact on clinical decision-making. *Seizure* 2015; 31: 22-6.

Pohlmann-Eden B, Burneo JG. Future directions in dealing in recognizing and dealing with the first seizure presentation - Research and operational issues. *Seizure* 2017; 49: 95-97.

Pohlmann-Eden B, Newton M. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. *Epilepsia* 2008; 49 Suppl 1: 19-25.

Pohlmann-Eden B, Schreiner A. Epileptology of the first-seizure presentation. *Lancet* 1998; 351(9133): 1007-11.

Reuber M, Chen M, Jamnadas-Khoda J, Broadhurst M, Wall M, Grünewald RA, Howell SJ, Koepp M, Parry S, Sisodiya S, Walker M, Hesdorffer D. Value of patient-reported symptoms in the diagnosis of transient loss of consciousness. *Neurology* 2016; 87(6): 625-33.

Rizvi S, Ladino LD, Hernandez-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Epidemiology of early stages of epilepsy: Risk of seizure recurrence after a first seizure. *Seizure* 2017; 49: 46-53.

Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990; 336(8726): 1267-71.

Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, Nordli DR, Perucca E, Thomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi SM. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4): 512-521.

Schreiner A, Pohlmann-Eden B. Value of the early electroencephalogram after a first unprovoked seizure. *Clin Electroencephalogr* 2003; 34(3): 140-4.

Shorvon SD, Goodridge DM. Longitudinal cohort studies of the prognosis of epilepsy: contribution of the National General Practice Study of Epilepsy and other studies. *Brain* 2013 ;136(Pt 11): 3497-510.

Sofat P, Teter B, Kavak KS, Gupta R, Li P. Time interval providing highest yield for initial EEG in patients with new onset seizures. *Epilepsy Res* 2016; 127: 229-232.

Xu Y, Hackett ML, Glozier N, Nikpour A, Bleasel A, Somerville E, Lawson J, Jan S, Hyde L, Todd L, Martiniuk A, Ireland C, Anderson CS. Frequency and predictors of psychological distress after a diagnosis of epilepsy: A community-based study. *Epilepsy Behav* 2017; 75: 190-195.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Matthias von Bornstädt, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einteilung und Verlauf neu aufgetretener epileptischer Anfälle und Epilepsien“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## **Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Matthias von Bornstädt hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation 1:** von Bornstädt M, Holtkamp M, Kowski A, Weissinger F. Allocation of new onset epileptic seizures and epilepsies based on semiology and additional investigations. Sonderheft Dreiländertagung 2013: 42.

(Abstrakt zu einem Vortrag auf der 8. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie. Interlaken, 08. bis 11.05.2013).

Beitrag im Einzelnen: Fragebogenerstellung, Datenerhebung und -aufbereitung, statistische Analyse, Erstellen des Abstracts, Vorbereitung und Präsentation des Vortrags.

**Publikation 2:** Kowski A, von Bornstädt M, Weissinger F, Holtkamp M. Predictors for mortality after first epileptic seizure. Z Epileptol 2016;29[Suppl1]:35.

(Abstrakt für ein Poster für 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie. Jena, 02. bis 05.03.2016).

Beitrag im Einzelnen: Fragebogenerstellung, Datenerhebung und -aufbereitung, statistische Analyse, Mitarbeit an Abstrakt- und Postererstellung.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Publikationen**

### Vortrag

von Bornstädt M, Holtkamp M, Kowski A, Weissinger F. Allocation of new onset epileptic seizures and epilepsies based on semiology and additional investigations. 8. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Sektionen der Internationalen Liga gegen Epilepsie. Interlaken 2013.

Abstrakt (gleiche Autoren, gleicher Titel) veröffentlicht in Sonderheft Dreiländertagung 2013: 42.

### Poster

Kowski A, von Bornstädt M, Weissinger F, Holtkamp M. Predictors for mortality after first epileptic seizure. 53. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie. Jena 2016.

Abstrakt (gleiche Autoren, gleicher Titel) veröffentlicht in Z Epileptol 2016; 29[Suppl1]: 35.

## **Danksagung**

Mein Dank gilt an erster Stelle Prof. Dr. Martin Holtkamp für die Anregung und Überlassung des Themas sowie für die inspirierende Begleitung der Arbeit, viele hilfreiche Anregungen und seine wiederholten motivierenden Worte.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. Florian Weissinger und PD Dr. Alexander Kowski für die engagierte und verlässliche Betreuung, die Unterstützung bei der Erstellung des Fragebogens, bei der Erhebung und Bewertung der Daten und bei der statistischen Auswertung sowie für ihre allzeit offenen Ohren betreffs aller inhaltlichen und organisatorischen Fragen, die sich im Lauf der Arbeit ergaben. Herrn PD Dr. Alexander Kowski möchte ich darüber hinaus fürs Programmieren der Datenbank danken.

Auch allen anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Klinische und experimentelle Epileptologie der Charité danke ich für die interessierte Begleitung und ihre konstruktiven Fragen im Rahmen von Vorstellungen des Promotionsvorhabens und der Vorbereitung von Kongressbeiträgen in den Arbeitsgruppenbesprechungen.

Mein Dank gilt allen Patienten, die sich freiwillig an der Verlaufsbefragung beteiligten und somit die Realisierung des zweiten Teils dieser Dissertation erst ermöglichten. Zu guter Letzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung und die wohlwollende und immer wieder ermutigende Begleitung meiner Arbeit über etliche Jahre hinweg – ohne ihre Unterstützung wäre eine Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Anhang

***Fragebogen:***

**Studie: „Einteilung und Verlauf neu aufgetretener epileptischer Anfälle und Epilepsien“**

*Wir bitten Sie, die folgenden Fragen – gegebenenfalls gemeinsam mit uns – nach bestem Wissen zu beantworten.*

## 1. Anfälle

Sie waren vom \_\_\_\_\_ bis zum \_\_\_\_\_ als Patientin in stationärer Behandlung der Klinik für Neurologie der Charité am Campus CCM.

1.1 Sind nach diesem Krankenhaus-Aufenthalt noch weitere epileptische Anfälle aufgetreten?

- Nein
- Ja

1.2 Sind bei Ihnen in den letzten 12 Monaten epileptische Anfälle aufgetreten?

- Nein
- Ja



Wie häufig sind diese Anfälle aufgetreten?

- täglich
- häufiger als wöchentlich
- wöchentlich
- häufiger als monatlich
- monatlich
- häufiger als einmal im Monat, aber nicht jeden Monat
- nur ein einziges Mal

1.3 Falls Anfälle nach Entlassung aus dem Krankenhaus aufgetreten sind:  
Wann ist der letzte Anfall aufgetreten?

Datum:	
--------	--

1.4 Haben Sie bei einem oder mehreren dieser Anfälle das Bewusstsein verloren?

- Nein
- Ja

1.5 Sind Sie bei einem oder mehreren dieser Anfälle zu Boden gestürzt?

- Nein
- Ja

### 1.6 Wann traten die Anfälle auf?

- nur aus dem Schlaf
- nur aus dem Wachen
- mal aus dem Schlaf, mal aus dem Wachen

## 2. Medikamente

### 2.1 Nehmen Sie aktuell Medikamente zur Behandlung von epileptischen Anfällen ein?

- Nein
- Ja



Welche Medikamente (Antiepileptika) nehmen Sie zurzeit in welcher täglichen Dosis ein?

<i>Medikament</i>	<i>Tägliche Dosis</i>

### 2.2 Haben Sie früher Medikamente zur Behandlung von epileptischen Anfällen eingenommen?

- Nein
- Ja, und zwar folgende:

<i>Medikament</i>	<i>Tägliche Dosierung</i>	<i>Einnahme von .... bis ....</i> (z. B.: '10/2005 - 03/2007')

### 2.1 Falls Sie früher Medikamente zur Behandlung epileptischer Anfälle eingenommen haben und diese dann komplett abgesetzt wurden:

#### 2.1.1 Wer hat die Medikamente abgesetzt?

- Arzt
- Sie selbst

**2.1.2 Was war der maßgebliche Grund für das Absetzen?**

- Unverträglichkeit / Nebenwirkungen
- Medikamente wirkten nicht
- Anfallsfreiheit
- sonstige Gründe

**2.2 Nehmen Sie außer den Antiepileptika noch andere Medikamente regelmäßig ein?**

- Nein
- Ja



**Welche Medikamente und in welcher täglichen Dosierung?**

<b>Medikament</b>	<b>Tägliche Dosierung</b> <i>(bei täglich mehrfacher Einnahme schreiben Sie bitte z. B.: '3 x 100 mg')</i>

### **3. Andere Erkrankungen**

#### **3.1 Haben Sie eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen? (Wenn mehrere Krankheiten zutreffen, kreuzen Sie bitte alle diese Krankheiten an.)**

- Allergien (z. B. Pollen, Medikamente, ...)
- Atemwegserkrankungen (z. B. Asthma, chronische Bronchitis, ...)
- dauerhafte Infektionskrankheiten (z. B. Hepatitis, HIV, ...)
- Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Bluthochdruck, Herzrhythmusstörungen, ...)
- Magen-Darm-Erkrankungen (z. B. Colitis ulcerosa, Magenentzündung, ...)
- Muskel-, Knochen- und Gelenkerkrankungen (z. B. Osteoporose, Arthrose, Rückenleiden, ...)
- rheumatische Erkrankungen (z. B. Rheuma, Lupus, Sjögren-Syndrom, ...)
- Hautkrankheiten (z. B. Neurodermitis, Akne, ...)
- Stoffwechselerkrankungen (z. B. Zuckerkrankheit / Diabetes, Gicht, ...)
- bösartige Erkrankungen (z. B. Lymphdrüsenkrebs, Blutkrebs, Hirntumor, Darmkrebs, Brustkrebs, ...)
- seelische Erkrankungen (z. B. Depression, Angststörungen, ...)
- sonstige Erkrankungen, die Sie in Ihrer Lebensqualität beeinträchtigen

### **4. Beruf, Familie, Lebensumfeld**

**Bitte machen Sie die folgenden Angaben zu Ihrer allgemeinen Lebenssituation:**

#### **4.1 Familienstand:**

- verheiratet
- geschieden
- in Partnerschaft
- ledig
- verwitwet
- anderer

#### **4.2 Haben sich Ihr erster epileptischer Anfall oder weitere epileptische Anfälle negativ auf Ihr Privatleben ausgewirkt? (z. B. Trennung vom Partner, Rückzug von Freunden, ...)**

- Nein
- Ja

**4.3 Haben sich Ihr erster epileptischer Anfall oder weitere epileptische Anfälle negativ auf Ihr berufliches Leben ausgewirkt? (z. B. Arbeitslosigkeit, Beeinträchtigung in der Berufsausübung, Verlust der beruflichen Position, ...)**

- Nein
- Ja

**4.4 Sind Sie selbst oder ein oder beide Elternteile in einem anderen Land als Deutschland geboren worden?**

- Nein
- Ja



**Wer und wo?**

- Sie selbst; Geburtsland: .....
- Mutter; Geburtsland: .....
- Vater; Geburtsland: .....

**4.5 Bildungsgrad:**

- kein Schulabschluss
- Hauptschulabschluss
- Realschulabschluss
- Berufsschulabschluss / Ausbildung
- Fachabitur
- Abitur
- Hochschulabschluss
- sonstiges

**4.6 Besaßen Sie zum Zeitpunkt Ihrer Behandlung in der Charité (bezieht sich auf den auf Seite 1 genannten Krankenhausaufenthalt!) einen Führerschein und sind Sie damals regelmäßig Auto gefahren?**

- Nein
- Ja

**4.7 Sind Sie in den letzten 12 Monaten Auto gefahren?**

- Nein
- Ja

## 5. Befindlichkeit und Lebensqualität

5.1 Hatten Sie während der vergangenen 4 Wochen irgendeine der unten aufgelisteten Beschwerden?

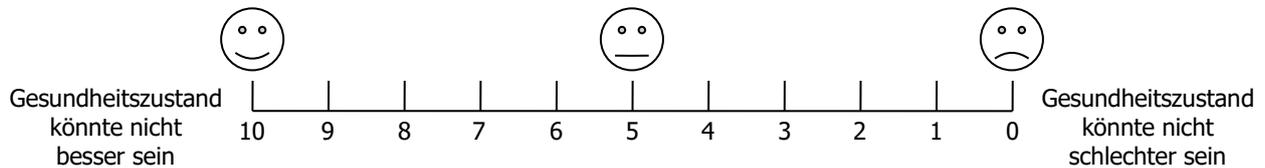
Wenn ein Problem nie auftrat, kreuzen Sie bitte die ① an;  
falls es selten ein Problem war, kreuzen Sie bitte die ② an;  
falls es manchmal ein Problem war, kreuzen Sie bitte die ③ an;  
und wenn das Problem immer oder oft auftrat, kreuzen Sie bitte die ④ an.

**Bitten achten Sie darauf, dass Sie bei jeder genannten möglichen Beschwerde eine Zahl ankreuzen!**

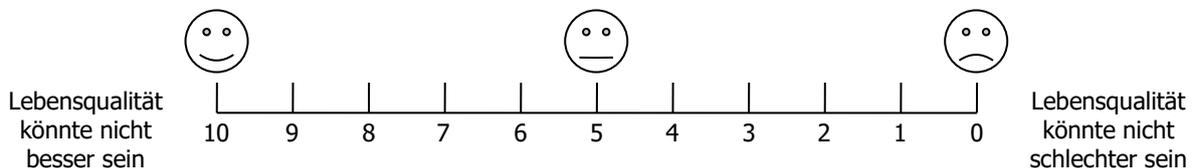
	Nie ein Problem	Selten ein Problem	Manchmal ein Problem	Immer oder oft ein Problem
Gleichgewichtsprobleme, Gangunsicherheit	①	②	③	④
Abgeschlagenheit	①	②	③	④
Unruhe, Rastlosigkeit	①	②	③	④
Aggression	①	②	③	④
Reizbarkeit	①	②	③	④
Kopfschmerzen	①	②	③	④
Haarausfall	①	②	③	④
Hautprobleme, z. B. Akne, Ausschlag	①	②	③	④
Doppelbilder oder unscharf Sehen	①	②	③	④
Magenbeschwerden	①	②	③	④
Konzentrationsprobleme	①	②	③	④
Probleme im Mund / Zahnfleisch	①	②	③	④
Zitternde Hände	①	②	③	④
Gewichtszunahme / -abnahme	①	②	③	④
Schwindel	①	②	③	④
Müdigkeit, Schläfrigkeit	①	②	③	④
Depression	①	②	③	④
Gedächtnisprobleme	①	②	③	④
Schlafstörungen	①	②	③	④
Sonstige: _____	①	②	③	④

Haben Sie in jeder Zeile eine Zahl angekreuzt?

5.2 Bitte bewerten Sie Ihren allgemeinen Gesundheitszustand während der vergangenen 4 Wochen anhand folgender Skala:



5.3 Bitte bewerten Sie Ihre allgemeine Lebensqualität während der vergangenen 4 Wochen anhand folgender Skala:



## 6. Bewertung der epileptischen Anfälle

Im Folgenden bitten wir Sie, einige Aussagen darüber zu machen, wie Sie im Nachhinein betrachtet Ihren ersten epileptischen Anfall / Ihre neu aufgetretene Epilepsie bewerten. (Gemeint ist also der epileptische Anfall / die Epilepsie, der / die zu Ihrem auf Seite 1 erwähnten Charité-Aufenthalt führte.)

Bei diesen Fragen gibt es kein „richtig“ oder „falsch“ – kreuzen Sie einfach diejenige Antwort an, die Ihnen auf Anhieb am ehesten zutreffend erscheint.

6.1 Mein erster epileptischer Anfall / meine neu aufgetretene Epilepsie, der / die zu meinem Aufenthalt in der Charité führte, stellte einen entscheidenden Einschnitt in mein Leben dar.

- stimme voll zu
- stimme eher zu
- unentschieden
- stimme eher nicht zu
- stimme gar nicht zu

**6.2 In welchen Bereichen hat sich Ihr Leben nach dem ersten epileptischen Anfall oder weiteren epileptischen Anfällen verändert?  
(Mehrfachnennungen möglich)**

- gesundheitlich (körperlich)
- seelisch
- familiär
- beruflich
- sonstiges

**6.3 Im Vergleich zur Situation während meines Charité-Aufenthalts betrachte ich das Thema epileptischer Anfall heute persönlich ...**

- gelassener.
- im Großen und Ganzen noch genauso.
- mit mehr Sorge.

**6.4 Von meinem heutigen persönlichen Standpunkt aus, wäre direkt nach diesem Charité-Aufenthalt folgendes Vorgehen wohl am angemessensten gewesen:**

- keine antiepileptische Behandlung
- sofortige antiepileptische Behandlung
- spätere antiepileptische Behandlung
- weiß nicht

**VIELEN DANK FÜR IHRE MITARBEIT!**