

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Epileptische Anfälle in der Rettungsstelle

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lili Charlotte Sophie Reinecke

aus Kassel

Datum der Promotion: 08.12.2017

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	5
Zusammenfassung.....	7
Abstract	9
1. Einleitung.....	11
1.1 Zum Krankheitsbild der Epilepsien.....	11
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	11
1.1.2 Status epilepticus.....	12
1.1.3 Akut-symptomatische und unprovizierte epileptische Anfälle	13
1.1.4 Einteilungen der Epilepsien	14
1.2 Epileptische Anfälle in der Rettungsstelle.....	16
1.2.1 Herausforderungen in der Diagnostik und Versorgung von epileptischen Anfällen.....	17
1.2.2 Defizite der einheitlichen Versorgung von epileptischen Anfällen	19
1.3 Ziele und Hypothesen der Studie.....	20
2. Methoden	22
2.1 Überblick Studienaufbau	22
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
2.3 Patientenidentifikation.....	23
2.4 Datenerhebung.....	23
2.4.1 Ermittlung der studienrelevanten Rettungsstellenscheine.....	23
2.4.2 Erste Analyse der Rettungsstellenscheine.....	24
2.5 Erläuterungen zu den erhobenen Daten.....	24
2.5.1 Charakteristika des epileptischen Anfalles	24
2.5.2 Provokationsfaktoren	26
2.5.3 Versorgung – prähospital und im Krankenhaus.....	26
2.6 Qualitative Datenanalyse – Einordnung der Anfallssemiologie und Anfallszuordnung ..	27
2.7 Auswertung und Statistik.....	29
3. Ergebnisse	32
3.1 Beschreibung der gesamten Studienkohorte.....	32
3.1.1 Studienpopulation.....	32
3.1.2 Charakteristika des epileptischen Anfalles und der Epilepsie	33
3.1.3 Syndromatische Zuordnung	36

3.1.4	Versorgung des epileptischen Anfalles	36
3.2	Status epilepticus im Vergleich zu epileptischen Anfällen	38
3.2.1	Unabhängig mit einem Status epilepticus assoziierte Variablen	38
3.2.2	Weitere klinisch relevante Daten im Gruppenvergleich	40
3.2.3	Versorgung – prähospital und im Krankenhaus	41
3.3	Akut-symptomatische Anfälle im Vergleich zu unprovokierten Anfällen	42
3.3.1	Unabhängig mit einem akut-symptomatischen Anfall assoziierte Variablen	42
3.3.2	Weitere klinisch relevante Daten im Gruppenvergleich	43
3.3.3	Versorgung – prähospital und im Krankenhaus	45
3.4	Erstmaliger epileptischer Anfall im Vergleich zu rezidivierenden epileptischen Anfällen	46
3.4.1	Unabhängig mit einem erstmaligen epileptischen Anfall assoziierte Variablen.....	46
3.4.2	Weitere klinische relevante Daten im Gruppenvergleich	47
3.4.3	Versorgung – prähospital und im Krankenhaus	48
3.5	Biomarker Kreatinkinase und Laktat.....	49
3.5.1	Kreatinkinase in Abhängigkeit zur Anfallssemiologie	49
3.5.2	Kreatinkinase in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung.....	50
3.5.3	Kreatinkinase im Verlauf	52
3.5.4	Laktat in Abhängigkeit von der Anfallssemiologie	53
3.5.5	Laktat in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung.....	54
3.5.6	Sensitivität und Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert der CK und des Laktats in der Detektion eines GTKA	55
4.	Diskussion.....	57
4.1	Hauptergebnisse der aktuellen Studie.....	57
4.2	Stärken und Limitationen der Studie	59
4.3	Kreatinkinase und Laktat als diagnostische Marker.....	60
4.3.1	Kreatinkinase.....	61
4.3.2	Laktat.....	65
4.3.3	Vergleich Kreatinkinase und Laktat.....	66
4.3.4	Limitationen bei der Bestimmung der Laborparameter	66
4.4	Status epilepticus in der Rettungsstelle	67
4.4.1	Überblick.....	67
4.4.2	Alters- und Geschlechtsverteilung	68
4.4.3	Klinische Variablen.....	69
4.4.4	Ätiologie und Prädiktoren für ein schlechtes Outcome	71
4.4.5	Therapie.....	72

4.5	Akut-symptomatischer Anfall in der Rettungsstelle	73
4.5.1	Geschlechterverteilung	74
4.5.2	Ätiologien und Ursache für das Vorherrschen von Alkoholentzugsanfällen	74
4.5.3	Altersverteilung	76
4.5.4	Semiologie	76
4.5.5	Therapie	77
4.5.6	Prognose	78
4.6	Erstmaliger epileptischer Anfall in der Rettungsstelle	78
4.6.1	Anfallssemiologie	79
4.6.2	Diagnose einer Epilepsie nach einem erstmaligem Anfall	79
4.6.3	Diagnostik und Versorgung von erstmaligen Anfällen	80
4.7	Zusammenfassung und Ausblick für weitere Forschung	81
	Literaturverzeichnis	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Flow Chart Exklusionskriterien – von 1.519 Fällen zu 779 Patienten	33
Abbildung 2:	Ätiologische Zuordnung der epileptischen Anfälle/Status epilepticus	35
Abbildung 3:	Zusammensetzung der Ätiologien der vorbestehenden ZNS-Läsionen	35
Abbildung 4:	Zusammensetzung der Gruppe Andere	35
Abbildung 5:	Befund der zerebralen Bildgebung	37
Abbildung 6:	Syndromatische Zuordnung des unprovokierten Status epilepticus im Vergleich zu unprovokierten Anfällen	41
Abbildung 7:	Vergleich der Anfallssemiologien akut-symptomatischer und unprovokierter Anfälle	44
Abbildung 8:	Anfallszuordnung der erstmaligen epileptischen Anfälle	48
Abbildung 9:	Kreatinkinase bei Bestimmung innerhalb der ersten 3 Stunden nach einem GTKA und einem fokalen Anfall	51
Abbildung 10:	Kreatinkinase bei Bestimmung mindestens 3 Stunden nach einem GTKA und einem fokalen Anfall	51
Abbildung 11:	Anteil der Patienten mit einer pathologisch erhöhten Kreatinkinase in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung	52
Abbildung 12:	Anteil der Patienten mit einem pathologisch erhöhten Laktat in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung nach einem GTKA und einem fokalen Anfall	55

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Binäre logistische Regressionsanalyse: Status epilepticus als abhängige Variable.....	39
Tab. 2: Binäre logistische Regressionsanalyse: akut-symptomatischer Anfall als abhängige Variable	43
Tab. 3: Binäre logistische Regressionsanalyse: erstmaliger epileptischer Anfall als abhängige Variable	47
Tab. 4: CK-Wert und Anteil der Patienten mit pathologisch erhöhter CK in Abhängigkeit zur Anfallssemiologie – unabhängig vom Zeitpunkt der Bestimmung.....	50
Tab. 5: CK-Wert in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung.....	50
Tab. 6: CK-Verlaufskontrolle	53
Tab. 7: Laktat-Wert und Anteil der Patienten mit einem pathologisch erhöhten Laktat in Abhängigkeit zur Anfallssemiologie.....	54
Tab. 8: Laktat-Wert in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung	54

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AED	Antiepileptikum, engl. antiepileptic drug
ASA	Akut-symptomatischer Anfall
BGA	Blutgasanalyse
CCM	Campus Charité Mitte
CK	Kreatinkinase
CT	Computertomographie
CVK	Campus Virchow-Klinikum
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EA	Epileptischer Anfall
EEA	Erstmaliger epileptischer Anfall
EEG	Elektroenzephalogramm
EFA	Einfach-fokaler Anfall
ETP	Epilepsietypisches Potential
FA	Fokaler epileptischer Anfall
GCS	Glasgow-Koma-Skala, engl. Glasgow Coma Scale
GTKA	Generalisiert tonisch-klonischer Anfall
IGE	Idiopathisch generalisierte Epilepsie

ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie, engl. International League Against Epilepsy
IQR	Interquartilsabstand, engl. interquartile range
KFA	Komplex-fokaler Anfall
MRT	Magnetresonanztomographie
PNEA	Psychogener nicht-epileptischer Anfall
REA	Rezidivierender epileptischer Anfall
RST	Rettungsstelle
SE	Status epilepticus
Tab.	Tabelle
UPA	Unprovoked epileptischer Anfall

Zusammenfassung

Einleitung Primäres Ziel dieser retrospektiven Studie war es, unabhängige Prädiktoren für einen Status epilepticus (SE), akut-symptomatische sowie erstmalige epileptische Anfälle in der Rettungsstelle zu identifizieren, um so die Ersteinschätzung und Anfallszuordnung zu erleichtern. Ferner sollte die Relevanz der Kreatinkinase und des Laktats zur Differenzierung generalisiert tonisch-klonischer (GTKA) und einfach-/komplex-fokaler Anfälle ermittelt werden.

Methode Patienten ≥ 18 Jahren, die sich 2014 mit der Diagnose ICD-10 G40.x, G41.x oder R56.x in den Rettungsstellen der Charité vorstellten, wurden analysiert. Demographische und klinische Daten sowie diagnostische und therapeutische Schritte wurden erfasst. CK und Laktat wurden in Abhängigkeit zur Latenz zwischen Anfall und Blutentnahme verglichen. Ein SE wurde als Anfall mit einer Dauer >5 Minuten definiert.

Ergebnisse 779 Patienten (36% weiblich, medianes Alter 50 Jahre [33-66 IQR]) entsprachen den Einschlusskriterien.

Bei 10% der Patienten wurde die Diagnose eines SE gestellt. Unabhängige Prädiktoren für einen SE waren höheres Lebensalter, erster Anfall, fokale Anfallssemiologie und vorbestehende antikonvulsive Medikation (AED). Von 695 Patienten mit einem epileptischen Anfall hatten 170 einen akut-symptomatischen Anfall. Dieser war unabhängig mit männlichem Geschlecht, GTKA sowie einem Erstanfall assoziiert. 80% der akut-symptomatischen Anfälle waren metabolisch-toxischer Genese, 20% waren auf eine akute zerebrovaskuläre Erkrankung zurückzuführen. Etwa ein Drittel aller Anfälle war ein Erstereignis. Prädiktoren für erste Anfälle waren höheres Lebensalter, GTKA und eine ursächliche akute ZNS-Läsionen. Bei 60% konnte nach Erstereignis die Diagnose einer Epilepsie gestellt werden.

Eine kraniale Bildgebung, die Gabe von AED sowie die Intubation erfolgten bei SE, bei akut-symptomatischen und erstmaligen Anfällen signifikant häufiger.

Die Sensitivität einer/eines erhöhten Kreatinkinase/Laktats zur Detektion GTKA lag bei 42%/70%, die Spezifität bei 83%/81%. Betrug die Latenz zwischen Blutabnahme und Anfall <3 Stunden, lag die Sensitivität der Kreatinkinase/Laktats bei 41%/77%, die Spezifität bei 85%/80%.

Schlussfolgerung Zur Detektion eines GTKA in Abgrenzung zu fokalen Anfallstypen hat das Laktat in der Akutsituation gegenüber der CK eine höhere Sensitivität bei etwa gleicher Spezifität.

Daher sollte konsequent nach Eintreffen in der Rettungsstelle eine Blutabnahme inklusive Bestimmung von Laktat erfolgen.

Aufgrund der Dominanz der Alkoholentzugsanfälle ist ferner die Bestimmung des Ethanolspiegels zu empfehlen. Eine mögliche Erklärung für das Überwiegen metabolisch-toxischer Anfälle könnte sein, dass akut-symptomatische Anfälle zerebrovaskulärer Genese zwar innerhalb der ersten 24 Stunden jedoch seltener während des engen Zeitfensters bis zum Eintreffen in die Rettungsstelle auftreten.

Aufgrund der Korrelation zwischen SE, Erstereignissen und einem höheren Alter und des demographischen Wandels kann mit einer Zunahme der Inzidenz von SE und epileptischen Anfällen gerechnet werden, was mit einem Anstieg der direkten und indirekten Gesundheitskosten einhergehen würde.

Abstract

Introduction Our main aim was to identify independent predictors for SE as well as acute symptomatic and first seizures in the emergency department (ED) to facilitate initial allocation of seizures. Furthermore, we investigated the use of postictal creatine kinase (CK) and lactate to distinguish between generalized tonic-clonic (GTCS) and simple/complex partial seizures.

Methods Patients ≥ 18 years, who were admitted to ED of the Charité in 2014 with the ICD-10 codes of G40.x, G41.x and R 56.x, were examined. Data on demographic details and seizure characteristics, diagnostic procedures and treatments were retrieved from our in-house database. CK and lactate levels were compared with respect to the time point of blood sampling. SE was defined as a clinical seizure lasting for more than 5 minutes.

Results 779 patients (36% female, median age 50 years [33-66 IQR]) met the inclusion criteria, of which 10% were diagnosed having a SE. Independent predictors for SE were older age, simple or complex partial seizures, de-novo manifestation and preexisting anticonvulsant treatment (AED).

Out of 695 patients with epileptic seizures, 170 had an acute symptomatic seizure, which was associated with male sex, GTCS and first seizure. 80% were caused by metabolic toxic changes, 20% by an acute cerebrovascular accident. A third of the patients presented with a first epileptic seizure which was independently related to older age, GTCS and acute cerebral lesions.

Neuroimaging, antiepileptic treatment and intubation were performed significantly more often after SE, acute symptomatic seizure and first seizure, compared to epileptic seizure, unprovoked seizures and seizure relapses.

The sensitivity of an increased CK/lactate was 42%/70% and the specificity 83%/81%. When blood sampling was taken within less than 3 hours after epileptic seizures, the sensitivity of CK/lactate was 41%/77% and the specificity 85%/80%.

Conclusions In the acute situation, lactate had a higher sensitivity and equal specificity than CK. Therefore, an immediate blood sample inclusive lactate should be drawn.

Due to the dominance of acute symptomatic seizures caused by alcohol withdrawal, blood alcohol level should also be determined. The higher occurrence of metabolic-toxic compared to cerebrovascular related seizures may be explained by the hypothesis that seizures caused by acute

cerebrovascular lesions may usually happen within 24 hours but not within the short time frame till arrival at the ED.

Bearing in mind the correlation between older age and SE/first seizure, a possible consequence of demographic development may be the increase of SE/epileptic seizures with a rise of direct and indirect health costs.

1. Einleitung

1.1 Zum Krankheitsbild der Epilepsien

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Epilepsien zählen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (1), weltweit sind etwa 50 Millionen Menschen betroffen, in Deutschland mehr als 500.000. Die Zahl der jährlich Neuerkrankten beträgt in Deutschland 40.000 (2). Circa 5% aller Menschen erleiden im Laufe ihres Lebens mindestens einen epileptischen Anfall (2). Die Lebenszeitprävalenz für Epilepsien beträgt etwa 3-4%, in Entwicklungsländern ist die Erkrankungsrate etwa zwei bis dreimal höher. Unter Menschen mit geistiger Behinderung liegt die Prävalenz bei 20% (2).

Das Wort ‚Epilepsie‘ stammt von dem altgriechischen Verb ‚epilambanein‘, was ‚packen‘ oder ‚jemanden heftig ergreifen‘ bedeutet und auf die historische Vorstellung einer übernatürlichen Ursache hinweist.

Der epileptische Anfall ist ein Symptom einer Vielzahl von Erkrankungen und ist gekennzeichnet durch das paroxysmale und transiente Auftreten von Änderungen der Wahrnehmung oder des Verhaltens aufgrund abnormer und synchronisierter neuronaler Aktivität im Gehirn (3). Ein Anfall dauert wenige Sekunden bis Minuten und ist, bis auf wenige Ausnahmen, selbstlimitierend. Klinisch manifestiert er sich in Abhängigkeit von dem Ort der Entladungen mit einer heterogenen Semiologie. Das Bewusstsein kann während des Anfalls erhalten oder gestört sein. Motorische Symptome in Form von Kloni sind weit verbreitet und werden häufig von Angehörigen bemerkt, jedoch kann auch ein sensorisches oder autonomes Phänomen Zeichen eines epileptischen Anfalles sein. Darüber hinaus können sowohl die Kognition, die Erinnerung als auch die Emotionen betroffen sein. Alle Symptome können isoliert oder gemeinsam sowie parallel oder in Folge auftreten.

Epilepsie ist eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichen Anfallsformen und Ursachen. So sprechen einige Autoren auch von Epilepsien. Sie ist durch die anhaltende Prädisposition für das Auftreten von epileptischen Anfällen aufgrund einer Funktionsstörung des Gehirns und durch die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen dieser Neigung charakterisiert (3). Die Diagnose einer Epilepsie kann nach zwei unprovokierten epileptischen Anfällen mit einem Abstand von mindestens 24 Stunden gestellt werden. Die International League Against Epilepsy (ILAE) hat die Definition kürzlich wie folgt erweitert: Sofern die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Anfalles nach einem Erstereignis dem Rezidivrisiko nach zwei unprovokierten Anfällen gleicht, d.h. mindestens 60% in den nächsten 10 Jahren, kann bereits nach einem unprovokierten Anfall eine Epilepsie diagnostiziert werden. Ein

Elektroenzephalogramm (EEG) und eine kraniale Bildgebung dienen zur Abschätzung eines erhöhten Anfallsrisikos. Weiterhin kann bei Vorliegen eines klar definierten Epilepsiesyndroms nach Erstereignis die Diagnosestellung erfolgen (4).

Von einer Remission der Epilepsie spricht man nach mindestens 5 Jahren Anfallsfreiheit. Nach zehn Jahren Anfallsfreiheit inklusive fünf Jahren ohne antikonvulsive Therapie gilt die Epilepsie als überwunden (aus dem Englischen „resolved“) (5).

1.1.2 Status epilepticus

Der Status epilepticus (SE) wurde 1964 von der ILAE in die internationale Klassifikation der epileptischen Anfälle aufgenommen (6) und wird als die extremste Form eines epileptischen Anfalles betrachtet. In der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird der SE als „prolongierter epileptischer Anfall bzw. rezidivierende, d.h. mindestens 2 epileptische Anfälle ohne zwischenzeitliche Wiedererlangung des vorbestehenden neurologischen Befundes in einem umschriebenen Zeitraum“ definiert (7). Analog zu der semiologischen Zuordnung der epileptischen Anfälle wird der Status epilepticus eingeteilt in einen generalisiert tonisch-klonischen, einen einfach-fokalen und komplex-fokalen SE sowie einen Absence-Status. Für den einfach-fokal motorischen und komplex-fokalen Status epilepticus werden gerne die Synonyme fokaler konvulsiver und nonkonvulsiver SE verwendet, wobei die Beurteilung der motorischen Komponente in den Vordergrund rückt. Im Verlauf kann der SE mehrere Anfallsformen durchlaufen und ist demnach kompliziert und umfangreich zu diagnostizieren.

Hinsichtlich der Zeitspanne, ab wann ein Anfall als prolongiert bzw. als SE einzuschätzen ist, gibt es verschiedene Definitionen. In einer konzeptionellen Definition, die vor allem im Rahmen von epidemiologischen Studien genutzt wird, wird eine Mindestdauer von 30 Minuten erwartet (8). Nach dieser Zeitspanne können irreversible neuronale Schäden auftreten. In der operationalen, pragmatischen Definition hingegen wird bereits nach 5 Minuten von einem Status epilepticus ausgegangen (9). Ab diesem Zeitpunkt wird eine spontane Terminierung eines epileptischen Anfalles zunehmend unwahrscheinlich und eine medikamentöse Therapie zur Durchbrechung des Anfalles sollte eingeleitet werden. Die bislang definierten Zeitspannen beziehen sich jedoch nur auf den generalisiert konvulsiven Status epilepticus.

Aufgrund der vielfältigen und z.T. unzureichenden Definition der Zeitspanne wurde die Definition des Status epilepticus 2015 von einer Kommission der ILAE überarbeitet. Ein Status epilepticus ist demzufolge ein Zustand, der auf der Basis fehlender Mechanismen zur Durchbrechung des Anfalles oder auf Basis der Initiierung von Mechanismen, die zu einem abnormal prolongierten Anfall führen, beruht. Ab dem Zeitpunkt (T1), ab dem ein Anfall als prolongiert gilt, sollte eine

medikamentöse antikonvulsive Therapie begonnen werden. Nach einem zweiten Zeitpunkt (T2) können langfristige Konsequenzen im Sinne von neuronalem Untergang und Veränderung der neuronalen Netzwerke auftreten; dieser Zeitpunkt bestimmt also, wie aggressiv die therapeutische Intervention sein sollte. Je nach Semiologie unterscheiden sich diese Zeitpunkte, für einen tonisch-klonischen Status epilepticus beträgt T1 5 Minuten und für einen fokalen Status epilepticus mit eingeschränktem Bewusstsein 10 Minuten. T2 ist für den tonisch-klonischen SE ab 30 Minuten und für einen fokalen SE mit eingeschränktem Bewusstsein ab 60 Minuten definiert. Die neue Klassifikation des SE ist eine Erweiterung der Klassifikation der epileptischen Anfälle und soll anhand der vier Achsen Semiologie, Ätiologie, EEG Korrelat und Alter des Patienten eingeteilt werden (10).

1.1.3 Akut-symptomatische und unprovizierte epileptische Anfälle

Ein akut-symptomatischer Anfall tritt definitionsgemäß in einem engen zeitlichen Zusammenhang zu einer akuten systemischen oder strukturellen ZNS-Läsion auf, die als klare Ursache zu identifizieren ist (11). Ein Anfall ist als akut-symptomatisch einzuordnen, wenn er – mit wenigen Ausnahmen – innerhalb der ersten sieben Tage nach einer neuen Hirnschädigung auftritt. Dies umfasst einen ischämischen oder hämorrhagischen Hirninfarkt (12), ein Schädel-Hirn-Trauma, eine Hirnoperation (13) oder eine ZNS-Infektion (14). Im Rahmen eines akuten Schubes einer Multiplen Sklerose oder anderer Autoimmunerkrankungen ist ein Anfall ebenfalls als akut-symptomatisch zu werten. Die zweite Gruppe der akut-symptomatischen Anfälle basiert auf relevanten systemischen Veränderungen wie einer metabolischen Entgleisung, einer akuten De- oder Intoxikation oder einer fieberhaften Erkrankung. Hier manifestieren sich aufgrund der systemischen Beteiligung meist generalisiert tonisch-klonische Anfälle. 2010 definierten Beghi et al. Grenzwerte für Laborparameter wie Glukose und Natrium (11). Indikatoren für einen akut-symptomatischen Anfall im Rahmen eines Alkoholentzuges sind ein chronischer Alkoholabusus, eine Reduktion oder ein plötzliches Beenden des Alkoholkonsums und das Auftreten anderer Entzugssymptome wie Tremor, Kaltschweißigkeit und Tachykardie (11). Nicht nur der Benzodiazepin- und Barbituratentzug, sondern auch der Konsum von illegalen Drogen wie Kokain und Phencyclidin können einen akut-symptomatischen Anfall bedingen (11). Zudem kann eine erhöhte Temperatur $>38,5^{\circ}$ in der Regel bei Kindern unter 5 Jahren einen sogenannten Fieberkrampf verursachen (15).

Unprovizierte Anfälle hingegen sind durch das Fehlen einer akuten Ursache oder durch die Manifestation nach dem oben genannten Zeitraum von 7 Tagen definiert. Sie können sowohl durch eine chronische, vorbestehende ZNS-Läsion, wie einen Hirninfarkt, als auch durch eine

fortschreitende ZNS-Läsion, wie einen Tumor, bedingt sein (16). Ein unprovoked Anfall kann isoliert auftreten oder bei Vorliegen eines erhöhten Rezidivrisikos – bei pathologischem EEG oder MRT – als Epilepsie definiert werden (siehe Kapitel 1.1.1).

Akut-symptomatische und unprovoked Anfälle unterscheiden sich vor allem hinsichtlich ihres mittel- und langfristigen Rezidivrisikos. So ist – nach Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma und ZNS-Infektion – das 10-Jahres-Risiko eines Anfallsrezidives nach einem ersten unprovoked Anfall mit 65% signifikant höher als nach einem akut-symptomatischen Anfall mit 19%. Die 30-Tages Mortalität ist nach akut-symptomatischen Anfällen signifikant höher als nach unprovoked Anfällen. Nach Stratifizierung für Alter, Geschlecht, Status epilepticus und Ätiologie zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen akut-symptomatischen und unprovoked Anfällen hinsichtlich der 10-Jahres-Mortalität mehr (17). Patienten mit einer bekannten Epilepsie können beispielsweise im Rahmen einer akuten Hirnblutung oder eines Alkoholentzuges neben unprovoked Anfällen zusätzlich akut-symptomatische Anfälle erleiden.

1.1.4 Einteilungen der Epilepsien

Die ILAE hat in einem internationalen Klassifikationssystem epileptische Anfälle (1981) und Epilepsien (1989) anhand verschiedener Kriterien unterteilt (18, 19). Klassifikationssysteme sind essentiell, um einerseits die Kommunikation zwischen Patient und Arzt sowie zwischen Ärzten zu ermöglichen und eine Vergleichbarkeit von Forschungsergebnissen zu gewährleisten.

Syndromatisch wird zwischen einer fokalen und einer generalisierten Epilepsie unterschieden. Eine generalisierte Epilepsie manifestiert sich durch epileptische Anfälle, die ihren Ursprung zeitgleich in beiden Hemisphären haben. Sie ist charakterisiert durch unterschiedliche generalisierte Anfallstypen wie den generalisiert tonisch-klonischen Anfall, Myoklonien oder Absencen sowie deren tageszeitlicher Bindung, vor allem in der Zeit nach dem Erwachen. Im EEG zeigen sich typische Entladungsmuster, iktal in Form von bilateralen, synchronen Entladungen und interiktal mit generalisierten epilepsietypischen Potentialen vor einer normalen Grundaktivität. Generalisierte Epilepsien sind klassische Epilepsiesyndrome mit meist genetischer Grundlage („idiopathisch“), sie machen 15-20% aller Epilepsien aus (20).

Eine fokale Epilepsie ist hingegen durch epileptische Anfälle charakterisiert, die ihren Ursprung nur in einer Hemisphäre haben. Sie ist gekennzeichnet durch einfach-fokale oder komplex-fokale Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung. Im interiktalen EEG können sich regionale epilepsietypische Potentiale zeigen, und die morphologische Ursache eines epileptogenen Fokus

kann in manchen Fällen durch eine kraniale Bildgebung wie das MRT dargestellt werden. Diese Form der Epilepsie ist meist symptomatischer oder kryptogener Genese.

Zweitens kann eine Zuordnung der Epilepsien aufgrund ihrer Ätiologie in eine symptomatische, eine kryptogene und eine idiopathische Form erfolgen. Einer symptomatischen Epilepsie liegt eine eindeutige ZNS-Läsion zugrunde, die den Fokus der neuronalen Funktionsstörung während eines epileptischen Anfalles darstellt. Eine kryptogene Epilepsie bedeutet, dass man von einer symptomatischen Epilepsie ausgeht, welche jedoch mit Hilfe der derzeit zur Verfügung stehenden Möglichkeiten nicht nachzuweisen ist. Eine idiopathische Epilepsie entsteht höchstwahrscheinlich auf der Basis einer genetischen Prädisposition, vor allem durch genetisch bedingte Veränderung von zerebralen Ionenkanälen und Transmittersystemen.

2017 wurde von der ILAE eine neue Klassifikation epileptischer Anfälle und Epilepsien ratifiziert (21, 22). Ziel war es, der Einführung moderner Bildgebungsverfahren, der Genanalysen und molekularbiologischen Konzepten und der sich dadurch ergebenden neuen Möglichkeiten der detaillierteren Beschreibung Rechnung zu tragen. Es sollten bisher fehlende Anfallstypen beschrieben und transparentere, verständlichere Begriffe benutzt werden.

Insgesamt besteht die neue Klassifikation aus drei Ebenen: erstens der Anfallsklassifikation, zweitens der Klassifikation der Epilepsie und drittens – falls möglich – die Zuordnung zu einem Epilepsiesyndrom. Der Fokus liegt sowohl auf der Beschreibung des Ursprunges als der Benennung der zugrunde liegenden Ätiologie.

Epileptische Anfälle werden obligat nach ihrem Ursprung in fokal, generalisiert oder unklar eingeteilt (22). Fokale Anfälle werden weiter nach dem Vorliegen einer Bewusstseinsstörung und nach einem motorischen bzw. nicht-motorischem Beginn beschrieben. Der Begriff einfach-fokal wird durch fokal mit erhaltenem Bewusstsein und komplex-fokal durch fokal mit eingeschränktem Bewusstsein ersetzt. Der Beginn des Anfalles ist entscheidend und findet sich in der Klassifikation der Anfälle wieder (z.B. fokal sensorischer Anfall mit tonischer Streckung des rechten Armes). Der Begriff generalisiert tonisch-klonisch bezieht sich laut der neuen Klassifikation nur auf Anfälle mit einem generalisierten Ursprung, ansonsten werden sie in fokal zu bilateral tonisch-klonisch bei einem fokalen Ursprung und unklar tonisch-klonisch bei unklarem Ursprung umbenannt. Anfallstypen, die bisher nur den generalisierten Anfällen zuzuordnen waren wie atonisch, tonisch, epileptische Spasmen und myoklonisch können nun auch fokal sein. Zudem wurden neue Begriffe für fokale Anfälle wie Automatismen, Innehalten, autonom und kognitiv

und Begriffe für generalisierte Anfälle wie Absencen mit Lidmyoklonien, myoklonisch-atonisch und myoklonisch-tonisch-klonisch eingeführt (22).

Epilepsien sollen ebenfalls anhand des Ursprunges in fokal, generalisiert, unklar oder kombiniert fokal und generalisiert, bei der sowohl fokale als auch generalisierte Anfälle wie bei dem Dravet Syndrom oder Lennox-Gastaut-Syndrom auftreten können, eingeteilt werden (21).

Epilepsiesyndrome werden weiterhin anhand bestimmter Konstellationen von Anfallstypen, EEG und Bildgebung beschrieben. Sie sind häufig durch das Alter bei Beginn und der Remission, der Provokationsmechanismen, der tageszeitlichen Bindung und der Prognose charakterisiert. Der Begriff idiopathisch generalisierte Epilepsie soll mit Ausnahme der Absencen-Epilepsie des Kindesalters, der juvenilen Absencen-Epilepsie, der juvenilen myoklonischen Epilepsie und der Epilepsie mit generalisiert tonisch-klonischen Anfällen (früher Epilepsie mit Aufwach-Grand Mal) durch genetisch generalisierte Epilepsie ersetzt werden (21).

Die Ätiologie der Anfälle bzw. Epilepsie nimmt eine zentrale Rolle ein und soll auf jeder Ebene der Klassifikation beschrieben werden. Sie wird differenzierter als zuvor in strukturell, genetisch, infektiös, metabolisch, immun oder unklar eingeteilt. Symptomatisch wird so z.B. durch strukturell, infektiös, metabolisch und immun und kryptogen durch unklar substituiert. Zwischen den Ätiologien besteht keine hierarchische Ordnung, eine Mehrfachnennung ist möglich. Die Tuberoöse Sklerose z.B. ist demnach eine genetisch-strukturelle Epilepsie (21).

In der vorliegenden Arbeit werden die Klassifikation der ILAE der epileptischen Anfälle von 1981 und der Epilepsien von 1989 gebraucht, da diese zum Zeitpunkt der Datenerhebung- und Auswertung galt.

1.2 Epileptische Anfälle in der Rettungsstelle

Ein epileptischer Anfall ist ein häufiger Grund für die Vorstellung in der Rettungsstelle (RST). Laut einer Studie aus dem Jahr 2015 kamen in Großbritannien etwa 100.000 Menschen aufgrund eines epileptischen Anfalles ins Krankenhaus. Davon wurden 60.000 Patienten nur in der Rettungsstelle gesehen, während die weiteren 40.000 Patienten stationär aufgenommen wurden. Dies macht 1,4% aller stationären Aufenthalte über die Rettungsstelle aus (23). Der Status epilepticus in der Rettungsstelle ist eine der häufigsten, lebensbedrohlichen Notfälle in der Neurologie, welcher mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert ist (24). Studien aus Hessen, Deutschland, ergaben, dass die altersadjustierte Inzidenz von ersten Status epileptici bei 17,1/100.000 lag (24).

1.2.1 Herausforderungen in der Diagnostik und Versorgung von epileptischen Anfällen

In der Akutsituation der Rettungsstelle stehen das Personal und vor allem der diensthabende Arzt vor der Herausforderung der Differentialdiagnostik eines epileptischen Anfall und dessen Zuordnung.

Aufgrund des selbstlimitierenden Charakters endet der epileptische Anfall meist vor Eintreffen in der Rettungsstelle, weswegen die Ärzte auf die Eigen- und Fremdanamnese angewiesen sind. Im Falle einer Bewusstseinsstörung oder eines -verlustes während des Anfalles haben die Betroffenen häufig eine Amnesie für das Ereignis und die Eigenanamnese ist somit eingeschränkt. Erschwerend kann der Patient postiktal weiterhin desorientiert sein. Durch das paroxysmale Auftreten des epileptischen Anfalles im öffentlichen Raum liegt in vielen Fällen keine ausführliche Fremdanamnese durch Angehörige vor. So können die Angaben zur Anfallssemiologie auf die Informationen des Feuerwehr- und/oder Notarztprotokolls reduziert sein. Eine differentialdiagnostische Abgrenzung zu einer Synkope oder einem dissoziativen (=psychogenen nicht-epileptischen) Anfall ist mitunter rein auf Basis der Anamnese schwierig. Nonkonvulsive Status epileptici sind wahrscheinlich vor allem aufgrund der pleomorphen klinischen Präsentation, der teilweise fehlenden typischen klinischen Zeichen und fehlenden EEG-Befunden in der Rettungsstelle unterdiagnostiziert (25). Mitunter kann rein klinisch die Differenzierung eines nonkonvulsiven Status epilepticus von einer anhaltenden, postiktalen Vigilanzminderung oder anderen Ursachen einer anhaltenden Bewusstseinsstörung schwierig sein.

Um akut-symptomatische Anfälle mit einer potenziell therapiebaren Ursache wie z.B. Hyponatriämie, Hypoglykämie oder Fieber $>38,5^{\circ}$ schnell zu erkennen, sollte der Rettungsstellenarzt bei Eintreffen des Patienten ohne Verzögerung die entsprechenden diagnostischen Schritte einleiten. Daher ist die Blutentnahme häufig der erste diagnostische Schritt in der Rettungsstelle. Vor allem die Befunde der erweiterten Blutgasanalyse helfen, oben genannte metabolische Entgleisungen oder eine Hypoglykämie zu detektieren. Ein erhöhte Kreatinkinase (CK) ist für einen generalisiert tonisch-klonischen Anfall typisch. Dieser Parameter wird unter anderem zur differentialdiagnostischen Abgrenzung eines GTKA von einer Synkope und einem dissoziativen Anfall herangezogen. In einer Übersichtsarbeit von 2015 konnte für die CK eine hohe Spezifität (85-100%) bei einer mäßiggradigen Sensitivität (14,5-87,5%) aufgezeigt werden (26). Das heißt, dass eine deutlich erhöhte CK für einen epileptischen Anfall (v.a. GTKA) spricht, eine normale CK diesen jedoch nicht ausschließt. Des Weiteren konnten mehrere Studien zeigen, dass die CK frühestens 3 Stunden nach einem generalisiert tonisch-klonischen Anfall ansteigt und

dass die höchste Konzentration nach 36-40 Stunden erreicht ist (27, 28). Daher ist die CK-Bestimmung in der Akutsituation in der Rettungsstelle nur bedingt hilfreich.

In welchem Ausmaß weitere diagnostische Schritte wie eine kraniale Bildgebung oder ein EEG erfolgen, obliegt der Einschätzung des Rettungsstellenarztes. Auch bei Patienten mit einer bekannten Epilepsie können durch anfallsbedingte Stürze Schädel-Hirn-Traumata mit intrakraniellen Hämorrhagien auftreten, die ein weiteres Risiko für den Patienten darstellen und einer schnellen Diagnostik und ggf. Intervention bedürfen.

Die Versorgung von erstmaligen epileptischen Anfällen ist eine besondere Herausforderung, da eine detailliertere Diagnostik erforderlich ist, um den Anfall einordnen zu können. Ob ein akut-symptomatischer oder ein unprovoked epileptischer Anfall vorliegt, wird häufig in der Rettungsstelle geklärt. Dies ist angesichts der unterschiedlichen frühen Mortalitäts- und Anfallsrezidivrate auch notwendig (17). Falls dies in der Akutsituation nicht möglich ist, wird eine stationäre Aufnahme angeboten. Die Studienlage bezüglich des Rezidivrisikos und der Mortalität innerhalb der ersten 24 Stunden ist bislang jedoch unzureichend (23). Vor allem bei einem postiktal pathologischen neurologischen Untersuchungsbefund und einer fokalen Einleitung des epileptischen Anfalles wird eine kraniale Bildgebung empfohlen.

Das American College of Emergency Physicians widmete sich 2014 der Versorgungsfrage von erstmaligen epileptischen Anfällen in der Rettungsstelle. Eine Empfehlung zur stationären Aufnahme bei Patienten mit einem erstmaligen unprovoked Anfall, insofern diese den klinischen Vorzustand wieder erreicht hatten, wird nicht ausgesprochen. Des Weiteren wird der Beginn von antikonvulsiven Medikamenten in der Rettungsstelle nach einem erstmaligen unprovoked epileptischen Anfall nicht empfohlen, wenn kein Hinweis auf eine ZNS-Läsion vorliegt (29). Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt in ihrer aktuellen (2012) Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ bei einem begründeten Verdacht auf einen erstmaligen epileptischen Anfall die Durchführung eines MRT und EEG (30). Falls in der Akutsituation kein Hinweis auf eine symptomatische Genese bei fehlenden postiktalen Auffälligkeiten und bei fehlendem Verdacht auf einen symptomatischen Anfall vorliegt, könne eine ambulante Abklärung folgen. Bei Hinweis auf eine symptomatische Genese wiederum bei anhaltender Bewusstseinsstrübung, anhaltenden psychischen Auffälligkeiten und fokalen Anfällen wird eine stationäre Aufnahme und die Durchführung eines EEG, MRT mit Kontrastmittel, eine CK-Bestimmung und eine Prolaktinbestimmung bei entsprechender Erfahrung empfohlen. Welches Ausmaß an Diagnostik in der Rettungsstelle durchzuführen ist, um eine symptomatische

Genese des Anfalles auszuschließen wird nicht erläutert und Begriffe wie postiktale Auffälligkeiten nicht weiter definiert (30).

1.2.2 Defizite der einheitlichen Versorgung von epileptischen Anfällen

Eindeutige Leitlinien zum Umfang der körperlichen Untersuchung, der Diagnostik und der Therapie eines epileptischen Anfalles in der Rettungsstelle gibt es in Deutschland nicht. Eine einheitliche Dokumentation analog des NIHSS für Schlaganfälle wird nicht flächendeckend eingesetzt. Studien aus Großbritannien und den Vereinigten Staaten widmen sich dem Thema von epileptischen Anfällen in der Rettungsstelle; sie umfassen demographische und klinische Daten der Patienten und zeigen die Versorgung eines epileptischen Anfalls in der Rettungsstelle auf. Aufgrund der heterogenen Dokumentation in den Rettungsscheinen bezüglich der Anamnese und der körperlichen Untersuchung sowie dem unterschiedlichen Ausmaß an Diagnostik und Therapie wurden in anderen Ländern strukturierte und standardisierte Bögen für den Umgang mit epileptischen Anfällen in der Rettungsstelle entwickelt.

Ryan et al. konnten bereits 1998 zeigen, dass die Qualität der Dokumentation epileptischer Anfälle zwischen den Rettungsstellen in Großbritannien stark variiert. So seien teilweise wichtige Aspekte der Anamnese, des körperlichen Untersuchungsbefundes (Glasgow-Koma-Skala (GCS), Pupillen, Muskeleigenreflexe und Meningismus) sowie Vitalparameter nicht konsequent dokumentiert worden, was den Bedarf an strukturierten und einheitlichen Rettungsscheinen widerspiegeln. Das Ausmaß der durchgeführten Diagnostik in der Akutsituation sei ebenfalls unterschiedlich. Um sich den oben genannten Problemen zu stellen und v.a. für junge Ärzte eine Unterstützung in der Rettungsstelle zu bieten, entwickelten Ryan et al. einen standardisierten Bogen für die Versorgung von epileptischen Anfällen. Eine kraniale Bildgebung in der Rettungsstelle sollte demnach nur im Falle eines fokalneurologischen Defizits, bei einer verzögerten Reorientierung und einem Abfall des GCS von zwei Punkten oder einem GCS <13 Punkten erfolgen (31). Das „National Audit of Seizure Management in Hospitals“ (NASH) in Großbritannien konnte ebenfalls eine große Variabilität in der Versorgung der Patienten mit epileptischen Anfällen in der Rettungsstelle aufzeigen (23).

Zusammenfassend sind die Differentialdiagnostik sowie die Zuordnung eines epileptischen Anfalles zu einer Semiologie und einer zugrunde liegenden Ätiologie in der Rettungsstelle durch die möglicherweise unklare Anamnese und den Zeitdruck mitunter problematisch. Vor allem bei einem Status epilepticus und akut-symptomatischen Anfällen sind eine schnelle Diagnostik und

Therapie erforderlich. Bisherige Studien verdeutlichen, dass es keine einheitliche Primärversorgung von epileptischen Anfällen gibt. Rezente Studien aus Deutschland zur Epidemiologie epileptischer Anfälle in der Rettungsstelle sowie zur Akutversorgung gibt es nicht.

1.3 Ziele und Hypothesen der Studie

Übergeordnetes Ziel dieser Studie war es, Kriterien zu erarbeiten, welche die Ersteinschätzung von epileptischen Anfällen und die Anfallszuordnung in der Rettungsstelle erleichtern sollen. Primär war es wichtig, eine repräsentative Kohorte mit einem gesicherten epileptischen Anfall/Status epilepticus in der Rettungsstelle darzustellen. Um dies zu ermöglichen, müssen demographische und klinische Daten vor allem bezüglich Charakteristika des epileptischen Anfalles erfasst und der Anfall im ersten Schritt einer Semiologie zugeordnet werden.

Um sich dem primären Ziel zu nähern, sollten unabhängige Prädiktoren für einen Status epilepticus, einen akut-symptomatischen Anfall und einen erstmaligen Anfall identifiziert werden. Dazu wurden die epileptischen Anfälle in folgende Vergleichsgruppen eingeteilt: Status epilepticus vs. epileptischer Anfall, akut-symptomatischer vs. unprovoked Anfall und erstmaliger Anfall vs. Anfallsrezidiv.

Ein weiteres Ziel war es, die eingeleiteten diagnostischen und therapeutischen Ziele zu analysieren, um einen Überblick über die aktuelle Versorgungsstruktur für Patienten mit epileptischen Anfällen in den Rettungsstellen der Charité zu gewinnen. Zudem war der Vergleich der Versorgung zwischen den oben genannten Gruppen von Interesse, um gegebenenfalls relevante Unterschiede darlegen zu können.

Ferner hatte die Studie das Ziel zu ermitteln, welchen Beitrag die Kreatinkinase und das Laktat in der Differentialsemiologie eines epileptischen Anfalles leisten. Vor allem sollten die Relevanz der Kreatinkinase und des Laktats in der Erkennung eines generalisiert tonisch-klonischen Anfalles in Abgrenzung zu einem fokalen Anfall und die Bedeutung dieser Laborparameter in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung im Vordergrund stehen.

Zusammenfassend lassen sich folgende Hypothesen über Anfälle in der Rettungsstelle formulieren, die durch die vorliegende Studie geprüft werden sollen.

1. Der Status epilepticus tritt häufiger bei Männern und älteren Patienten auf. Er ist in den meisten Fällen akut-symptomatischer Genese mit zerebrovaskulären Läsionen und niedrigem Medikamentenspiegel als führende Ursachen.

2. Der akut-symptomatische Anfall tritt im Vergleich zu unprovokierten epileptischen Anfällen häufiger bei Männern auf. In westlichen Ländern sind Schlaganfälle und Schädel-Hirn-Traumata die häufigste Ätiologie.
3. Erstmalige epileptische Anfälle treten häufiger im hohen Alter auf und entsprechen semiologisch meist generalisiert-tonisch klonischen Anfällen.
4. Sowohl die Kreatinkinase als auch das Laktat sind nach generalisiert tonisch-klonischen Anfällen im Vergleich zu fokalen Anfällen erhöht. Die Kreatinkinase steigt erst nach 3 Stunden an. Die Sensitivität des Laktats in der Detektion eines Grand Mal bei einer Latenz von <3 Stunden ist vergleichbar mit der Sensitivität der Kreatinkinase im Verlauf.

2. Methoden

2.1 Überblick Studienaufbau

Diese Studie wurde in der Arbeitsgruppe Klinische und Experimentelle Epileptologie an der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in der Rettungsstellenscheine der Campi Charité Mitte und Virchow-Klinikum mit der dokumentierten Diagnose eines epileptischen Anfalles oder eines Status epilepticus ausgewertet wurden. Die Daten stammen aus dem Zeitraum von 1. Januar bis 31. Dezember 2014. Sowohl klinische Daten zur Demographie und zur Anfallssemiologie als auch das diagnostische und therapeutische Vorgehen in der Rettungsstelle und ggf. im stationären Verlauf wurden in einer neu angelegten Datenbank dokumentiert. Im Anschluss erfolgte eine qualitative Analyse der Daten, um im ersten Schritt die in der Rettungsstelle gestellte Diagnose eines epileptischen Anfalles zu sichern und im Weiteren eine syndromatische und ätiologische Anfallszuordnung zu treffen. Die Kohorte der Patienten mit gesicherten epileptischen Anfällen wurde unter drei Fragestellungen analysiert. Das Ziel war es, mit Hilfe einer multivariaten Analyse unabhängige Variablen zu identifizieren, die mit einem Status epilepticus, einem akutsymptomatischen Anfall und einem erstmaligen Anfall assoziiert sind. Darüber hinaus wurden die Kreatinkinase und das Laktat in Abhängigkeit von der Anfallssemiologie und vom Zeitpunkt der Blutentnahme analysiert. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin genehmigt (EA1/061/15). Da es sich um eine retrospektive Studie mit anonymisierten Daten handelt, war die individuelle Einholung von Einwilligungen der Patienten nicht notwendig.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien:

- Epileptischer Anfall oder Status epilepticus (ICD10 G40.1-G40.9, G41.0-G41.9 oder R56.8) als Hauptvorstellungsgrund in der Rettungsstelle oder
- Epileptischer Anfall, der sich in der Rettungsstelle ereignete und dann zur neurologischen Vorstellung führte
- Alter ≥ 18 Jahre

Ausschlusskriterien:

- Epileptischer Anfall war nicht als Grund der Vorstellung in der Rettungsstelle zu objektivieren

2.3 Patientenidentifikation

Grundlage der Studie waren die in der elektronischen Patientenakte (SAP Deutschland) hinterlegten Dokumente. Jedem Patienten wird eine individuelle Patientenidentifikationsnummer zugeordnet. Eine Fallnummer repräsentiert einen Krankenhausaufenthalt, sei es in der Ambulanz, in der Rettungsstelle oder stationär. Pro Fallnummer ist eine Diagnoseliste hinterlegt, die alle im Laufe des Aufenthaltes kodierten Diagnosen enthält. Diagnosen werden sowohl vom Rettungsstellen- als auch vom Stationsarzt dokumentiert. Die Diagnoseliste umfasst neben der Aufnahmediagnose zum Teil weitere Diagnosen der Vorerkrankungen. Relevante Unterschiede in der Struktur der Rettungsstellen der Charité Campi Mitte liegen nicht vor. An beiden Campi erfolgt die ärztliche Erstsichtung mit wenigen Ausnahmen durch die Internisten/Chirurgen, die Neurologen werden im Verlauf konsiliarisch hinzugezogen.

Die Rettungsstellenscheine werden nach Sichtung von der jeweiligen Fachdisziplin ausgefüllt und beinhalten Felder zur Anamnese, Befund der körperlichen Untersuchung sowie der Diagnostik und Therapie.

2.4 Datenerhebung

Alle zu einer Fallnummer erhobenen Daten beruhen auf den in SAP-zugänglichen Informationen (Rettungsstellenscheine, Labor, CT/MRT und EEG-Befunde, Entlassungsbriefe).

2.4.1 Ermittlung der studienrelevanten Rettungsstellenscheine

In der elektronischen Patientenakte (SAP Deutschland) suchten wir nach Fallnummern, die mit einer der ICD-10 Diagnosen G 40.X, G41.X oder R56.8 kodiert worden waren. Für den Campus Virchow-Klinikum wurde in der Pflegeeinheit der chirurgischen (WZEN-EHC) und internistischen (WZEN-EHI) Rettungsstelle sowie der Aufnahmestationen (W41 und W41C) und für den Campus Charité Mitte in der Pflegeeinheit der Rettungsstelle (MZEN-EH) und der Aufnahmestation (M 100) gesucht. Diese Pflegeeinheiten sind für die Versorgung erwachsener Patienten zuständig und beinhalten nicht die pädiatrischen Rettungsstellenpatienten. Insgesamt wurden die Rettungsstellenbesuche in einem Zeitraum von einem Jahr (01.01.-31.12.2014) ausgewertet. Mehrere Rettungsstellenbesuche eines Patienten in einem Jahr wurden initial einzeln erfasst. Zur Auswertung wurde nur der erste Besuch eines Patienten im Jahr 2014 berücksichtigt.

2.4.2 Erste Analyse der Rettungsscheine

Primär wurde auf Basis der im Rettungsscheine dokumentierten Anamnese entschieden, ob der Hauptvorstellungsgrund in der Rettungsstelle ein paroxysmales Ereignis mit der wichtigsten Differentialdiagnose eines epileptischen Anfalles war. War dies nicht der Fall, wurden keine weiteren Daten für diese Fallnummern erhoben.

Wenn ein solches paroxysmale Ereignis Hauptvorstellungsgrund war und eine neurologische Vorstellung erfolgte, wurden die unten genannten Variablen anhand des neurologischen Rettungsscheines extrahiert. In allen anderen Fällen erfolgte eine Analyse auf Basis der internistischen/chirurgischen Rettungsscheine.

Demographische Daten wie Alter und Geschlecht, klinische Variablen wie Anfallssemiologie, postiktale Phänomene und Provokationsfaktoren sowie eine mögliche therapeutische Intervention wurden dem Rettungsscheine entnommen. Die diagnostischen Schritte im Verlauf eines Krankenhausaufenthaltes (Labor, kraniale Bildgebung und EEG) und deren Befunde konnten direkt in der elektronischen Patientenakte eingesehen werden. Falls eine stationäre Aufnahme erfolgte, wurde zur Gesamtbeurteilung ebenfalls der Entlassungsbrief berücksichtigt.

Wenn eine nominale Variable durch die Informationen des Rettungsscheines und der nachfolgenden Dokumentation nicht ausreichend erfasst war, wurde diese Variable mit nein beantwortet. So wurde zum Beispiel die Frage nach einer postiktalen Desorientierung oder nach dem Vorliegen von Provokationsfaktoren wie Non-Adhärenz oder Drogenkonsum verneint, wenn diese nicht explizit beschrieben worden war.

2.5 Erläuterungen zu den erhobenen Daten

Die zu erfassenden Variablen wurden vor allem in Hinblick auf die Diagnosesicherung und Anfallszuordnung zusammengestellt. Im Folgenden wird auf die Variablen eingegangen, die einer genaueren Erklärung und Definition bedürfen.

2.5.1 Charakteristika des epileptischen Anfalles

Im Folgenden wird der epileptische Anfall, der zur Vorstellung in der Rettungsstelle geführt hat, als Index-Anfall beschrieben.

Die Zuordnung der **Anfallssemiologie** beruht nur auf den anamnestischen Angaben.

Ein **fokaler epileptischer Anfall** lässt sich in einen einfach-fokalen epileptischen Anfall mit motorischen, sensorischen, autonomen und/oder kognitiven Symptomen bei erhaltenem Bewusstsein und einen komplex-fokalen epileptischen Anfall mit Bewusstseinsstörung gliedern.

Ein komplex-fokaler Anfall kann in drei Phasen ablaufen: beginnend mit einem einfach-fokalen Anfall in Form einer Aura, gefolgt von einer Phase mit einer Bewusstseinsstörung und oralen und manuellen Automatismen wie Schmatzen oder stereotypen Handbewegungen und anschließend eine mitunter recht kurze postiktale Reorientierungsphase.

Ein **generalisiert tonisch-klonischer Anfall** imponiert klassischerweise durch einen Bewusstseinsverlust und kann in einen primär, sekundär oder unklar generalisierten Anfall eingeteilt werden. Nur wenn in der Anamnese explizit eine fokale Einleitung beschrieben worden ist, wurde der Anfall als sekundär generalisiert gewertet. Die Angabe eines Gehirntumors oder eines Hirninfarktes als möglicher epileptogener Fokus in der Anamnese ohne anamnestische fokale Einleitung reichte dagegen nicht aus, sodass der Anfall als unklar generalisiert klassifiziert wurde.

Der **Status epilepticus** wurde als epileptischer Anfall mit einer Dauer von mindestens 5 Minuten definiert (10). Bei Persistenz eines epileptischen Anfalles bis zum Eintreffen der Feuerwehr/des Notarztes oder bis zum Eintreffen in die Rettungsstelle wurde aufgrund der Anfahrtszeit von einem Zeitraum über 5 Minuten ausgegangen. Falls sich die Semiologie des SE von einem generalisiert tonisch-klonischen in einen non-convulsiven SE geändert hatte, wurde die klinisch schwerste Variante dokumentiert, in diesem Fall der generalisiert tonisch-klonische SE.

Als wichtigste Differentialdiagnosen wurden eine **Synkope** und ein **psychogen nicht-epileptischer Anfall** berücksichtigt. Von einer Synkope wurde bei Vorliegen typischer Stigmata wie Kaltschweißigkeit, Herzrasen, Schwarzwerden vor Augen und schneller Reorientierung nach Bewusstlosigkeit ausgegangen. Ein psychogen nicht-epileptischer Anfall war bei typischen Stigmata wie unter anderem geschlossenen Augen, häufigem Auftreten „vor Publikum“, rumpfnahen Bewegungen, fluktuierender Symptomatik und Ablenkbarkeit wahrscheinlich.

In vielen Fällen war eine Zuordnung der Anfallssemiologie u.a. aufgrund einer unzureichenden Anamnese bei fehlender Fremdanamnese, insuffizienten Informationen durch Feuerwehr-/Notarztprotokoll, bei Intubation oder bei einer Sprachbarriere nicht möglich und die Anfallssemiologie wurde als unklar dokumentiert.

Postiktale Phänomene wie eine Todd'sche Parese, eine Aphasie oder eine Desorientierung wurden, sofern dokumentiert, erfasst. Eine postiktale Desorientierung war bei Intubation nicht zu bewerten und floss mit „nein“ in die Auswertung ein.

Zeitpunkt des Anfalles: Das Datum des epileptischen Anfalles konnte in den meisten Fällen dem Rettungssstellenschein entnommen werden. Die Uhrzeit des Anfalles wurde bei genauer Angabe einer solchen dokumentiert, in den anderen Fällen erfolgte eine ungefähre Abschätzung anhand der Angabe einer möglichen Zeitspanne in der Anamnese oder der Angabe des Feuerwehr- oder

Notarztprotokolls. Dies war vor allem für die Berechnungen der Latenz zwischen dem epileptischen Anfall und der Blutentnahme, v.a. bei der Bestimmung der Kreatinkinase und des Laktats, relevant.

2.5.2 Provokationsfaktoren

Als Provokationsfaktoren wurden Alkohol- und Benzodiazepinentzug, Drogenkonsum, Non-Adhärenz, Schlafentzug und die Einnahme von prokonvulsiven Medikamenten berücksichtigt. Mit **Non-Adhärenz** wurde die fehlende Einnahme, das Absetzen oder die Dosisreduktion der antikonvulsiven Therapie vonseiten des Patienten ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt beschrieben. **Drogenkonsum** wurde in unserer Studie sowohl bei Angabe von Konsum einer illegalen Substanz, unabhängig davon, ob die Substanz als prokonvulsiv gilt als auch bei einem positiven Drogenscreeningtest ohne Berücksichtigung der iatrogen bedingten positiven Testergebnisse bejaht. **Schlafentzug** wurde bei subjektiver Angabe von Schlafmangel angegeben. Eine klare zeitliche Definition von Schlafmangel war anhand der retrospektiven Datenanalyse nicht möglich. Als **prokonvulsive Medikamente** wurden gewertet: Neuroleptika (Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Chlorpromazin), Antidepressiva (Bupropion, Clomipramin, Meprotilin) (32), Lithium, Theophyllin, Antibiotika (Penicillin G/V, Gyrasehemmer (v.a. Ciprofloxacin), Cephalosporine, Carbapeneme) und Immunsuppressiva (Cyclosporin, Mycophenat, Tacrolimus) (33).

2.5.3 Versorgung – prähospital und im Krankenhaus

2.5.3.1 Diagnostik

Die diagnostischen Schritte wurden jeweils mit Datum und Uhrzeit erfasst. Die erste **Blutuntersuchung** nach dem epileptischen Anfall, die in der Rettungsstelle erfolgte, wurde ausgewertet. Ausnahme war die Kreatinkinase, bei der wir den initialen Wert und den ersten Verlaufswert dokumentierten. Falls die Bestimmung der Serumkonzentration eines antikonvulsiven Medikamentes in der Rettungsstelle erfolgte, wurden die Ergebnisse wie folgt unterteilt: im therapeutischen Fenster, unterhalb oder oberhalb der Norm. Wenn der Medikamentenspiegel mehrerer Antikonvulsiva gemessen worden war, wurde der von der Norm abweichende Wert in die Auswertung berücksichtigt.

Die Befunde der **kranialen bildgebenden Verfahren (CT und MRT)** wurden gesondert erfasst und in drei Gruppen eingeteilt: unauffällig, frische intrakranielle Pathologie oder ältere intrakranielle Pathologie. Die frische und ältere Pathologie wurden unabhängig von der Frage der

Kausalität für den Anfall erfasst. Falls eine frische Pathologie im radiologischen Befund beschrieben wurde, überwog diese dem Befund einer älteren Pathologie. Als ältere Pathologie definierten wir unter anderem zurückliegende ischämische und hämorrhagische Hirninfarkte, ZNS-Tumore, Hippocampusklerosen und mikroangiopathische Marklagerveränderungen.

Die Befunde des **Elektroenzephalogramms** wurden in fünf Gruppen unterteilt: unauffällig, regionale Verlangsamung, generalisierte Verlangsamung und regionale sowie generalisierte epilepsietypische Potentiale (ETP). Wenn in der Beurteilung des EEG keine sichere Festlegung, sondern nur der Verdacht auf eine Pathologie geäußert wurde, wurde diese nicht berücksichtigt. Verlangsamungen wurden als Hirnfunktionsstörungen gewertet. Bei Vorliegen zweier Pathologien wie diffuser Verlangsamung und regionalen epilepsietypischen Potentialen floss der pathologischere Befund in die Auswertung ein. Eine Mehrfachnennung war nicht möglich.

Für die Variablen EEG und kraniale Bildgebung wurde der gesamte Krankenhausaufenthalt berücksichtigt.

2.5.3.2 Therapie

Ein stationärer Aufenthalt >24 Stunden wurde als **stationäre Aufnahme** definiert. Die Gabe von antikonvulsiven Medikamenten und Narkotika wie Propofol wurde einer sekundären Anfallsprophylaxe, der Behandlung eines Anfallsrezidivs in der Rettungsstelle und einem persistierenden/neu aufgetretenem Status epilepticus in der Rettungsstelle als führende Indikation zugeordnet.

2.6 Qualitative Datenanalyse – Einordnung der Anfallssemiologie und Anfallszuordnung

Die qualitative Datenanalyse der Rettungsstellenscheine umfasst im Rahmen der Datenerhebung vier wichtige Punkte.

- 1) Anhand der Gesamtheit aller erhobenen Daten wurde entschieden, ob das paroxysmale, in die Rettungsstelle führende Ereignis tatsächlich ein epileptischer Anfall oder Status epilepticus war. In einzelnen Fällen konnte sich der Verdacht einer Differentialdiagnose wie einer Synkope oder eines psychogen nicht-epileptischen Anfalles nach Sichtung der Daten erhärten und somit ein epileptischer Anfall ausgeschlossen werden. In anderen Fällen konnte anhand der Datenlage nicht sicher entschieden werden, ob es sich um einen epileptischen Anfall gehandelt hatte. Die Frage nach einem stattgehabten epileptischen Anfall wurde hier mit unklar beantwortet. Unklare Fälle sowie Fälle mit sicherem

Ausschluss eines epileptischen Anfalls wurden für die anschließenden statistischen Analysen nicht berücksichtigt.

- 2) Es erfolgte eine Zuordnung der Anfallssemiologie auf Basis der anamnestischen Angaben (siehe Kapitel 2.5.1) ohne Berücksichtigung der im Anschluss erhobenen Daten wie bildmorphologische oder laborchemische Befunde.
- 3) Der Index-Anfall wurde einer der folgenden sechs Gruppen zugeordnet: isoliert unprovoked Anfall, akut-symptomatischer Anfall, unklarer (erster) Anfall, generalisierte Epilepsie, fokale Epilepsie und unklassifizierte Epilepsie. Wenn die entsprechenden Kriterien erfüllt waren und das geschätzte Rezidivrisiko >60% innerhalb der nächsten 10 Jahre lag, wurde bereits ein erstmaliger unprovoked Anfall als Epilepsie gewertet (siehe Kapitel 1.1.1). Die Zuordnung zu einer fokalen oder generalisierten Epilepsie erfolgte mit Bezug auf die Klassifikation der ILAE von 1989 (siehe Kapitel 1.1.4). Wenn eine idiopathisch generalisierte Epilepsie (IGE) vorbeschrieben war und aufgrund der Anfallsformen, des zeitlichen Bezuges zum Schlaf-Wach-Rhythmus und des Alters bei Beginn der Epilepsie von einer IGE auszugehen war, wurde diese Diagnose übernommen. Das Lennox-Gastaut-Syndrom wurde gemäß ILAE als eine generalisierte, symptomatische Epilepsie klassifiziert und ätiologisch einer vorbestehenden ZNS-Läsion zugeordnet (18).

Als unklassifizierte Epilepsie wurde das Auftreten von mehr als einem unprovoked epileptischen Anfall definiert, wenn jedoch eine Zuordnung zu einer fokalen oder generalisierten Epilepsie mit den zur Verfügung stehenden Daten nicht sicher möglich war. Die Diagnose einer unklassifizierten Epilepsie wurde zum Beispiel gestellt, wenn eine Computertomographie keinen epileptogenen Fokus darstellte und im Anschluss kein MRT und/oder EEG zur weiteren Anfallszuordnung durchgeführt worden war. Die Diagnose einer kryptogen fokalen Epilepsie hingegen wurde bei mindestens zwei unprovoked epileptischen Anfällen und einem MRT und EEG ohne Hinweis auf einen epileptogenen Fokus gestellt. Ein isoliert unprovoked Anfall manifestiert sich als erstmaliger epileptischer Anfall ohne Provokationsfaktoren und ohne EEG und MRT-morphologische Hinweise auf das Vorliegen eines epileptogenen Fokus. Der Index-Anfall wurde als akut-symptomatisch bei Erfüllung der in Kapitel 1.1.3 genannten Kriterien klassifiziert, auch wenn als Vorerkrankung eine fokale Epilepsie bekannt war. Ein unklarer (erster) Anfall ließ sich aufgrund einer unzureichenden Datenlage (unzureichende Anamnese, kein Bildgebungs- oder EEG-Befund) nicht als akut-symptomatisch oder als isolierter

unprovozierter Anfall einstufen. In Abgrenzung zur unklassifizierten Epilepsie wurde hier von einem Erstereignis ausgegangen.

- 4) Die ätiologische Zuordnung der epileptischen Anfälle wurde bei der initialen Datenerhebung sehr detailliert erfasst. Zur Auswertung erfolgte die Zuordnung in eine der folgenden vier Gruppen: akut-systemisch, akute ZNS-Läsion, vorbestehende ZNS-Läsion und *Andere*. In den beiden ersten Gruppen wurde der Index-Anfall als akut-symptomatisch gewertet; in der Gruppe der akut-systemischen Anfälle im Rahmen einer metabolisch-toxischen Genese, z.B. bei Alkoholentzug und Hypoglykämie, und in der Gruppe der akuten ZNS-Läsion im Rahmen einer akut aufgetretenen, kausalen zentralnervösen Läsion, wie einer frischen intrazerebralen Blutung, einer frischen Ischämie oder einer Entzündung. Die beiden anderen Gruppen bezogen sich auf unprovozierte Anfälle. In der Gruppe der vorbestehenden ZNS-Läsionen wurden die symptomatisch fokalen Epilepsien mit diversen angeborenen und erworbenen Ätiologien subsumiert: u.a. Neoplasien, zerebrovaskuläre Läsionen, Hippocampussklerose, fokale kortikale Dysplasie sowie postinfektiöse, posthypoxische und posttraumatische Läsionen. Die vierte Gruppe ist als *Andere* beschrieben und erfasst alle Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Rettungsstelle keine symptomatische Ursache gefunden werden konnte. Dies beinhaltet Patienten mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie, einer unklassifizierten Epilepsie sowie Patienten mit einem isoliert unprovozierten und einem unklaren (ersten) Anfall. Des Weiteren sind die Patienten mit fehlendem EEG und/oder fehlender kranialer Bildgebung mittels MRT inkludiert. Dies trifft selbst dann zu, wenn sie aufgrund einer anamnestisch fokalen Einleitung syndromatisch einer fokalen Epilepsie zugeordnet waren. Bei einigen Patienten der Gruppe *Andere* könnte durch eine ausreichende Diagnostik sicherlich ein epileptogener Fokus gefunden werden.

2.7 Auswertung und Statistik

Aus den Daten, die in der elektronischen Datenbank (SAP) hinterlegt waren, wurden die oben genannten Informationen extrahiert und in eine Access Datenbank übertragen. Mit Hilfe dieses Programms konnten Daten nach bestimmten Kriterien/Merkmalen sortiert werden. Einzelne deskriptive Daten wie Demographie und das Vorliegen von Provokationsfaktoren konnten so erfasst werden.

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Programms PASW 19.0. (SPSS Statistics).

Im ersten Schritt wurden die erhobenen Variablen in Bezug auf die gesamte Kohorte ausgewertet. Im Anschluss wurden jeweils zwei Gruppen von Patienten dieser Kohorte verglichen: Status epilepticus vs. epileptische Anfälle, akut-symptomatische vs. unprovokierte Anfälle und erstmaliger Anfall vs. Anfallsrezidiv. In den letzten beiden Gruppenvergleichen wurden Patienten mit einem Status epilepticus ausgeschlossen.

In einer univariaten Analyse wurden kategoriale Variablen, wie z.B. Befunde der Bildgebung oder prähospitaler Gabe antikonvulsiver Medikamente, mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Kontinuierliche Variablen wurden primär auf das Vorliegen einer Normalverteilung getestet, die bei unseren Variablen nicht vorlag. Daher wurden kontinuierlichen Variablen, wie Alter des Patienten und Biomarker (Kreatinkinase und Laktat) im Median [Interquartilsabstand=IQR] angegeben und mit dem Mann-Whitney-U Test verglichen. Bei Vorliegen von mehr als zwei Gruppen verwendeten wir den Kruskal-Wallis-Test. Ein signifikantes Ergebnis wurde bei einem p-Wert $<0,05$ mit einer 2-seitigen Betrachtung festgelegt.

Unabhängige Prädiktoren für einen Status epilepticus, einen akut-symptomatischen und erstmaligen epileptischen Anfall wurden identifiziert, indem mit Hilfe binärer logistischer Regressionsanalysen (Variablenaufnahme in das Modell: „Schrittweisem rückwärts, $p < 0,1$ [maximaler Signifikanzwert Einschluss], $p < 0,05$ [p maximaler Signifikanzwert Ausschluss], Iteration 20, Cut-off Kriterien für Klassifikation=0,26, Konstante im Modell inkludiert) die Odds-Ratios (OR) und 95% Konfidenz Intervalle (CI) berechnet wurden. Hierbei wurden nur Patienten in das Modell eingeschlossen, für die der Datensatz hinsichtlich der zu analysierenden Variablen vollständig war. Variablen wie Befunde der durchgeführten Diagnostik oder therapeutische Interventionen, die das ärztliche Handeln widerspiegeln, flossen nicht mit ein. Daher erfolgte der Gruppenvergleich im Hinblick auf die diagnostischen (Temperaturmessung, Labor, Bildgebungsbefund) und therapeutischen Schritte (Gabe von AED und Intubation) prähospital und im Krankenhaus nur mit Hilfe der univariaten Analyse.

Des Weiteren wurden Variablen mit teilweise redundanten Informationen wie akut-symptomatisch vs. unprovokierte Anfälle und eine ätiologische Zuordnung in metabolisch-toxisch, zerebrovaskulär und nicht-symptomatisch in eine neue Variable zusammengefasst. Dies führte zu der neuen ätiologischen Einteilung in akut-systemisch, akute ZNS-Läsion, vorbestehende ZNS-Läsion und die Gruppe *Andere*, die sowohl kryptogene und idiopathische Epilepsien als auch isoliert unprovokierte Anfälle beinhaltet. Zusammenfassend wurden die Variablen für die multivariate Analyse nach klinischer Relevanz ausgesucht, ein signifikanter Unterschied in der univariaten Analyse war nicht erforderlich. Für die Gruppenvergleiche der multivariaten Analyse wurden folgende fünf Variablen verwendet: Alter, Geschlecht, Erstmanifestation eines

epileptischen Anfalls, Anfallssemiologie und ätiologische Zuordnung. Bei dem Gruppenvergleich Status epilepticus vs. epileptische Anfälle wurde zusätzlich die vorbestehende antikonvulsive Medikation in die multivariate Analyse eingeschlossen.

Ferner wurden die Sensitivität und Spezifität der Biomarker CK und Laktat zur Identifizierung eines generalisiert tonisch-klonischen Anfalles in Abgrenzung zu einem fokalen epileptischen Anfall bestimmt. Die Sensitivität bezeichnet den Anteil der Test-positiven Personen unter allen Erkrankten einer Stichprobe, d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit einem diagnostischen Test die Kranken auch als krank zu identifizieren (34). In dieser Studie gibt die Sensitivität der CK an, wie viele Patienten nach einem generalisiert tonisch-klonischem Anfall eine pathologische CK (≥ 167 U/l) aufwiesen. Die Spezifität beschreibt wiederum den Anteil der Test-negativen Personen unter allen Nicht-Erkrankten in einer Stichprobe, d.h. die Wahrscheinlichkeit, mit einem diagnostischen Test Nicht-Erkrankte korrekt zu identifizieren (34). Übertragen auf diese Studie zeigt die Spezifität an, wie viele Patienten nach einem fokalen epileptischen Anfall eine normwertige CK (< 167 U/l) hatten. Analog dazu erfolgte die Berechnung der Sensitivität und Spezifität des Laktats für die differentialdiagnostische Abgrenzung eines GTKA.

Der positive prädiktive Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, wie viele Personen, bei denen ein medizinischer Test positiv ausgefallen ist, auch tatsächlich erkrankt sind. Übertragen auf diese Studie gibt der positive prädiktive Wert an, wie viele der Patienten mit einer pathologischen CK (≥ 167 U/l) tatsächlich einen GTKA hatten. Der negative prädiktive Wert gibt an, wie viele Personen, bei denen ein medizinischer Test negativ ausgefallen ist, auch tatsächlich gesund sind. In dieser Studie gibt der negative prädiktive Wert an, wie viele der Patienten mit einer normwertigen CK einen fokalen Anfall erlitten hatten. Analog dazu erfolgte die Berechnung des positiven und negativen prädiktiven Wertes des Laktats.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der gesamten Studienkohorte

3.1.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden im Jahr 2014 an den beiden Campi Charité Mitte und Virchow-Klinikum 1.532 Rettungsstellenbesuche mit der ICD10-Diagnosen G40.X, G41.X oder R56.8 (siehe Kapitel 2.4.1) kodiert. In 13 Fällen war das Einschlusskriterium ≥ 18 Jahre nicht erfüllt.

Bei 397 von den verbliebenen 1.519 Rettungsstellenbesuchen erwachsener Patienten war der Vorstellungsgrund in der Rettungsstelle nicht primär ein paroxysmales Ereignis. In diesen Fällen bestand bereits eine Epilepsie, die im weiteren Verlauf in der Diagnoseliste kodiert wurde. Der primäre Vorstellungsgrund war ein anderer.

Letztlich wurde bei 1.122 Fällen ein epileptischer Anfall als Hauptvorstellungsgrund in der Rettungsstelle kodiert.

Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Informationen ergab sich bei 241 Fällen kein sicherer Anhalt für einen stattgehabten epileptischen Anfall (siehe Abbildung 1). Von den 241 Fällen konnte bei 102 Fällen ein epileptischer Anfall sicher ausgeschlossen werden. Bei 11 dieser 102 Fälle handelte es sich anhand der Anamnese um einen psychogen nicht-epileptischen Anfall, und bei 35 Fällen konnte das Ereignis semiologisch sicher als Synkope gewertet werden. Bei den restlichen 139 der 241 ausgeschlossenen Fälle blieb es trotz Sichtung aller Informationen unklar, ob es sich bei dem paroxysmalen Ereignis um einen epileptischen Anfall handelte.

Bei den verbleibenden 881 Rettungsstellenbesuchen wurde auf Basis der Gesamtheit der vorliegenden Informationen (Rettungsstellenschein, Diagnostik und ggf. Entlassungsbrief) entschieden, dass das paroxysmale Ereignis ein epileptischer Anfall oder Status epilepticus gewesen war.

Von 881 Kontakten in der RST wurden 102 Rettungsstellenbesuchen ausgeschlossen, da es sich um Mehrfachkontakte handelte.

Zusammenfassend wurden 779 Patienten mit einem sicheren epileptischen Anfall oder Status epilepticus im Rahmen eines Erstbesuches in die Studie eingeschlossen. In der aktuellen Studie betrug der Anteil der Männer 64% (n=499), der der Frauen entsprechend 36% (n=280). Zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Rettungsstelle betrug das Alter im Median 49,7 Jahre [IQR 32,6-65,8].

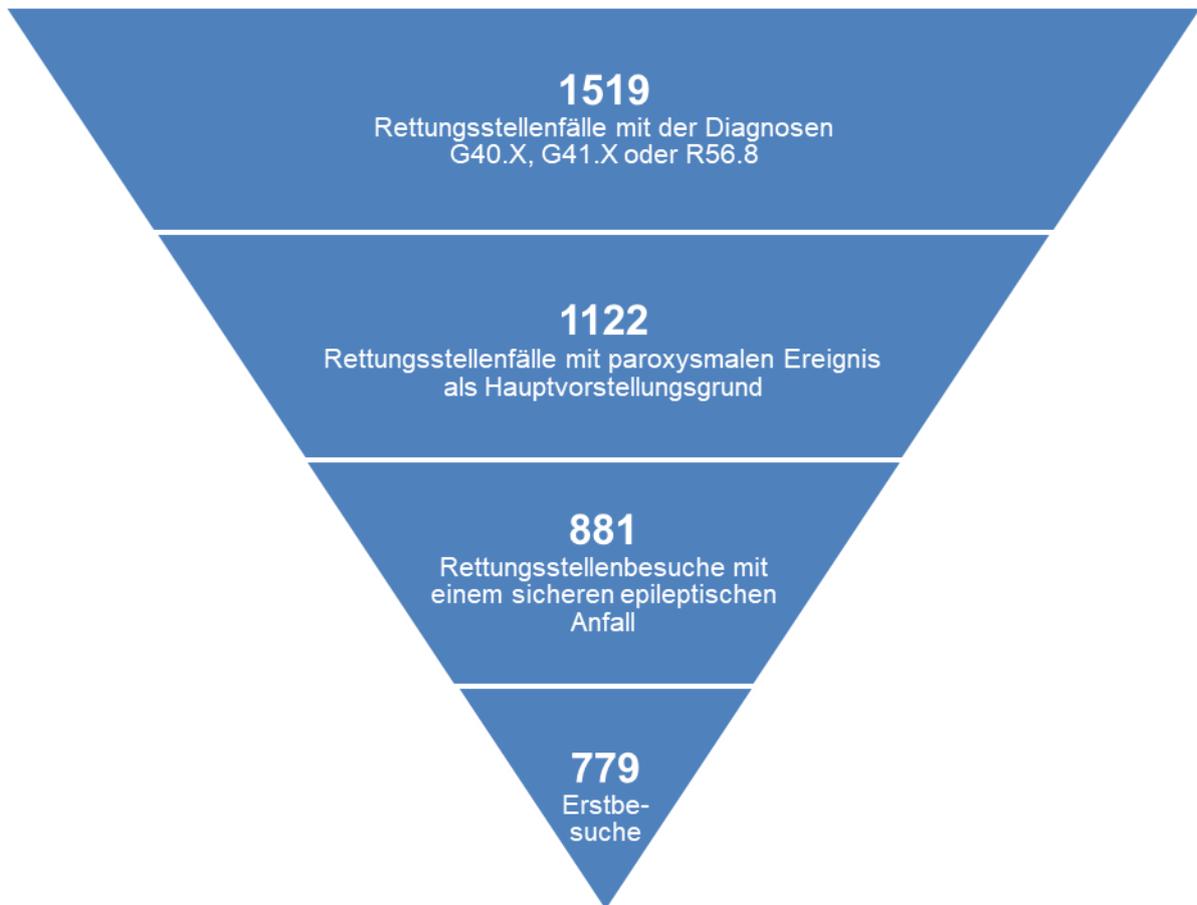


Abbildung 1: Flow Chart Exklusionskriterien – von 1.519 Fällen zu 779 Patienten

3.1.2 Charakteristika des epileptischen Anfalles und der Epilepsie

3.1.2.1 Provokationsfaktoren

Als häufigste Provokationsfaktoren für das Auftreten eines epileptischen Anfalls konnten mit 18% der Alkoholentzug (n=136) und mit 14% die Non-Adhärenz gegenüber der Einnahme von Antikonvulsiva (n=111) identifiziert werden. Bei je 4% waren Drogenkonsum oder die Einnahme von prokonvulsiven Medikamenten der wahrscheinlichste Provokationsfaktor (Drogenkonsum n=31, prokonvulsive Medikamente n=28). Das subjektive Empfinden von Schlafmangel gaben 60 Patienten (8%) an.

3.1.2.2 Anfallssemiologie

Insgesamt hatten 11% der Patienten (n=84) einen Status epilepticus (SE) und 89% (n=695) einen selbstlimitierenden epileptischen Anfall (EA).

Von den epileptischen Anfällen/SE waren 73,5% (n=573) generalisiert tonisch-klonisch und 14,5% fokal (n=114). Davon hatte je die Hälfte der Patienten einen komplex-fokalen (n=55) bzw.

einen einfach-fokalen epileptischen Anfall/SE (n=59). In 12% der Fälle (n=92) blieb die Anfallssemiologie auf Basis der Anamnese unklar.

Als postiktale Phänomene wurden bei 7% der Patienten (n=53) eine Todd'sche Parese, bei 5% der Patienten (n=38) eine postiktale Aphasie sowie bei 19% der Patienten (n=146) eine postiktale Desorientierung berichtet.

3.1.2.3 Ätiologische Anfallszuordnung

Bei 23,5% der Patienten (n=183) wurde der Index-Anfall als akut-symptomatischer Anfall/SE eingeordnet. Bei 19% der Patienten basierte der Anfall (n=147) auf einer akut-systemischen Ursache und bei 5% der Patienten (n=36) auf einer akuten ZNS-Läsion (z.B. hämorrhagischer/ischämischer Hirninfarkt, Meningitis, Enzephalitis) (siehe Abbildung 2).

Insgesamt hatten 76,5% (n=596) einen unprovzierten epileptischen Anfall/SE. In 43% der Fälle (n=337) konnte der epileptische Anfall/SE einer vorbestehenden ZNS-Läsion zugeordnet werden und wurde als symptomatisch fokale Epilepsie gewertet (siehe Abbildung 2). Sie war in 45% (n=150) durch eine zerebrovaskuläre Läsion (125 ischämisch, 25 hämorrhagisch), in 21% (n=70) durch eine Neoplasie, in 9% (n=29) durch einen posttraumatischen Defekt und in 26% (n=88) durch eine sonstige Läsion (wie Glianarbe, kortikale Malformation, Phakomatose, postentzündliche Läsion, posthypoxische Läsion, Gefäßmalformation, neurodegenerative Veränderungen und Hippocampussklerose) verursacht (siehe Abbildung 3). Die restlichen 33% der Patienten (n=259) wurden in die Gruppe *Andere* subsumiert, die sich aus Patienten mit einer kryptogenen Epilepsie (n=51 [20%]), mit einer idiopathisch generalisierten Epilepsie (n=29 [11%]) und mit isoliert unprovzierten Anfällen (n=13 [5%]) zusammensetzt. Ferner sind 166 Patienten beinhaltet, bei denen aufgrund eines fehlenden MRT/EEG Befundes keine klare ätiologische bzw. syndromatische Zuordnung erfolgen konnte (Abbildung 4).

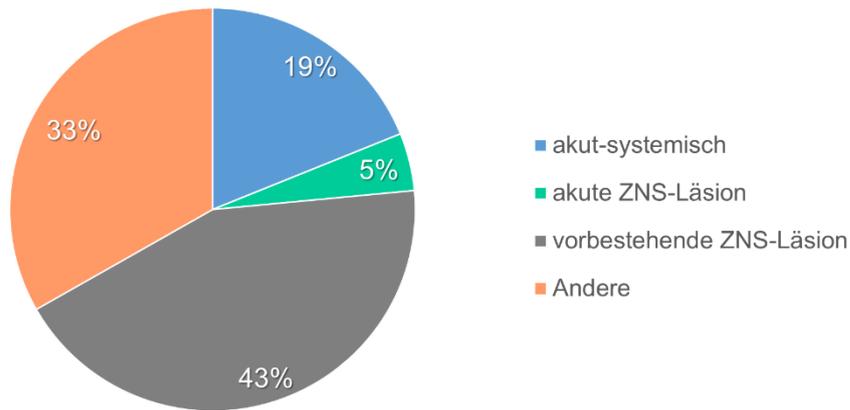


Abbildung 2: Ätiologische Zuordnung der epileptischen Anfälle/Status epilepticus

Anzahl der Patienten n=779. Vorbestehende ZNS-Läsion als führende Ätiologie von epileptischen Anfällen/SE, gefolgt von der Gruppe *Andere* und einer akut-systemischen Genese. Am seltensten sind die epileptischen Anfälle/SE aufgrund einer akuten ZNS-Läsion.

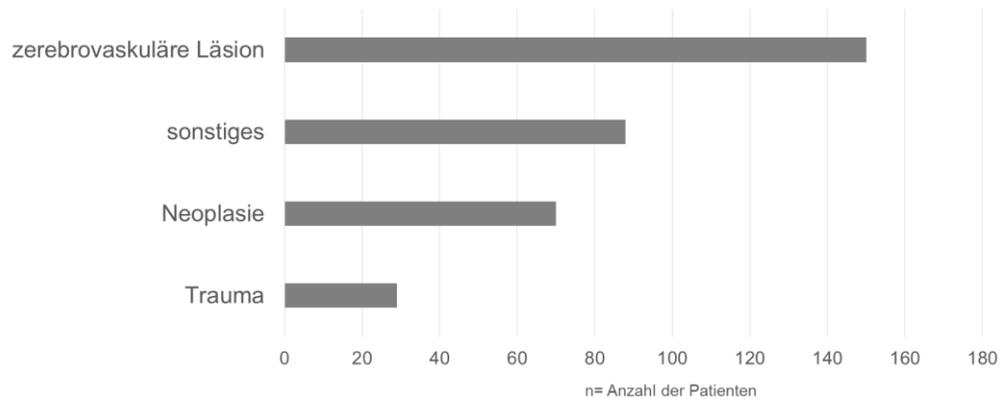


Abbildung 3: Zusammensetzung der Ätiologien der vorbestehenden ZNS-Läsionen

Anzahl der Patienten n=337. Zerebrovaskuläre Läsion als führende Ursache unter den vorbestehenden Ätiologien, gefolgt von sonstiges (bestehend u.a. aus Hippocampussklerose, kortikale Dysplasie, postentzündlich), Neoplasie und Trauma.

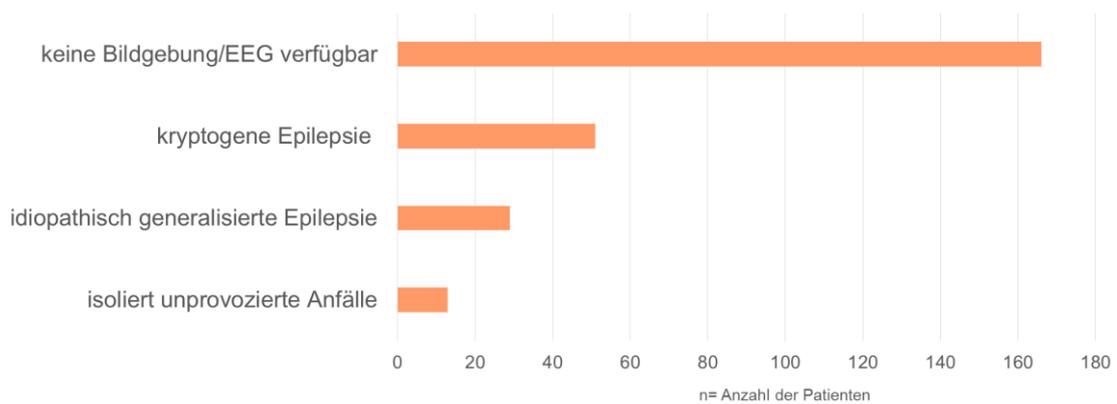


Abbildung 4: Zusammensetzung der Gruppe Andere

Anzahl der Patienten n=259. „Keine Bildgebung/EEG verfügbar zur weiteren ätiologischen Einordnung“ macht den Großteil der Gruppe *Andere* aus, gefolgt von kryptogener Epilepsie, idiopathisch generalisierter Epilepsie und isoliert unprovokierten Anfällen.

3.1.3 Syndromatische Zuordnung

Die syndromatische Zuordnung war wie folgt: unter den unprovozierten Anfällen (n=596 [76,5%]) hatten 66% der Patienten eine fokale Epilepsie (n=395). Von einer unklassifizierten Epilepsie waren 19% der Patienten (n=110) und von einer generalisierten Epilepsie 6% der Patienten (n=34) betroffen. Bei 2% der Patienten (n=13) war ein isoliert unprovozierter Anfall und bei 7% Patienten (n=44) ein unklarer (erster) Anfall diagnostiziert worden.

3.1.3.1 Dauer und Beginn der Epilepsie

32% der Patienten (n=249) stellten sich mit einem erstmaligen epileptischen Anfall/Status epilepticus in der Rettungsstelle vor. Bei 3% der Patienten (n=25) lag keine Information vor, ob bereits in der Vergangenheit Anfälle aufgetreten waren. Von den restlichen 65% der Patienten (n=505) berichteten 14% von einem erstmaligen epileptischen Anfall in der Kindheit (0-13 Jahre), 7% in der Jugend (14-17 Jahre) und 18% im jungen Erwachsenenalter (18-30 Jahre). 41% dieser Patienten erlitten den ersten epileptischen Anfall im mittleren bis höheren Erwachsenenalter (>31 Jahre). Bei 20% der Patienten erfolgte keine Angabe in Bezug auf die Altersspanne beim ersten epileptischen Anfall.

Im Median trat bei Patienten mit einem Anfallsrezidiv der erste epileptische Anfall im Alter von 26 Jahren [IQR 17-49,5] auf (Angabe bei n=253). Die Latenz zum vorherigen epileptischen Anfall (Angabe bei n=263) betrug im Median 3 Monate [IQR 0,5-18].

3.1.3.2 Vorbestehende antikonvulsive Therapie

Zum Zeitpunkt des Rettungsstellenbesuches waren 41% der Patienten (n=318) antikonvulsiv behandelt, davon 68% (n=215) in Mono- und 32% (n=100) in Polytherapie. In der Monotherapie wurde Levetiracetam am häufigsten eingenommen (45%), gefolgt von Lamotrigin (18%), Valproat (16%) und Carbamazepin (11%). 40% der Patienten (n=212) mit einem Anfallsrezidiv waren ohne antikonvulsive Therapie.

3.1.4 Versorgung des epileptischen Anfalles

84% der Patienten (n=656) mit einem epileptischen Anfall/SE wurden in der RST von einem Neurologen behandelt. In 6% der Fälle (n=43) übernahmen die Neurochirurgen die Behandlung, davon war in 44% der Fälle eine zerebrale Neoplasie die Ursache des epileptischen Anfalles. 9% der Patienten (n=70) wurden von den Internisten betreut. In 60% erfolgte eine stationäre Behandlung nach Sichtung in der Rettungsstelle.

3.1.4.1 Diagnostik in der Rettungsstelle und im stationären Verlauf

Vitalparameter: Die Temperatur wurde bei 27% der Patienten (n=212) erfasst, von diesen war sie bei 4% der Patienten erhöht und lag bei $>38,5^{\circ}\text{C}$.

Laboruntersuchungen: Eine Blutentnahme erfolgte fast ausnahmslos (n=759 [97%]). Von den 20 Patienten ohne Blutentnahme hatten 85% ein Anfallsrezidiv und 15% einen erstmaligen epileptischen Anfall/SE. Ein Serumspiegel der antikonvulsiven Medikamente wurde bei 36% der Patienten mit vorbestehender antikonvulsiver Medikation bestimmt, in je 44% der Fälle lag der Spiegel unter der Norm oder im therapeutischen Fenster und in 12% der Fälle oberhalb der Norm. Eine Lumbalpunktion erfolgte bei 13% der Patienten (n=100), die in 12% eine erhöhte Leukozytenzahl ($\geq 5/\mu\text{l}$) und in 41% eine pathologische Eiweißerhöhung ($>450\text{ mg/l}$) aufwies.

Zerebrale Bildgebung: Insgesamt erhielten 73% der Patienten (n=568) eine zerebrale Bildgebung, 67% der Patienten (n=519) eine Computertomographie und 26% der Patienten (n=201) eine Magnetresonanztomographie. Eine doppelte Bildgebung mit CT und MRT erfolgte bei 152 Patienten. In 90% der Fälle wurde die kraniale Bildgebung innerhalb von 24 Stunden realisiert. Von der Ankunft in der Rettungsstelle bis zur Durchführung des CT vergingen im Median 112 Minuten [IQR 31-228] und bis zur Durchführung des MRT im Median 3.094 Minuten [IQR 1487-5256].

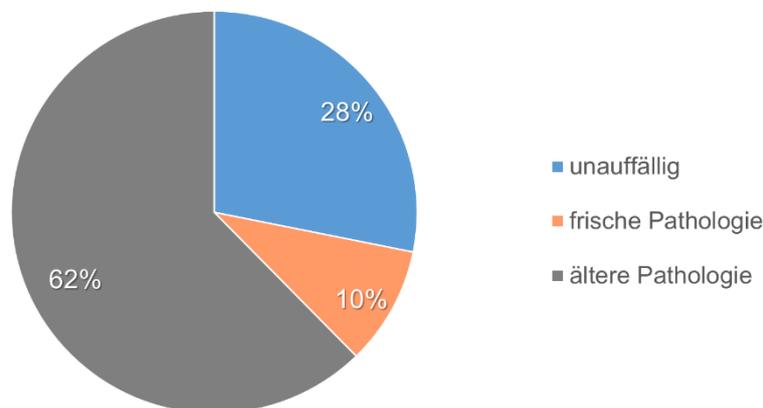


Abbildung 5: Befund der zerebralen Bildgebung

Anzahl der Patienten mit erfolgter Bildgebung n=568. In fast zwei Drittel der Fälle (n=354 [62%]) zeigte sich eine ältere intrakranielle Pathologie und in einem Zehntel der Fälle (n=54 [10%]) eine frische intrakranielle Pathologie. 160 Bildgebungen (28%) waren als unauffällig befundet worden.

EEG: Ein EEG wurde bei 35% der Patienten (n=274) veranlasst, davon bei 47% innerhalb der ersten 24 Stunden. Das EEG zeigte in 41% der Fälle einen regelrechten Befund, in 44% der Fälle

eine regionale oder generalisierte Verlangsamung und in 15% der Fälle epilepsietypische Potentiale. Bei Durchführung des EEG innerhalb der ersten 24 Stunden und nach 24 Stunden ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Vorliegens regionaler und/oder generalisierter Hirnfunktionsstörungen und epilepsietypischer Potentiale.

3.1.4.2 Therapie

Prähospitale Versorgung: 18% der Patienten (n=142) erhielten prähospital mindestens ein antikonvulsives Medikament. 129 Patienten wurde mindestens ein Benzodiazepin verabreicht; Lorazepam bei 62 Patienten, Midazolam bei 37 Patienten und Diazepam bei 34 Patienten. 4% der Patienten (n=30) wurden prähospital intubiert, in 2% der Fälle wurde die Gabe von Propofol dokumentiert.

In der Rettungsstelle: 41% der Patienten (n=316) erhielten ein antikonvulsives Medikament in der Rettungsstelle. Die häufigsten Gründe für die Applikation eines antikonvulsiven Medikamentes waren eine sekundäre Anfallsprophylaxe nach dem Index-Anfall (n=107 [34% bezogen auf n=316]), eine sekundäre Anfallsprophylaxe nach Anfallsrezidiv in der Rettungsstelle (n=81 [26%]) sowie ein Status epilepticus (n=49 [16%]), sei es ein persistierender oder ein in der Rettungsstelle neu aufgetretener. 6% der Patienten (n=20) erhielten eine Sedierung für die Intubation in der Rettungsstelle.

3.2 Status epilepticus im Vergleich zu epileptischen Anfällen

3.2.1 Unabhängig mit einem Status epilepticus assoziierte Variablen

Insgesamt waren vier unabhängige Variablen signifikant mit einem Status epilepticus (SE) assoziiert.

- 1) Ein höheres Lebensalter war signifikant mit einem Status epilepticus verbunden (OR 1,033). Die Wahrscheinlichkeit, einen Status epilepticus statt eines epileptischen Anfalles zu erleiden, stieg mit jedem höheren Lebensjahr nach der Formel $(1,033^{\text{Alter des Patienten} - \text{Alter des Vergleichspatienten}} - 1) \times 100$ an. Die Wahrscheinlichkeit eines SE war bei einem 60-Jährigen im Vergleich zu einem 59-Jährigen um 3% erhöht. Dementsprechend war die Wahrscheinlichkeit eines SE bei einem 60-Jährigen im Vergleich zu einem 50-Jährigen um 39% erhöht.
- 2) De-novo Status epilepticus waren häufiger als erstmalige epileptische Anfälle. So war bei 43% der Patienten der Status epilepticus ein Erstereignis, während nur 31% der Patienten mit einem epileptischen Anfall ein erstmaliges epileptisches Ereignis erlebten (OR 3,035).

- 3) Eine generalisiert tonisch-klonische Anfallssemiologie war im Vergleich zu einer einfach-/komplex-fokalen Anfallssemiologie signifikant seltener mit einem SE assoziiert (OR 0,202).
- 4) Eine vorbestehende antikonvulsive Therapie war unter den Patienten mit einem Status epilepticus signifikant häufiger.

Sowohl das Geschlecht als auch die ätiologische Anfallszuordnung waren keine unabhängige Prädiktoren für das Auftreten eines SE. Jedoch zeigte sich in der univariaten Analyse ein signifikant höherer Anteil an alten ZNS-Läsionen als Ätiologie im Vergleich zu einer akut-systemischen Ätiologie unter den Patienten mit einem SE als bei den Patienten mit einem epileptischen Anfall ($p=0,001$, Chi-Quadrat).

Tab. 1: Binäre logistische Regressionsanalyse: Status epilepticus als abhängige Variable

Variablen	Status epilepticus (n=84 [10,8%])	Epileptischer Anfall (n=695 [89,2%])	Binäre logistische Regression Exp (B) (95% CI)
Geschlecht			
Weiblich	37 (44%)	243 (35%)	1,000 Referenz
Männlich	47 (56%)	452 (65%)	Nicht signifikant
Alter in Jahren			
Median [IQR]	67,8 [50,6-77,7]	47,8 [32-62,9]	1,033 (1,018-1,048) p<0,001
Erstmaliges Ereignis			
Ja	36 (42,9%)	213 (30,6%)	3,035 (1,358-6,784) p=0,007
Nein	48 (57,1%)	482 (69,4%)	1,000 Referenz
Anfallssemiologie			
Fokal (EF+KF)	43 (51,2%)	71 (10,2%)	1,000 Referenz
GTK	41 (48,8%)	532 (76,5%)	0,202 (0,119-0,344) p<0,001
Unklare Semiologie	0	92 (13,2%)	0,000 (0,000-k.A.) $p=0,996$
Ätiologie			
Akut-systemisch ¹	9 (10,7%)	138 (19,9%)	Nicht signifikant
Akute ZNS-Läsion ²	4 (4,8%)	32 (4,6%)	Nicht signifikant
Vorbestehende ZNS-Läsion ³	60 (71,4%)	277 (39,9%)	1,000 Referenz
Anderere ⁴	11 (13,1%)	248 (35,7%)	Nicht signifikant
Vorbestehende antikonvulsive Medikation			
Ja	41 (48,8%)	277 (39,9%)	3,186 (1,447-7,012) p=0,004
Nein	43 (51,2%)	418 (60,1%)	1,000 Referenz

EF- einfach-fokal, KF- komplex-fokal, GTK- generalisiert tonisch-klonisch, ¹ akut-systemisch=metabolisch toxisch, ² akute ZNS-Läsion beinhaltet Hämorrhagie, Ischämie, Entzündung und Stromunfall, ³ vorbestehende ZNS-Läsion beinhaltet Hämorrhagie, Ischämie, Arachnoidalzyste, Glianarbe, kortikale Malformation, Phakomatose, postentzündlich, posthypoxisch, unklar, Gefäßmalformation, neurodegenerativ, Hippocampussklerose, Neoplasie, posttraumatisch, ⁴ Andere=ohne Nachweis einer akut-systemischen oder akuten/vorbestehenden ZNS-Läsion (kryptogene Epilepsie, idiopathische Epilepsie, kein EEG/MRT Diagnostik verfügbar, isoliert unprovokede Anfälle)

3.2.2 Weitere klinisch relevante Daten im Gruppenvergleich

Bei 16% der Patienten mit einem Status epilepticus (SE) lag eine akut-symptomatische Genese vor, während bei den restlichen 84% der Patienten der SE unprovziert war. Der Anteil einer akut-symptomatischen Genese bei den Patienten mit epileptischen Anfällen (EA) (n=170 [25%]) war tendenziell höher als bei den Patienten mit einem Status epilepticus (n=13 [16%]) und dementsprechend der Anteil der unprovzierten Anfälle niedriger (EA: n=525 [76%] vs. SE: n=71 [85%], $p=0,067$, Chi-Quadrat), jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen.

Die vier akuten ZNS-Läsionen der SE-Patienten waren alle durch einen hämorrhagischen Hirninfarkt bedingt. Die 32 akuten ZNS-Läsionen bei den EA-Patienten setzten sich zusammen aus hämorrhagischen Hirninfarkten (n=17), Ischämien (n=8) sowie einer posttraumatischen und anderen Läsionen (n=6).

92% der unprovzierten SE traten im Rahmen einer fokalen Epilepsie auf (n=65). Jeweils 4% der SE basierten auf einer unklassifizierten Epilepsie und einem unklaren (ersten) SE. Ein isoliert unprovzierter SE sowie ein SE im Zuge einer generalisierten Epilepsie gab es in der vorliegenden Kohorte nicht. Im Gegensatz zu den 92% der unprovzierten SE traten nur 63% der unprovzierten epileptischen Anfälle auf dem Boden einer fokalen Epilepsie auf (n=330; $p<0,001$, Chi-Quadrat). 20% der unprovzierten epileptischen Anfälle waren auf der Basis einer unklassifizierten und 7% auf der Basis einer generalisierten Epilepsie gewertet worden. Des Weiteren waren 3% der unprovzierten Anfälle als isoliert unprovzierte Anfälle und 8% als unklare (erste) Anfälle interpretiert worden (siehe Abbildung 6).

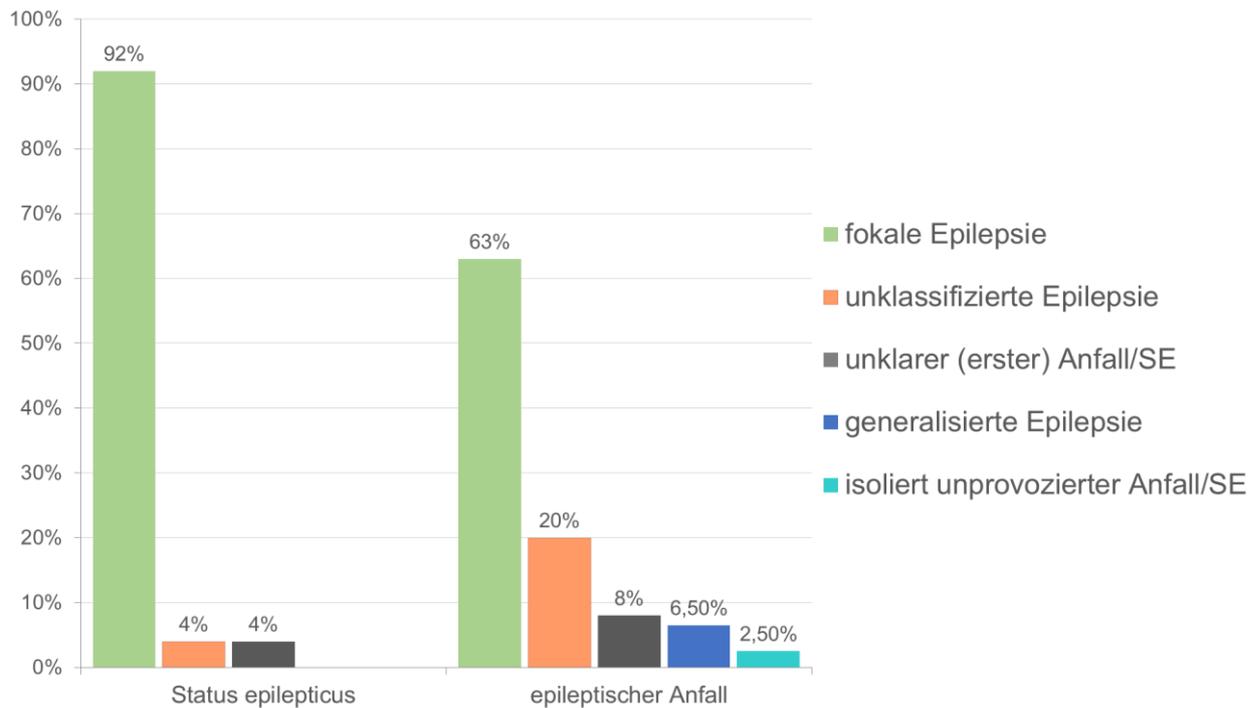


Abbildung 6: Syndromatische Zuordnung des unprovocierten Status epilepticus im Vergleich zu unprovocierten Anfällen

Anzahl der Patienten mit einem unprovocierten SE n=71, Patienten mit einem unprovocierten epileptischen Anfall n=525. Unprovocierte Status epilepticus lassen sich in 92% einer fokalen Epilepsie zuordnen und in je 4% einer unklassifizierten Epilepsie und einem unklarem (ersten) SE. Unprovocierte Anfälle lassen sich in 63% einer fokalen Epilepsie, in 7% einer generalisierten, in 20% einer unklassifizierten Epilepsie, in 3% einem unprovocierten ersten Anfall und in 8% einem unklaren (ersten) Anfall zuordnen.

3.2.3 Versorgung – prähospital und im Krankenhaus

3.2.3.1 Diagnostik

Eine kraniale Bildgebung erfolgte signifikant häufiger bei Patienten mit einem Status epilepticus (SE: n=74 [88%] vs. EA: n=494 [71%], $p=0,001$, Chi-Quadrat). Der Anteil der frühen Bildgebung innerhalb der ersten 24 Stunden lag bei beiden Gruppen über 90%. Bei erfolgter Bildgebung konnte eine ältere Pathologie mit einem signifikanten Unterschied bei 85% der Patienten mit einem SE und bei 59% der Patienten mit einem epileptischen Anfall ($p<0,001$, Chi-Quadrat) nachgewiesen werden. Eine frische Pathologie zeigte sich in beiden Gruppen in 10% der Fälle.

3.2.3.2 Allgemeine Versorgung und Therapie

Antikonvulsive Medikamente wurden prähospital bei einem Status epilepticus signifikant häufiger als nach einem epileptischen Anfall appliziert (SE: n=51 [61%] vs. EA: n=91 [13%], $p<0,001$, Chi-Quadrat). Von den 41 Patienten mit einem generalisierten Status epilepticus erhielten 78% ein antikonvulsives Medikament. Die Intubation erfolgte prähospital ebenfalls signifikant häufiger bei Patienten mit einem SE (SE: n=9 [11%] vs. EA: n=21 [3%], $p=0,001$, Chi-Quadrat).

Bei Eintreffen in der Rettungsstelle persistierte der Status epilepticus in 54% der Fälle (n=45). Nach einem epileptischen Anfall als Vorstellungsgrund in der Rettungsstelle erlitten 4 von 695 (1%) einen Status epilepticus in der Rettungsstelle. Drei von diesen vier Patienten (75%) hatten einen Alkoholentzug.

In der Rettungsstelle wurde ebenfalls bei einem SE signifikant häufiger eine antikonvulsive Therapie initiiert (SE: n=62 [74%] vs. EA: n=254 [37%], $p < 0,001$, Chi-Quadrat). 89% der SE Patienten wurden stationär aufgenommen, im Vergleich zu 56% der Patienten mit einem epileptischen Anfall ($p < 0,001$, Chi-Quadrat).

3.3 Akut-symptomatische Anfälle im Vergleich zu unprovzierten Anfällen

Für die weiteren Analysen werden die Patienten mit einem Status epilepticus nicht berücksichtigt. Die Kohorte besteht im Folgenden aus 695 Patienten mit epileptischen Anfällen als primärer Grund für die Vorstellung in der Rettungsstelle.

Insgesamt stellte sich ein Viertel dieser Patienten (n=170) nach einem akut-symptomatischen Anfall in der Rettungsstelle vor.

3.3.1 Unabhängig mit einem akut-symptomatischen Anfall assoziierte Variablen

Insgesamt waren drei klinische Variablen unabhängig mit einem akut-symptomatischen Anfall assoziiert.

- 1) Das männliche Geschlecht war ein unabhängiger Prädiktor für einen akut-symptomatischen Anfall (OR 3,245).
- 2) Im Vergleich zu fokalen epileptischen Anfällen waren generalisiert tonisch-klonische Anfälle (OR 3,497) oder eine unklare Anfallssemiologie (OR 3,709) signifikant häufiger bei akut-symptomatischen als bei unprovzierten epileptischen Anfällen.
- 3) Ein akut-symptomatischer Anfall war signifikant häufiger als ein unprovzierter Anfall ein erstmaliger epileptischer Anfall (OR 2,305).

Die Variable ätiologische Zuordnung floss nicht in die multivariate Analyse ein, da sie den Gruppenunterschied definiert. Das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines akut-symptomatischen im Vergleich zu einem unprovzierten Anfall.

Tab. 2: Binäre logistische Regressionsanalyse: akut-symptomatischer Anfall als abhängige Variable

Variablen	Akut-symptomatisch (n=170 [24,5%])	Unprovoziert (n=525 [75,5%])	Binäre logistische Regression Exp(B) (95% CI)
Geschlecht			
Weiblich	30 (17,6%)	213 (40,6%)	1,000 Referenz
Männlich	140 (82,4%)	312 (59,4%)	3,245 (2,093-5,030) p<0,001
Alter			
Median [IQR]	48,2 [39,5-58,5]	47,7 [29,5-64,9]	Nicht signifikant
Anfallssemiologie			
Fokal (EFA+KFA)	6 (3,5%)	65 (12,4%)	1,000 Referenz
GTKA	138 (81,2%)	394 (75,0%)	3,497 (1,462-8,362) p=0,005
Unklare Semiologie	26 (15,3%)	66 (12,6%)	3,709 (1,403-9,808) p=0,008
Erstmaliges Ereignis			
Ja	72 (42,4%)	141 (26,9%)	2,305 (1,398-2,961) p<0,001
Nein	98 (57,6%)	384 (73,1%)	1,000 Referenz
Ätiologie			Nicht inkludiert
Akut-systemisch ¹	138 (81,2%)	0	
Akute ZNS-Läsion ²	32 (18,8%)	0	
Vorbestehende ZNS-Läsion ³	0	277 (52,8%)	
Anderer ⁴	0	248 (47,2%)	

EF- einfach-fokal, KF- komplex-fokal, GTK- generalisiert tonisch-klonisch, ¹ akut-systemisch=metabolisch toxisch, ² akute ZNS-Läsion beinhaltet Hämorrhagie, Ischämie, akute Entzündung und Stromunfall, ³ vorbestehende ZNS-Läsion beinhaltet Hämorrhagie, Ischämie, Arachnoidalzyste, Glianarbe, kortikale Malformation, Phakomatose, postentzündlich, posthypoxisch, unklar, Gefäßmalformation, neurodegenerativ, Hippocampusklerose, Neoplasie, posttraumatisch, ⁴ Andere=ohne Nachweis einer akut-systemischen oder akuten/vorbestehenden ZNS-Läsion (kryptogene Epilepsie, idiopathische Epilepsie, kein EEG/MRT Diagnostik verfügbar, isoliert unprovozierte Anfälle)

3.3.2 Weitere klinisch relevante Daten im Gruppenvergleich

8% der Patienten mit akut-symptomatischen Anfällen (n=14) hatten anamnestisch einen sicheren fokalen Ursprung des epileptischen Anfalls. In 6 Fällen war ein einfach-fokaler epileptischer Anfall und in 8 Fällen eine fokale Einleitung mit anschließender sekundärer Generalisierung beschrieben worden. In der Gruppe der akut-symptomatischen Anfälle gab es keine komplex-fokalen Anfälle.

Im Gegensatz zu den akut-symptomatischen Anfällen war ein anamnestisch eindeutig fokaler Ursprung unter den unprovozierten Anfällen mit 27% (n=140, p<0,001, Chi-Quadrat) deutlich häufiger. Von den 140 Patienten mit einem unprovozierten Anfall und einem fokalen Ursprung hatten 20% der Patienten einen komplex-fokalen Anfall (n=28), 26% der Patienten einen einfach-fokalen Anfall (n=37) und 54% der Patienten (n=75) einen sekundär generalisiert tonisch-klonischen Anfall.

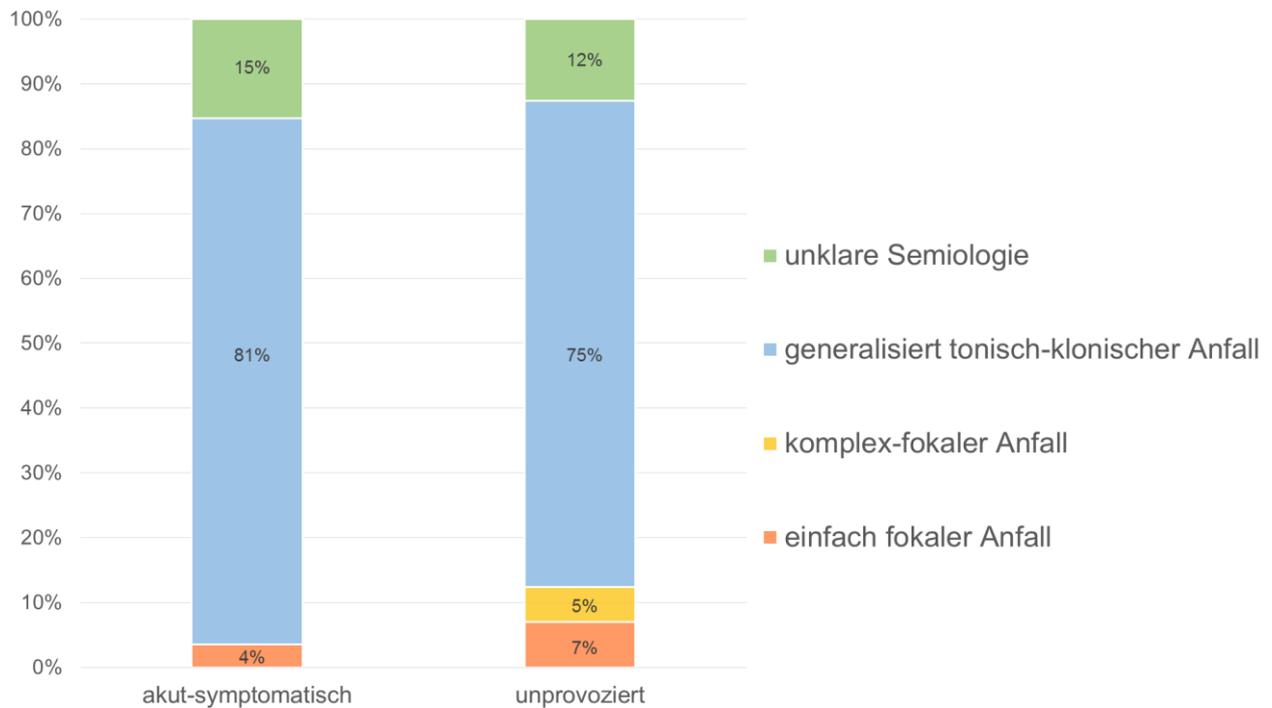


Abbildung 7: Vergleich der Anfallssemiologien akut-symptomatischer und unprovzierter Anfälle

Anzahl der Patienten mit akut-symptomatischen Anfällen n=170, Anzahl der Patienten mit unprovzierten Anfällen n=525. In beiden Gruppen war der generalisiert tonisch-klonische Anfall die häufigste Semiologie (akut-symptomatisch n=138 [81%], unprovziert n=394 [75%]), gefolgt von einer unklaren Semiologie (akut-symptomatisch n=26 [15%], unprovziert n=66 [13%]). Komplex-fokale Anfälle traten nur bei unprovzierten Anfällen auf (n=28 [5%]). Einfach-fokale Anfälle waren unter den akut-symptomatischen Anfällen die seltenste Anfallssemiologie (n=6 [4%]) und unter den unprovzierten mehr als die komplex-fokalen Anfälle (n=37 [7%]).

Von 170 akut-symptomatischen Anfällen basierten 81% (n=138) auf einer metabolisch-toxischen Genese. Darunter waren 91% (n=126) aufgrund eines Alkoholentzuges. Bei vier Patienten war eine Hyponatriämie (<115 mg/dl) als Auslöser dokumentiert worden. Eine Hypoglykämie (<36 mg/dl) als Ursache eines akut-symptomatischen Anfalles war in der Rettungsstelle nicht festgestellt worden, da die Hypoglykämie in den relevanten Fällen mutmaßlich bereits prähospital durch die Gabe einer Glukoseinfusion ausgeglichen worden war. Die restlichen 19% der akut-symptomatischen Anfälle (n=32) waren auf dem Boden einer akuten ZNS-Läsion aufgetreten, gut die Hälfte davon aufgrund einer frischen intrazerebralen Hämorrhagie (n=17 [53%]).

Von den insgesamt 525 unprovzierten epileptischen Anfällen wurden 13 als isoliert unprovziert (2,5%) und 41 als unklarer (erster) Anfall (8%) eingeordnet. Die weiteren 471 Anfälle konnten einer Epilepsie zugeordnet werden: 330 fokale Epilepsien (63%), 34 generalisierte Epilepsien (6,5%) und 107 unklassifizierte Epilepsien (20%).

Die ätiologische Zuordnung war wie folgt: insgesamt wiesen von den 525 Patienten mit unprovzierten Anfällen 54% der Patienten eine symptomatische (n=277), 9% eine kryptogene

(n=47) und 6% eine idiopathisch generalisierte Epilepsie (n=29) auf. Fünf Patienten sind an einem Lennox-Gastaut-Syndrom erkrankt, welches wir als symptomatisch generalisierte Epilepsie werteten. Bei den übrigen 31% der Patienten (n=159) konnte aufgrund einer fehlenden kranialen MRT-Bildgebung und/oder eines fehlenden EEG keine weitere ätiologische Zuordnung erfolgen.

3.3.3 Versorgung – prähospital und im Krankenhaus

3.3.3.1 Diagnostik

Eine kraniale Bildgebung in Form von CT und/oder MRT wurde signifikant häufiger nach akut-symptomatischen Anfällen (ASA) als nach unprovzierten Anfällen durchgeführt (ASA: n=141 [83%], UPA: n=353 [67%], $p<0,001$, Chi-Quadrat) Bei allen Patienten mit akut-symptomatischen Anfällen und kranialer Bildgebung war diese innerhalb der ersten 24 Stunden erfolgt.

Nicht alle frischen Pathologien wurden als Ursache für einen epileptischen Anfall gewertet, 32 von insgesamt 47 nachgewiesenen frischen Pathologien wurden im Rahmen eines akut-symptomatischen Anfalls, während die anderen 15 frischen Pathologien im Rahmen eines unprovzierten Anfalls, am ehesten als traumatische Folge des Anfalls gewertet wurden.

Weiterhin war ein unauffälliger Bildgebungsbefund bei akut-symptomatischen Anfällen mit 36% der Fälle tendenziell häufiger als bei unprovzierten epileptischen Anfällen mit 30% der Fälle (ASA: n=51 vs. UPA: n=105, $p=0,165$, Chi-Quadrat). Eine ältere Pathologie konnte in 40% der Fälle trotz einer akut-symptomatischen Genese des Anfalls nachgewiesen werden, sie war jedoch signifikant seltener als bei den unprovzierten epileptischen Anfällen mit 66% der Fälle (ASA: n=57 vs. UPA: n=234, $p<0,001$, Chi-Quadrat).

3.3.3.2 Allgemeine Versorgung und Therapie

Der Anteil der stationären Aufnahmen und der neurologischen Sichtung in der Rettungsstelle unterschied sich in den beiden Gruppen nicht signifikant (stationäre Aufnahme: $p=0,579$; neurologische Sichtung: $p=0,096$, Chi-Quadrat).

Bezüglich der prähospitalen Versorgung zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Intubationsrate. 7% der 170 Patienten mit akut-symptomatischen Anfällen (n=12) und 2% der 525 Patienten mit unprovzierten Anfällen (n=9) wurden intubiert ($p<0,001$, Chi-Quadrat).

In der Rettungsstelle wurden signifikant häufiger antikonvulsive Medikamente nach einem akut-symptomatischen Anfall als nach einem unprovzierten Anfall gegeben (ASA: n=95 [56%], UPA: n=159 [30%], $p<0,001$, Chi-Quadrat). Der führende Grund für die Gabe eines antikonvulsiven Medikaments in der Rettungsstelle bei den akut-symptomatischen Anfällen war eine sekundäre

Anfallsprophylaxe (n=42 [44%, bezogen auf ASA n=95]). Ein Anfallsrezidiv in der Rettungsstelle trat in beiden Gruppen bei gut einem Zehntel auf (ASA: n=23 [14%], UPA: n=56 [11%]). In der multivariaten Analyse war keine der Variablen wie Alter, Geschlecht, erster Anfall, Anfallssemiologie, Alkoholentzug sowie prähospitaler Gabe von AED unabhängig mit einem frühen Anfallsrezidiv in der Rettungsstelle assoziiert. Die ätiologische Zuordnung zur Gruppe *Andere* war jedoch signifikant seltener bei den Patienten mit einem Anfallsrezidiv (OR 0,538 [0,301-0,963], p=0,037). Eine akut-systemische oder eine akute ZNS-Läsion waren nicht signifikant mit einem Anfallsrezidiv assoziiert. Wie in der prähospitalen Versorgung, wurden die Patienten mit akut-symptomatischen Anfällen auch in der Rettungsstelle signifikant häufiger intubiert (ASA: n=7 [4%] vs. UPA: n=8 [2%], p=0,043, Chi-Quadrat).

3.4 Erstmaliger epileptischer Anfall im Vergleich zu rezidivierenden epileptischen Anfällen

Das folgende Kapitel bezieht sich ebenfalls auf eine Kohorte von 695 Patienten (siehe Kapitel 3.3). 31% der Patienten (n=213) kamen aufgrund eines erstmaligen epileptischen Anfalles (EEA) in die Rettungsstelle.

3.4.1 Unabhängig mit einem erstmaligen epileptischen Anfall assoziierte Variablen

Insgesamt gab es drei unabhängig mit einem erstmaligen epileptischen Anfall assoziierte Faktoren.

1. Mit höherem Lebensalter stieg die Wahrscheinlichkeit, dass die Vorstellung in der Rettungsstelle wegen eines erstmaligen epileptischen Anfalls im Vergleich zu einem Anfallsrezidiv erfolgte. Sie erhöhte sich mit jedem höheren Lebensjahr gemäß der Formel $(1,025^{\text{Alter des Patienten} - \text{Alter des Vergleichspatienten} - 1}) \times 100$. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein epileptischer Anfall ein Erstereignis war, war bei einem 50-Jährigen im Vergleich zu einem 49-Jährigen um 3% erhöht, analog war die Wahrscheinlichkeit eines erstmaligen epileptischen Anfalls bei einem 40-Jährigen im Vergleich zu einem 30-Jährigen um 28% höher und bei einem 40-Jährigen im Vergleich zu einem 60-Jährigen um 40% niedriger.
2. Ein generalisiert tonisch-klonischer Anfall war im Vergleich zu einem fokalen epileptischen Anfall (EFA und KFA) unter den erstmaligen epileptischen Anfällen die signifikant häufigere Semiologie. Der GTKA war bei einem erstmaligen epileptischen Anfall fast zehn Mal und bei rezidivierenden epileptischen Anfällen nur sieben Mal so häufig wie ein fokaler Anfall. Eine anamnestisch unklare Anfallssemiologie trat im

Vergleich zu fokalen Anfällen signifikant häufiger bei einem erstmaligen epileptischen Anfall als bei rezidivierenden epileptischen Anfällen auf.

3. Eine akute ZNS-Läsion als Anfallsätiologie war signifikant häufiger unter den erstmaligen Anfällen.

Das Geschlecht stellte sich nicht als unabhängige Variable für einen erstmaligen epileptischen Anfall dar.

Tab. 3: Binäre logistische Regressionsanalyse: erstmaliger epileptischer Anfall als abhängige Variable

Variablen	Erstmaliger epileptischer Anfall (n=213 [31%])	Anfallsrezidiv (n=482 [69%])	Binäre logistische Regression Exp(B) (95% CI)
Geschlecht			
Weiblich	76 (35,7%)	167 (34,6%)	1,000 Referenz
Männlich	137 (64,3%)	315 (65,4%)	Nicht signifikant
Alter			
Median [IQR]	54,8 [40,9-71,4]	45 [29,5-58,5]	1,025 (1,015-1,036) p<0,001
Anfallssemiologie			
Fokal (EFA+KFA)	16 (7,5%)	55 (11,4%)	1,000 Referenz
GTKA	159 (74,6%)	373 (77,4%)	2,426 (1,245-4,726) p=0,009
Unklare Semiologie	38 (17,8%)	54 (11,2%)	3,166 (1,476-6,791) p=0,003
Ätiologie			
Akut-systemisch ¹	45 (21,1%)	93 (19,3%)	1,154 (0,723-1,844) p=0,548
Akute ZNS-Läsion ²	27 (12,7%)	5 (1%)	11,576 (4,178-32,072) p<0,001
Vorbestehende ZNS-Läsion ³	89 (41,8%)	188 (39%)	1,000 Referenz
Anderere ⁴	52 (24,4%)	196 (40,7%)	0,771 (0,494-1,203) p=0,252

EF- einfach-fokal, KF- komplex-fokal, GTK- generalisiert tonisch-klonisch, ¹ akut-systemisch=metabolisch toxisch, ² akute ZNS-Läsion beinhaltet Hämorrhagie, Ischämie, Entzündung und Stromunfall, ³ vorbestehende ZNS-Läsion beinhaltet Hämorrhagie, Ischämie, Arachnoidalzyste, Glianarbe, kortikale Malformation, Phakomatose, postentzündlich, posthypoxisch, unklar, Gefäßmalformation, neurodegenerativ, Hippocampussklerose, Neoplasie, posttraumatisch, ⁴ Andere=ohne Nachweis einer akut-systemischen oder akuten/vorbestehenden ZNS-Läsion (kryptogene Epilepsie, idiopathische Epilepsie, kein EEG/MRT Diagnostik verfügbar, isoliert unprovozierte Anfälle)

3.4.2 Weitere klinische relevante Daten im Gruppenvergleich

In der univariaten Analyse zeigte sich, dass unter den erstmaligen epileptischen Anfällen im Vergleich zu den rezidivierenden Anfällen akut-symptomatische Anfälle häufiger auftraten (EEA: n=72 [34%] vs. REA: n=98 [20%], p<0,001, Chi-Quadrat). Die zugrunde liegenden Ätiologien der akut-symptomatischen Anfälle waren in den Gruppen unterschiedlich verteilt: Von 98 akut-symptomatischen Anfällen in der Gruppe der rezidivierenden Anfälle lag in 95% der Fälle und von 72 in der Gruppe der erstmaligen epileptischen Anfälle in 62,5% der Fälle eine akut-systemische Genese zugrunde (p<0,001, Chi-Quadrat). Demnach waren die akuten ZNS-Läsionen

(v.a. Hämorrhagien) als Ätiologie bei der Gruppe der erstmaligen epileptischen Anfälle signifikant häufiger (EEA: n=27 [38%] vs. REA: n=5 [5%], $p<0,001$, Chi-Quadrat).

Bei den ersten unprovokierten epileptischen Anfällen wurde in 66% der Fälle eine fokale Epilepsie (n=93) diagnostiziert. In einem Fall konnte eine unklassifizierte Epilepsie diagnostiziert werden, da ein zweiter unprovokierter epileptischer Anfall im stationären Verlauf auftrat. Demzufolge konnte bei zwei Dritteln der Patienten mit einem ersten unprovokierten Anfall die Diagnose einer Epilepsie gestellt werden.

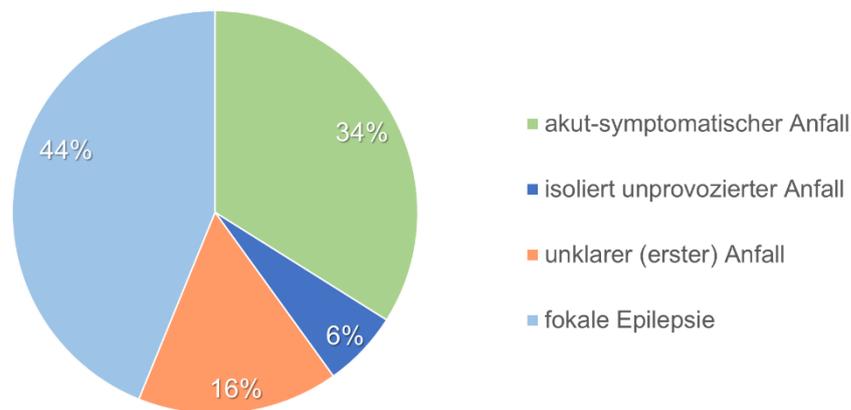


Abbildung 8: Anfallszuordnung der erstmaligen epileptischen Anfälle

Anzahl der Patienten mit einem erstmaligem epileptischen Anfall n=213. In 44% der Fälle konnte bereits nach einem Anfall die Diagnose einer fokalen Epilepsie gestellt werden. 34% waren akut-symptomatischer Genese. In 16% war es ein unklarer (erster) Anfall und in 6% ein isoliert unprovokierter Anfall. Aus Übersichtsgründen fehlt ein Patient mit der Diagnose einer unklassifizierten Epilepsie.

3.4.3 Versorgung – prähospital und im Krankenhaus

3.4.3.1 Diagnostik

Sowohl die kraniale Bildgebung als auch das EEG wurden nach einem erstmaligen epileptischen Anfall signifikant häufiger durchgeführt. 95% der Patienten (n=202) erhielten nach einem erstmaligen Anfall eine kraniale Bildgebung, davon 93% ein CT, 41% ein MRT und 35% eine doppelte Bildgebung. Patienten mit rezidivierenden Anfällen hatten signifikant seltener eine Bildgebung bekommen (EEA: n=202 [95%] vs. REA: n=292 [61%], $p<0,001$, Chi-Quadrat).

Analog der ätiologischen Anfallszuordnung wiesen 16% der 213 Patienten mit erstmaligen Anfällen (n=33) in der Bildgebung eine frische Pathologie auf, wohingegen dies nur bei 3% der 482 Patienten mit rezidivierenden epileptischen Anfällen (n=14) der Fall war ($p<0,001$, Chi-Quadrat).

Ein EEG wurde in 43% (n=92) nach einem erstmaligen im Vergleich zu 28% (n=134) nach rezidivierendem epileptischen Anfall veranlasst ($p < 0,001$, Chi-Quadrat). Nach keinem erstmaligen epileptischen Anfall konnten generalisierte epilepsietypische Potentiale nachgewiesen werden. Darüber hinaus unterschied sich der EEG Befund nicht. Liquor wurde häufiger nach einem erstmaligen epileptischen Anfall untersucht (EEA: n=43 [20%] vs. REA: n=41 [8,5%], $p < 0,001$, Chi-Quadrat).

3.4.3.2 Allgemeine Versorgung und Therapie

Die stationäre Aufnahme erfolgte nach einem ersten epileptischen Anfall mit 82% der Fälle signifikant häufiger als nach einem Anfallsrezidiv mit 45% der Fälle (EEA: n=174 vs. REA: n=218, $p < 0,001$, Chi-Quadrat). Eine neurologische Sichtung war in beiden Gruppen in über 80% gewährleistet.

Vor allem im prähospitalen Bereich wurde bei den Patienten mit einem erstmaligen Anfall häufiger therapeutisch interveniert. In prozentual doppelt so vielen Fällen wurde ein antikonvulsives Medikament vor Erreichen der Rettungsstelle appliziert (EEA: n=43 [20%] vs. REA: n=48 [10%], $p < 0,001$, Chi-Quadrat). 8% der Patienten mit einem erstmaligen Anfall wurden prähospital intubiert, bei Patienten mit rezidivierenden epileptischen Anfällen waren dies 1% ($p < 0,001$, Chi-Quadrat). Der Anteil von Patienten, denen in der Rettungsstelle ein AED gegeben wurde, unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant.

3.5 Biomarker Kreatinkinase und Laktat

3.5.1 Kreatinkinase in Abhängigkeit zur Anfallssemiologie

In den folgenden Abschnitten werden zwei Gruppen unterschiedlicher Anfallssemiologie miteinander verglichen: die Gruppe der Patienten mit GTKA und die Gruppe der Patienten mit einem einfach- oder komplex-fokalen Anfall (EFA+KFA). Hinsichtlich des Geschlechtes unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant (GTKA: männlich n=352 [66%] und EFA+KFA: männlich n=41 [58%], $p = 0,162$, Chi-Quadrat). Daher konnten Männer und Frauen in den jeweiligen Gruppen zusammengeschlossen werden. Die Patienten mit einem fokalen Anfall waren jedoch signifikant älter (GTKA: medianes 46 Jahre [30-59 IQR] vs. EFA+KFA: medianes Alter 61 Jahre [45-72 IQR]). Insgesamt wurde die Kreatinkinase (CK) in 89% nach einem generalisiert tonisch-klonischen und in 83% nach einem fokalen Anfall bestimmt. Der CK-Wert und der Anteil einer pathologischen CK waren nach einem GTKA im Vergleich zu einem fokalen Anfall signifikant höher (siehe Tabelle 4).

Tab. 4: CK-Wert und Anteil der Patienten mit pathologisch erhöhter CK in Abhängigkeit zur Anfallssemiologie – unabhängig vom Zeitpunkt der Bestimmung

Laborwert Bestimmt bei	GTKA n=474 (89%)	EFA+KFA n=59 (83%)	Univariate Analyse
CK in U/L			
Median [IQR]	143 [92-252,25]	90 [56-123]	p<0,001^b
CK pathologisch¹			
Ja	200 (42,2%)	10 (16,9%)	p<0,001^a
Nein	274 (57,8%)	49 (83,1%)	

CK- Kreatinkinase, GTKA- generalisiert tonisch-klonischer Anfall, EFA- einfach-fokaler Anfall, KFA- komplex-fokaler Anfall,
¹ CK pathologisch ≥ 167 U/l, ^a Chi-Quadrat nach Pearson, ^b Mann-Whitney-U-Test

3.5.2 Kreatinkinase in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung

Tab. 5: CK-Wert in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung

Laborwert Bestimmt bei	GTKA n=474 (89%)	EFA+KFA n=59 (83%)	Univariate Analyse
CK in U/L			
<3 h			
Bestimmt bei n=	401 (85%)	46 (78%)	
Median [IQR]	139 [92-242,5]	92 [57,5-120,75]	p<0,001^b
≥ 3 h			
Bestimmt bei n=	73 (15%)	13 (22%)	
Median [IQR]	171 [93,5-331,5]	79 [46,5-158]	p=0,009^b

CK- Kreatinkinase, GTKA- generalisiert tonisch-klonischer Anfall, EFA- einfach-fokaler Anfall, KFA- komplex-fokaler Anfall,
^b Mann-Whitney-U-Test

Der Zeitpunkt der ersten CK-Bestimmung wurde wie folgt eingeteilt: Blutentnahme mit Latenz zum epileptischen Anfall <3 h und ≥ 3 h. In beiden Gruppen wurde die CK in circa 80% der Fälle innerhalb der ersten 3 Stunden nach dem epileptischen Anfall bestimmt.

Weder innerhalb der Gruppe der GTKA noch innerhalb der Gruppe der EFA/KFA unterschieden sich der CK-Wert im Median in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung signifikant (GTKA: p=0,137, EFA+KFA: p=0,819, Chi-Quadrat). Der CK-Wert war nach einem GTKA sowohl bei einer Latenz <3 h als auch ≥ 3 h signifikant höher als nach einem fokalen Anfall (siehe Tabelle 5 und Abbildungen 9 und 10).

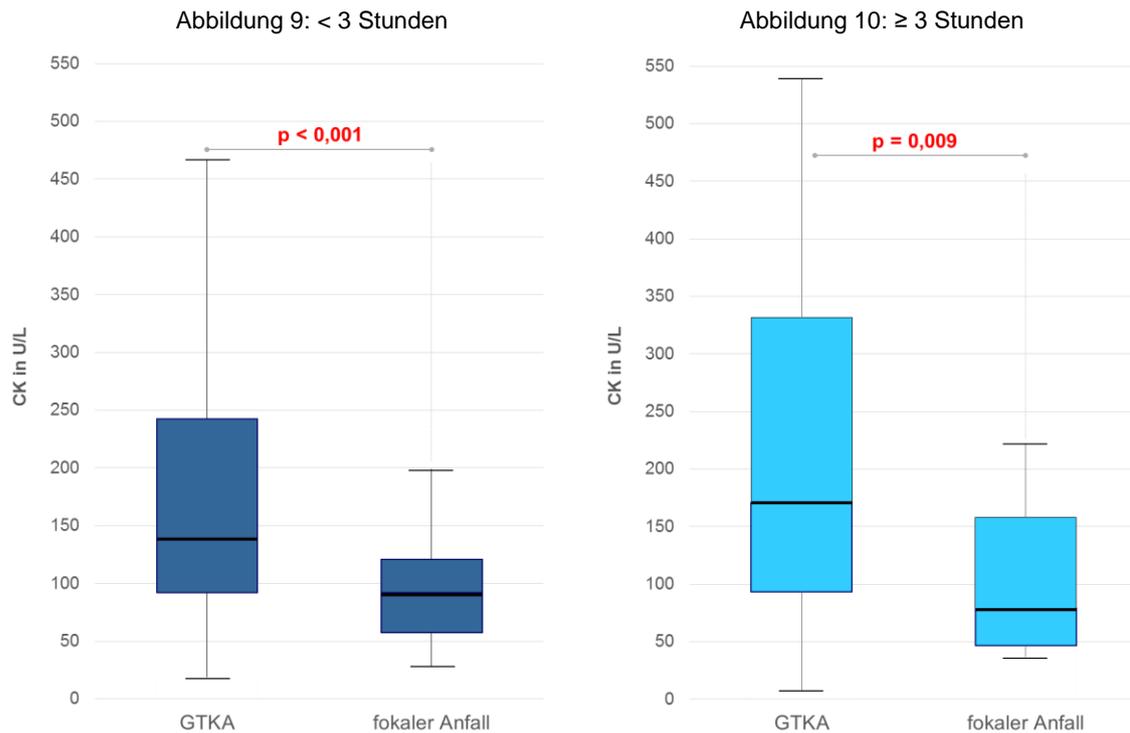


Abbildung 9: Kreatinkinase bei Bestimmung innerhalb der ersten 3 Stunden nach einem GTKA und einem fokalen Anfall

Boxplot zur graphischen Darstellung der Kreatinkinase. Angabe der CK in U/L. Bei einer Latenz zum Anfall von weniger als 3 Stunden ist der CK-Wert nach einem GTKA signifikant höher als nach einem fokalen Anfall.

Abbildung 10: Kreatinkinase bei Bestimmung mindestens 3 Stunden nach einem GTKA und einem fokalen Anfall

Boxplot zur graphischen Darstellung der Kreatinkinase. Angabe der CK in U/L. Bei einer Latenz von mindestens 3 Stunden zum epileptischen Anfall ist der CK-Wert nach einem GTKA signifikant höher als nach einem fokalen Anfall.

Der Anteil der Patienten mit einer pathologisch erhöhten CK unterschied sich weder innerhalb der Gruppe der GTKA noch innerhalb der Gruppe der EFA/KFA in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung signifikant (Abbildung 11).

Bei Bestimmung der CK innerhalb der ersten 3 Stunden war der Anteil der pathologischen CK nach einem GTKA signifikant höher (pathologische CK nach GTKA <3 h: 41% vs. pathologische CK nach einem fokalen Anfall <3 h: 15%, $p=0,001$, Chi-Quadrat), nach 3 Stunden war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen knapp nicht mehr signifikant ($p=0,066$, Chi-Quadrat, siehe Abbildung 11).

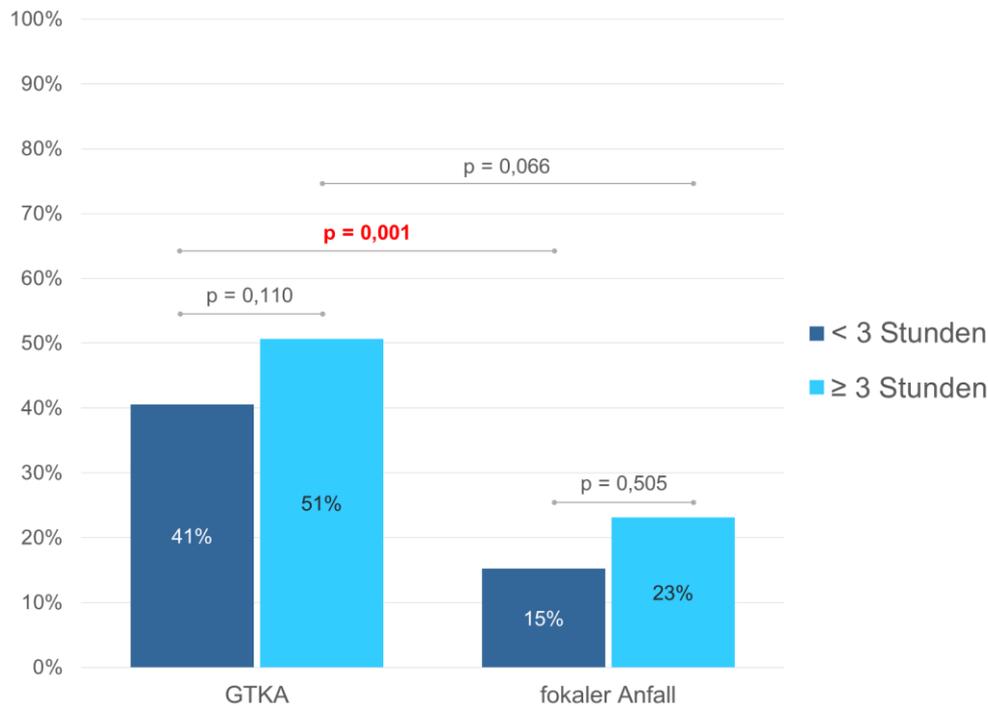


Abbildung 11: Anteil der Patienten mit einer pathologisch erhöhten Kreatinkinase in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung

Pathologisch erhöhte CK ≥ 167 U/L. Anzahl der Patienten mit einem GTKA $n=532$, Anzahl der Patienten mit einem fokalen Anfall $n=71$. Der Anteil der Patienten mit einer pathologisch erhöhten CK bei Bestimmung innerhalb der ersten 3 Stunden und mindestens 3 Stunden nach dem Anfall unterscheidet sich innerhalb der jeweiligen Gruppen (GTKA und fokaler Anfall) nicht. Der Anteil der pathologischen CK bei einer Latenz < 3 h war signifikant höher nach einem GTKA. Bei Bestimmung nach mindestens 3 Stunden entging die Differenz knapp der Signifikanz.

3.5.3 Kreatinkinase im Verlauf

Die Verlaufsbestimmung der Kreatinkinase erfolgte nach einem GTKA in etwa 40% der Fälle und nach EFA/KFA in 15% der Fälle. Der Zeitpunkt der CK-Verlaufsbestimmung wurde wie folgt eingeteilt: Blutentnahme mit einer Latenz zum epileptischen Anfall < 12 h und ≥ 12 h. Die zweite CK wurde im Median 19 Stunden nach einem GTKA und 30 Stunden nach einem fokalen Anfall bestimmt.

Aufgrund der geringen Fallzahl der 2. CK nach fokalen Anfällen ($n=9$) sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Bei Bestimmung der 2. CK innerhalb von 12 Stunden nach einem fokalen Anfall ($n=2$) werden die Zahlen in der Tabelle ohne univariate Analysen aufgeführt (siehe Tabelle 6).

Ein CK Anstieg um mindestens 50% des Ausgangswertes wurde in 11% der Fälle nach einem fokalen Anfall und in 42% der Fälle nach einem GTKA nachgewiesen, der Unterschied war nicht signifikant (siehe Tabelle 6). Innerhalb der Gruppe der GTKA und innerhalb der Gruppe der EFA/KFA unterschieden sich der 2.CK-Wert und der Anteil der Patienten mit einer pathologisch erhöhten 2.CK nicht (siehe Tabelle 6).

Tab. 6: CK-Verlaufskontrolle

Laborwert Bestimmt bei	GTKA n=184 (35%)	EFA+KFA n=9 (13%)	Univariate Analyse
2. CK in U/L			
Median [IQR]	262 [131-557,75]	99 [55,5-378]	p=0,078 ^b
2. CK in U/L nach Zeitpunkt der Bestimmung			
<12 h			
Bestimmt bei n=	45 (24%)	2 (22%)	
Median [IQR]	220 [125-413,5]	78 und 1548*	**
≥12 h			
Bestimmt bei n=	139 (76%)	7 (78%)	
Median [IQR]	277 [131-593]	99 [54-253]	p=0,023^b
2. CK pathologisch¹ nach Zeitpunkt der Bestimmung			
<12 h			
Ja	31 (68,9%)	1 (50%)	**
Nein	14 (31,1%)	1 (50%)	
≥12 h			
Ja	96 (69,1%)	2 (28,6%)	p=0,026^a
Nein	43 (30,9%)	5 (71,4%)	
CK Anstieg von mindestens 50%			
Ja	78 (42,4%)	1 (11,1%)	p=0,062 ^a
Nein	106 (57,6%)	8 (88,9%)	

CK- Kreatinkinase, GTKA- generalisiert tonisch-klonischer Anfall, EFA- einfach-fokaler Anfall, KFA- komplex-fokaler Anfall, ¹ CK pathologisch ≥ 167 U/l, ^a Chi-Quadrat nach Pearson, ^b Mann-Whitney-U-Test, * Angabe der beiden Mediane, ** Statistik aufgrund geringer Fallzahl nicht durchgeführt.

3.5.4 Laktat in Abhängigkeit von der Anfallssemiologie

Sowohl nach einem GTKA als auch nach einem EFA/KFA wurde das Laktat analog zu der Kreatinkinase in >80% der Fälle bestimmt. Der Laktat-Wert war nach einem GTKA im Vergleich zu einem EFA/KFA signifikant höher (siehe Tabelle 7). Der Anteil der Patienten mit einem pathologischen Laktat-Wert war ebenfalls nach einem GTKA signifikant höher (siehe Tabelle 7).

Tab. 7: Laktat-Wert und Anteil der Patienten mit einem pathologisch erhöhten Laktat in Abhängigkeit zur Anfallssemiotologie

Laborwert Bestimmt bei	GTKA n=455 (86%)	EFA+KFA n=58 (82%)	Univariate Analyse
Laktat in mg/dl			
Median [IQR]	35 [18-64]	15,5 [11-20]	p<0,001^b
Laktat pathologisch¹			
Ja	319 (70,1%)	11 (19%)	
Nein	136 (29,9%)	47 (81%)	p<0,001^a

GTKA- generalisiert tonisch-klonischer Anfall, EFA- einfach-fokaler Anfall, KFA- komplex-fokaler Anfall, ¹ Laktat pathologisch ≥ 20 mg/dl in der BGA, ^a Chi-Quadrat nach Pearson, ^b Mann-Whitney-U-Test

3.5.5 Laktat in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung

Im zweiten Schritt wurde der Zeitpunkt der Bestimmung des Laktats analog zur CK eingeteilt in eine Latenz zum epileptischen Anfall < 3 h und ≥ 3 h. Innerhalb der Gruppe der GTKA war der Median des Laktats bei Bestimmung innerhalb der ersten 3 Stunden signifikant höher als bei Bestimmung nach 3 Stunden ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U), d.h. dass das Laktat nach einem GTKA nur innerhalb der ersten 3 Stunden erhöht ist. Innerhalb der Gruppe der fokalen Anfälle unterschied sich der Median in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung nicht (siehe Tabelle 8). Der Laktat-Wert war bei Bestimmung innerhalb von 3 Stunden nach einem GTKA signifikant höher als nach einem fokalen Anfall. Bei Bestimmung nach mindestens 3 Stunden zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Tab. 8: Laktat-Wert in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung

Laborwert Bestimmt bei	GTKA n=455 (86%)	EFA+KFA n=58 (82%)	Univariate Analyse
Laktat in mg/dl			
<3 h			
Bestimmt bei n=	383 (84%)	45 (78%)	
Median [IQR]	41 [22-68]	16 [12-20]	p<0,001^b
≥ 3 h			
Bestimmt bei n=	72 (16%)	13 (22%)	
Median [IQR]	17 [10-22,5]	15 [10-18,5]	p=0,379 ^b

GTKA- generalisiert tonisch-klonischer Anfall, EFA- einfach-fokaler Anfall, KFA- komplex-fokaler Anfall, ¹ Laktat pathologisch ≥ 20 mg/dl in der BGA, ^a Chi-Quadrat nach Pearson, ^b Mann-Whitney-U-Test

Der Anteil des pathologischen Laktats nach einem GTKA war bei Bestimmung innerhalb der ersten 3 Stunden signifikant höher als bei Bestimmung mindestens 3 Stunden nach dem Anfall

(siehe Abbildung 12). Nach einem GTKA war der Anteil des pathologischen Laktats bei Bestimmung innerhalb der ersten 3 Stunden signifikant höher als nach einem fokalen Anfall, bei einer Latenz von mindestens 3 Stunden bestand kein signifikanter Unterschied mehr (siehe Abbildung 12).

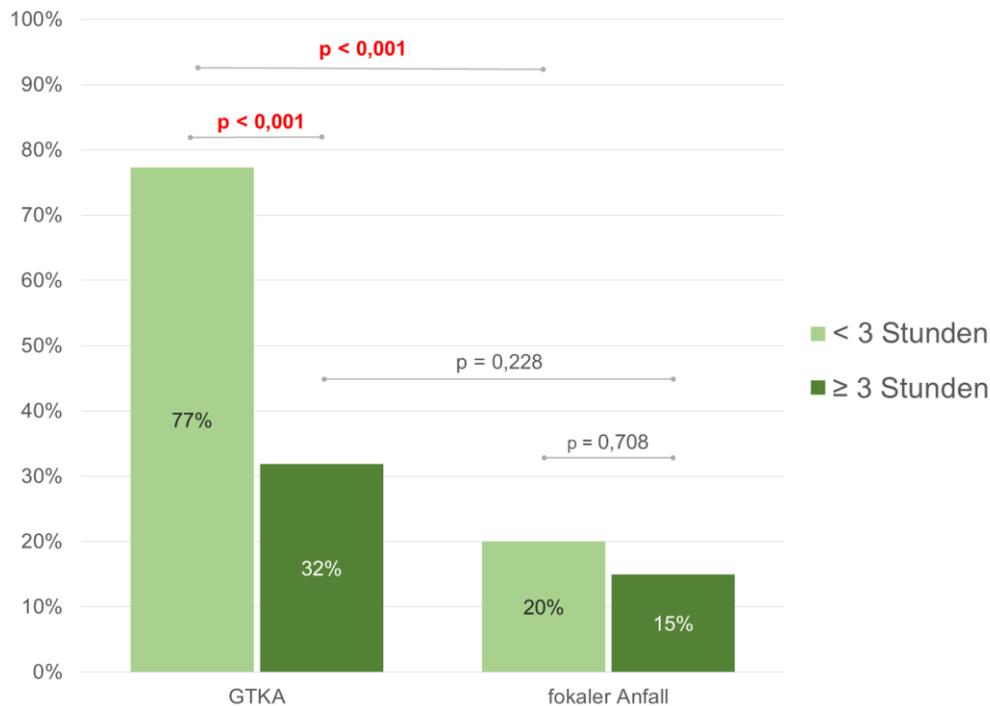


Abbildung 12: Anteil der Patienten mit einem pathologisch erhöhten Laktat in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung nach einem GTKA und einem fokalen Anfall

Pathologisch erhöhtes Laktat ab ≥ 20 mg/dl. Anzahl der Patienten mit einem GTKA $n=532$, Anzahl der Patienten mit einem fokalen Anfall $n=71$. Nach einem GTKA unterschied sich der Anteil eines pathologisch erhöhten Laktats signifikant bei Bestimmung innerhalb und mindestens 3 Stunden nach dem Anfall. Nach einem fokalen Anfall zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

3.5.6 Sensitivität und Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert der CK und des Laktats in der Detektion eines GTKA

Die Sensitivität einer pathologisch erhöhten CK in der ersten Blutentnahme in der Detektion eines GTKA – Bestimmung im Median nach 75 Minuten – lag bei 42% und die Spezifität bei 83%. Bei Bestimmung der CK mit einer Latenz zum Anfall < 3 Stunden betrug die Sensitivität 41%, die Spezifität 85%. Mit einer Latenz zum Anfall von ≥ 3 Stunden erhöhte sich die Sensitivität auf 51%, während die Spezifität auf 77% abfiel. Nach 12 Stunden – durch Bestimmung einer CK im Verlauf – lag die Sensitivität bei 69% und die Spezifität bei 71%.

Die Sensitivität eines erhöhten Laktats in der Erkennung eines GTKA lag bei 70%, die Spezifität bei 81%. Bei Bestimmung < 3 Stunden lag die Sensitivität eines erhöhten Laktats für einen GTKA

bei 77% und die Spezifität bei 68%. Die Sensitivität des Laktats fiel bei Bestimmung ≥ 3 Stunden nach dem epileptischen Anfall auf 20% ab, die Spezifität stieg auf 95%.

Für eine pathologische CK lag der positive prädiktive Wert bei 95%, der negative prädiktive Wert bei 15%. Der positive prädiktive Wert für ein pathologisches Laktat betrug 97%, der negative prädiktive Wert 26%.

4. Diskussion

4.1 Hauptergebnisse der aktuellen Studie

1. Im Jahr 2014 stellten sich insgesamt 779 erwachsene Patienten nach einem epileptischen Anfall/Status epilepticus in der Rettungsstelle der Charité an den Campi Mitte und Virchow-Klinikum vor. Knapp zwei Drittel der Patienten waren Männer, im Median betrug das Alter aller Patienten bei Vorstellung 50 Jahre. Gut ein Zehntel der Patienten hatte einen Status epilepticus. Von den 695 Patienten mit einem epileptischen Anfall (exklusive SE) hatten gut zwei Drittel einen generalisiert tonisch-klonischen Anfall und ein Zehntel einen fokalen Anfall. Fast ein Drittel der Patienten hatte einen erstmaligen epileptischen Anfall. Zwei Fünftel aller Patienten nahmen vor dem Rettungsstellenbesuch eine dauerhafte antikonvulsive Medikation ein.

Eine Blutentnahme erfolgte in 97% der Fälle. Eine zerebrale Bildgebung wurde bei knapp drei Viertel der Patienten durchgeführt, davon in 90% der Fälle innerhalb der ersten 24 Stunden. In knapp zwei Drittel zeigte sich eine ältere intrakranielle Pathologie.

Ein EEG wurde bei gut einem Drittel der Patienten veranlasst, in 15% der Fälle konnten epilepsietypische Potentiale nachgewiesen werden. Prähospital wurde in fast einem Fünftel der Fälle und in der Rettungsstelle in zwei Fünftel der Fälle ein antikonvulsives Medikament gegeben. In 60% der Fälle erfolgte eine stationäre Aufnahme nach Behandlung in der Rettungsstelle.

2. Unabhängig mit einem Status epilepticus im Vergleich zu einem epileptischen Anfall assoziierte Faktoren umfassten ein höheres Lebensalter, ein epileptisches Erstereignis, das seltenere Auftreten von generalisiert tonisch-klonischen SE und eine vorbestehende antikonvulsive Medikation. Ätiologisch basierte der Status epilepticus signifikant häufiger auf einer vorbestehenden ZNS-Läsion als der epileptische Anfall. Bei einem SE sind diagnostische Schritte wie zerebrale Bildgebung und therapeutische Schritte wie die Gabe von Antikonvulsiva prähospital und in der Rettungsstelle sowie eine stationäre Aufnahme signifikant häufiger erfolgt als nach einem epileptischen Anfall.
3. Insgesamt waren ein Viertel der epileptischen Anfälle (jenseits des Status epilepticus) akut-symptomatischer Genese. Sowohl das männliche Geschlecht als auch das häufigere Auftreten von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen, das einer unklaren Anfallssemiologie und ein erstmaliger epileptischer Anfall waren unabhängig mit einem akut-symptomatischen Anfall (vs. einem unprovzierten Anfall) assoziierte Variablen. Vier Fünftel der akut-symptomatischen Anfälle waren akut-systemischer Genese mit

einem Alkoholentzug als häufigste Ursache. Nach einem akut-symptomatischen Anfall erfolgte nicht nur die Gabe von Antikonvulsiva in der RST, sondern auch die Intubation prähospital und in der RST signifikant häufiger als nach einem unprovokierten Anfall.

4. Fast ein Drittel der Patienten kam aufgrund eines erstmaligen epileptischen Anfalles in die Rettungsstelle. Ein höheres Lebensalter sowie eine akute ZNS-Läsion als Ätiologie des Anfalls waren mit einem erstmaligen Anfall (im Vergleich zu einem wiederholten Anfall) unabhängig assoziierte Faktoren. Zudem waren ein generalisiert tonisch-klonischer Anfall und eine unklare Anfallssemiologie im Vergleich zu fokalen epileptischen Anfällen unabhängig mit einem erstmaligen Anfall assoziiert. Bei zwei Drittel der Patienten konnten wir auf Basis der in der Rettungsstelle und der stationär durchgeführten Diagnostik nach einem erstmaligen epileptischen Anfall die Diagnose einer Epilepsie stellen. Nach einem erstmaligen Anfall war die Versorgung im Hinblick auf die Diagnostik wie zerebraler Bildgebung und EEG und die therapeutische Intervention prähospital und in der Rettungsstelle im Vergleich zu Patienten mit einem Anfallsrezidiv signifikant ausführlicher durchgeführt worden.
5. Der CK-Wert und der Anteil der Patienten mit einer pathologischen CK waren nach einem GTKA im Vergleich zu einem fokalen Anfall signifikant höher. Bereits innerhalb der ersten 3 Stunden unterschied sich der Anteil einer pathologischen CK zwischen GTKA und fokalen Anfällen signifikant. Innerhalb der Gruppe der GTKA unterschieden sich der CK-Wert und der Anteil der pathologischen CK in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung nicht. Bei erfolgter Verlaufskontrolle der CK konnte ein CK-Anstieg um mindestens 50% nach einem GTKA tendenziell häufiger gezeigt werden als nach einem fokalen Anfall. Bei Bestimmung mit mindestens 3 Stunden Latenz zum Anfall lag die Sensitivität der CK bei 51%; die Spezifität bei 77%. Nach 12 Stunden in der Verlaufskontrolle war die Sensitivität der CK mit 69% am höchsten, die Spezifität mit 71% am niedrigsten.

Der Laktat-Wert und der Anteil der Patienten mit einem pathologischen Laktat unterschieden sich nach einem GTKA und nach einem fokalen Anfall bei Bestimmung innerhalb der ersten 3 Stunden signifikant. Nach 3 Stunden ergab sich kein signifikanter Unterschied. Im Gegensatz zu der CK war das Laktat innerhalb der Gruppe der GKTA bei Bestimmung innerhalb von 3 Stunden signifikant höher als nach 3 Stunden, innerhalb der Gruppe der fokalen Anfälle konnte kein signifikanter Unterschied gesehen werden. Die Sensitivität eines erhöhten Laktats lag bei Bestimmung innerhalb der ersten 3 Stunden bei 77%, die Spezifität bei 80%.

4.2 Stärken und Limitationen der Studie

Das Ziel der vorliegenden Studie war, Charakteristika von epileptischen Anfällen in der Rettungsstelle und deren Versorgung in der Akutsituation zu analysieren. Die große Studienpopulation von 779 Patienten mit einem sicheren epileptischen Anfall/Status epilepticus ist eine Stärke dieser Studie. So konnte die Patientenkohorte in ausreichend große und repräsentative Gruppen eingeteilt werden, um unabhängig mit einem Status epilepticus, einem akut-symptomatischen und einem erstmaligen epileptischen Anfall assoziierte Faktoren zu identifizieren. Durch Festlegung der Anfallssemiologie auf der Basis der dokumentierten Anamnese ohne Berücksichtigung der weiteren diagnostischen Schritte konnte die Relevanz von Laktat und CK und die Sensitivität und Spezifität dieser Laborparameter für die differentialsemiologische Abgrenzung eines generalisiert tonisch-klonischen Anfalles berechnet werden. Vor allem bezüglich der Bedeutung der Laborparameter in der Differentialdiagnostik von epileptischen Anfällen unterschiedlicher Semiologie ist die Anzahl der Patienten höher als in den meisten bisherigen klinischen Studien.

Falls der Verdacht eines epileptischen Anfalles nahe lag, dieser jedoch nach Sichtung aller vorliegenden Informationen nicht sicher bestätigt werden konnte, wurden diese Fälle für die weiterführenden Analysen nicht berücksichtigt. Damit konnte sicherstellt werden, dass alle in unserer Studie inkludierten Patienten sicher einen epileptischen Anfall als Vorstellungsgrund in der Rettungsstelle hatten.

Die Datenerhebung unserer Arbeit erfolgte in einem retrospektiven Studiendesign. Unsere Daten beruhen in erster Linie auf den Rettungsstellenscheinen. Die Art und Genauigkeit der Dokumentation war abhängig vom behandelnden Arzt und stand möglicherweise im Zusammenhang mit dem Patientenaufkommen an individuellen Tagen.

Die Studie hatte sich der Herausforderung zu stellen, trotz fehlender einheitlicher Dokumentation und uneinheitlicher Definition von Variablen wie Provokationsfaktoren oder EEG-Befunden dennoch ein einheitliches valides Studiendesign zu schaffen.

Vor allem die dokumentierte Eigen- und Fremdanamnese und die Medikamentenanamnese sowie die Vorerkrankungen waren unterschiedlich detailliert erfasst. So kann bei einzelnen klinischen Variablen ein „nein“ sowohl ein „(vom Rettungsstellenarzt) Nicht-Erhoben“ als auch ein „Nicht-Stattgefunden“ bedeuten. Ein fehlendes Erfassen im Rettungsstellenschein von Provokationsfaktoren oder von postiktalen Phänomenen kann zu einer Unterrepräsentation dieser Variablen führen.

Des Weiteren lag keine genaue Definition von bestimmten Provokationsfaktoren, wie z.B. Schlafmangel bei Vorstellung in der Rettungsstelle, vor. So haben wir bei subjektiver Angabe eines Schlafdefizites, dies vorerst als möglichen Provokationsfaktor dokumentiert. Bei der weiteren Analyse und möglichen Zuordnung eines akut-symptomatischen Anfalls konnten wir bei unzureichender Sicherheit bestimmte Provokationsfaktoren nicht berücksichtigen.

Das Ausmaß und die Güte der Informationen hingen zudem davon ab, ob die Patienten stationär aufgenommen worden sind und ob eine weiterführende Diagnostik mittels MRT und EEG erfolgte. Daher war eine sichere Zuordnung zu einem isoliert unprovokierten, einem akut-symptomatischen Anfall oder einer Epilepsie nach einem erstmaligen epileptischen Anfall teilweise nicht möglich. Dies führte zur Zuordnung in die Kategorie unklarer (erster) Anfall.

Eine weitere Einschränkung der Studie ist, dass eine genaue Einteilung, ob die durchgeführten Untersuchungen wie CT/MRT und EEG von dem Rettungsstellenarzt oder vom Stationsarzt veranlasst wurden (aus der Rettungsstelle oder während des stationären Aufenthaltes), aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht möglich war. Jedoch lässt sich anhand des Datum und Uhrzeit der Untersuchung und der Latenz der Durchführung vom Zeitpunkt der Aufnahme in der Rettungsstelle gut abschätzen, ob es sich um einen frühen diagnostischen Schritt von der Rettungsstelle handelte.

Es handelte sich um eine monozentrische Studie. Demnach gilt es zu prüfen, ob die Ergebnisse auf andere Kohorten übertragbar sind. Jedoch wurden die Daten der Rettungsstellen von zwei Charité-Standorten (Mitte und Virchow Klinikum) mit sehr unterschiedlichen Populationen erhoben, sodass von einer höheren Repräsentativität als bei Daten eines einzelnen Krankenhauses auszugehen ist.

4.3 Kreatinkinase und Laktat als diagnostische Marker

Die Relevanz der Kreatinkinase und Laktat als Biomarker in der Differentialdiagnostik epileptischer Anfälle, Synkopen und psychogen nicht-epileptischer Anfälle ist umstritten. Im Folgenden wird die Bedeutung der Laborparameter in der Zuordnung der epileptischen Anfälle in der Akutsituation der Rettungsstelle diskutiert. In der vorliegenden Studie ging es in Abgrenzung zu den bisherigen Studien um die postiktale CK bei unterschiedlichen Anfallssemiologien. Es ist die erste Studie, welche die Bedeutung der CK vor allem in der Differentialdiagnostik von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen und einfach-/komplex-fokalen Anfällen analysiert.

4.3.1 Kreatinkinase

In der vorliegenden Studie war der CK-Wert bei Eintreffen in der Rettungsstelle nach einem GTKA signifikant höher als nach einem einfach-/komplex-fokalen Anfall. Bei einer Verlaufskontrolle stieg der CK-Wert nach einem GTKA deutlich an, während die CK nach einem fokalen Anfall im Verlauf nicht anstieg.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Daten von Neufeld et al. überein. In ihrer Studie lag die Kreatinkinase bei Ankunft im Krankenhaus im Mittel bei 116 mU/mL (± 75) und stieg im Verlauf von 24-26 Stunden auf 271 mU/mL an (± 315) (27). Die Ausschlusskriterien waren ein Trauma während des Anfalles sowie deutliche Adipositas, die zu einer erhöhten Kreatinkinase führen können. Dies könnte die im Vergleich zu unserer Studie niedrigere CK bei Aufnahme erklären.

In einer weiteren Studie von Petramfar et al. lag die Kreatinkinase 12-15 Stunden nach einem GTKA im Mittel bei 286 U/L (± 236). Zudem konnten Petramfar et al. in ihrer Studie nachweisen, dass sich der CK-Wert nach einem psychogenen nicht-epileptischen Anfall (PNEA) oder einer vasovagalen Synkope nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe unterschied (35). Libman et al. zeigten, dass die Kreatinkinase nach einem Bewusstseinsverlust im Rahmen einer vasovagalen Synkope oder einer symptomatisch kardialen Arrhythmie im Mittel bei 70,5 U/L ($\pm 5,6$; Median 66 U/L) lag (36). Der Median der CK von 90 U/L nach einem fokalen Anfall der aktuellen Studie ist vergleichbar mit den Ergebnissen von Petramfar et al. und Libman et al.. Dies legt nahe, dass die CK nach einem einfach-/komplex-fokalen Anfall, einem psychogen nicht-epileptischen Anfall sowie einer Synkope nicht ansteigt (35, 36). Demnach ist die Kreatinkinase als Biomarker in der Detektion eines GTKA hilfreich, jedoch nicht in der Abgrenzung epileptischer Anfälle (Ausnahme GTKA) und einer Bewusstlosigkeit/Bewusstseinsstörung unklarer Ätiologie.

4.3.1.1 Anteil der Patienten mit pathologisch erhöhter Kreatinkinase

In der aktuellen Studie war der Anteil der Patienten mit einer pathologisch erhöhten CK nach einem GTKA signifikant höher (Grenzwert 167 U/L) als nach einem fokalen Anfall. Analog der vorliegenden Ergebnissen, jedoch mit einem geringeren Prozentsatz, konnten Wyllie et al. einen Anstieg der CK in 15% der Fälle (Grenzwert 180 U/L) nach einem GTKA nachweisen. In der Vergleichsgruppe mit einfach-fokal motorischen, komplex-fokalen und tonischen Anfällen sowie Absencen hingegen war die CK nicht erhöht (28).

In einer Studie von Willert et al. zur Relevanz der CK in der Differentialdiagnostik psychogen nicht-epileptischer und epileptischer Anfälle wiesen ein Fünftel der Patienten mit einem epileptischen Anfall eine CK-Erhöhung auf (Grenzwert 168 U/L für Frauen; 195 U/L für Männer). Der im Vergleich zu der vorliegenden Studie niedrige Anteil einer pathologisch erhöhten CK liegt

möglicherweise an einem höheren Grenzwert sowie an der Tatsache, dass im Gegensatz zu der vorliegenden Studie fokale und generalisierte Anfälle in eine Gruppe zusammengeschlossen wurden. In ihrer Studie wurden vorwiegend komplex-fokalen Anfälle eingeschlossen, in nur 16% der Fälle wurde eine sekundäre Generalisierung beobachtet (37). Nach einem psychogen nicht-epileptischen Anfall war die CK weder in der Studie von Willert et al. noch in der Studie von Wyllie et al. erhöht (28, 37).

Die Daten von Petramfar et al. unterschieden sich von den beiden Studien. In ihrer Studie hatten 15% der Patienten mit einem psychogen nicht-epileptischen Anfall eine erhöhte CK (Grenzwert 160 U/L). Zudem wiesen 14% der Patienten nach einer vasovagalen Synkope und 15% der Kontrollgruppe eine erhöhte CK auf. Ferner war der Anteil der Patienten mit einer erhöhten Kreatinkinase nach einem GTKA mit 75% deutlich höher (28). Der höchste Anteil einer pathologisch erhöhten CK konnte in einer Studie von Chesson et al. nachgewiesen werden, in der in 92% der Fälle nach GTKA, fokal motorischen Anfällen und Alkoholentzugsanfällen eine erhöhte CK (Grenzwert 160 IU/ml für Frauen; 180 IU/ml für Männer) vorlag (38). Diese Diskrepanz der Ergebnisse lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass in ihrer Studie die Patienten größtenteils eine Serie von 1-4 oder >4 Anfällen erlitten hatten.

Insgesamt ist ein Vergleich der vorliegenden Studie mit den oben genannten Studien nur bedingt möglich, da die Einteilung der Gruppe der epileptischen Anfälle sowie der Studienaufbau zwischen den Studien heterogen waren. Es ist zu berücksichtigen, dass der Grenzwert einer pathologischen CK entscheidend für den Anteil eines erhöhten Laborwertes ist. Je niedriger der Grenzwert angesetzt ist, desto höher der Anteil der Patienten mit einer erhöhten CK. Zusammenfassend stimmen die Ergebnisse der vorliegenden Studie vor allem mit denen von Petramfar et al. überein, was möglicherweise durch einen ähnlichen Grenzwert der CK und durch die Gruppe der alleinigen generalisiert tonisch-klonischen Anfälle bedingt ist.

4.3.1.2 Kreatinkinase in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung

Vorherige Studien haben gezeigt, dass die Kreatinkinase frühestens 3 Stunden nach einem GTKA ansteigt und nach 36-40 Stunden ihr Maximum erreicht (27, 28, 38). Dies konnte durch Libman et al. bestätigt werden, die einen signifikanten Unterschied des Anteil einer erhöhten CK bei Bestimmung innerhalb und nach mehr als 3 Stunden finden konnten ($\leq 3h = 22\%$, $>3h = 80\%$, $p < 0,001$) (36). Laut Wyllie et al. sei die CK nach 24-48 Stunden signifikant im Vergleich zum Ausgangswert erhöht. Der Anstieg der CK halte zwischen 3-8 Tagen an (28). In der aktuellen Studie wurde die CK, die bei Eintreffen in die Rettungsstelle bestimmt worden ist, in eine Latenz zum epileptischen Anfall von < 3 und ≥ 3 Stunden eingeteilt. Entgegen den oben genannten Studien

war in der untersuchten Kohorte bereits bei einer Latenz von <3 Stunden die CK in 41% der Fälle erhöht. Außerdem konnte der in vorherigen beschriebene signifikante Anstieg der CK bei Blutentnahmen innerhalb und nach 3 Stunden in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich zwei wichtige Punkte schlussfolgern: Eine pathologisch erhöhte CK kann bereits bei einer Latenz zum GTKA <3 Stunden vorliegen. Ein signifikanter Anstieg des Anteils der Patienten mit einer erhöhten CK nach 3 Stunden kann im Vergleich zu der Bestimmung innerhalb der ersten 3 Stunden ausbleiben.

Die Verlaufskontrolle der CK wurde in eine Latenz <12 und \geq 12 Stunden nach dem Anfall unterteilt. Die Verlaufs-CK war in der vorliegenden Studie zu beiden Zeitpunkten im Vergleich zum Ausgangswert der CK bei der ersten Blutentnahme – jeweils nach einem GTKA – signifikant höher. Mit diesen Ergebnissen einhergehend sind die Daten von Petramfar et al., der bei einer Bestimmung der CK mit 12-15 Stunden Latenz zu einem GTKA in 75% eine erhöhte CK nachweisen konnte (35). Dies steht im Widerspruch zu Wyllie et al., die von einem sichtbaren Anstieg der CK erst nach 12-24 Stunden ausgehen (28).

Neufeld et al. führte eine sequentielle Bestimmung der CK durch und konnte eine erhöhte CK in 25% der Fälle bei Eintreffen in die RST und einen deutlichen Anstieg auf 56% der Fälle nach 24-26 Stunden nachweisen (27). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sprechen dafür, dass ein signifikanter Anstieg einer pathologisch erhöhten CK bereits bei einer Verlaufskontrolle mit einer Latenz zum Anfall <12 Stunden zu erwarten ist.

4.3.1.3 Sensitivität und Spezifität der Kreatinkinase in der Detektion eines GTKA

Aufgrund einer niedrigen Sensitivität der CK in den meisten Studien schließt eine normale CK einen epileptischen Anfall nicht aus. Das heißt, dass ein normaler CK-Wert, der während der ersten 24 Stunden bestimmt worden ist, nicht ausreichend zwischen einem generalisiert tonisch-klonischen Anfall und einem psychogenen nicht-epileptischen Anfall bzw. fokalen Anfall unterscheidet. Daher ist nur ein positives Ergebnis diagnostisch hilfreich.

In einem Review von Brigo et al. wurde die Sensitivität und Spezifität von der CK in der Differentialdiagnostik von epileptischen Anfällen (inklusive Status epilepticus) und psychogenen nicht-epileptischen Anfällen (inklusive Status psychogener Anfälle) analysiert (26). Die Sensitivität einer erhöhten CK in den eingeschlossenen Studien variierte stark und reichte von 15% (28) bis 88 % (39). Die Spezifität war mit 85% (39) bis 100% (28, 37) deutlich höher. Die Varianz der Sensitivität war durch viele Parameter bedingt: Bei der Patientenkohorte mit der längsten Anfallsdauer in Form von refraktären konvulsiven Status epileptici war die Sensitivität mit 88%

am höchsten (39). Daher wurde der Status epilepticus in der aktuellen Studie zur Berechnung der Relevanz der Laborparameter CK und Laktat nicht eingeschlossen. Die Studien, in denen sich die Gruppe der epileptischen Anfälle aus einfach-fokalen, komplex-fokalen Anfällen, tonischen und generalisiert tonisch-klonischen Anfällen zusammensetzte, zeigten eine besonders niedrige Sensitivität von 15% und 19 % (28, 37). Ein niedriger Grenzwert der CK erhöht die Sensitivität zu Ungunsten der Spezifität. Zudem ist der Zeitpunkt der Blutentnahme entscheidend, in der Studie von Willert et al. mit insgesamt sieben sequentiellen CK-Bestimmungen innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Ereignis stieg die Sensitivität im Verlauf und erreichte ihr Maximum nach 24 Stunden (37).

Die Sensitivität der CK bei Eintreffen in die RST lag in der aktuellen Studie mit 42% im Mittelfeld, bei der Verlaufskontrolle war sie mit 70% vergleichbar mit den Ergebnissen von Petramfar et al. mit 75%, die ebenfalls nur GTKA eingeschlossen hatte (35). Die Spezifität war bei Messung innerhalb der ersten 3 Stunden mit 83% am höchsten und nahm mit steigender Latenz zum Anfall auf 71% nach mindestens 12 Stunden ab. Dieser Abfall ist unter anderem durch die kleine Anzahl an Verlaufsbestimmungen der CK nach fokalen Anfällen (n=9) bedingt und nur eingeschränkt verwertbar.

4.3.1.4 Intraindividueller Anstieg der Kreatinkinase über die Zeit

Die Anzahl der Patienten mit einem GTKA und einer initial normwertigen CK (59% in der vorliegenden Studie) und einer normwertigen CK im Verlauf (31% in der vorliegenden Studie) macht einen relevanten Anteil der betroffenen Patienten aus. Um diese Patienten abzubilden und der diagnostische Sicherheit zu erhöhen, wurde in der vorliegenden Studie neben dem Anteil der erhöhten CK (der Sensitivität) zu unterschiedlichen Zeitpunkten ebenfalls der Anstieg der CK um mindestens 50% des Ausgangswertes bestimmt. Nach einem GTKA konnten in 42% der Fälle und nach einem fokalen Anfall in 11% der Fälle ein Anstieg der CK von mindestens 50% nachgewiesen werden. Dieser Unterschied entgeht knapp der Signifikanz ($p=0,062$). In einer anderen Studie wurde der Anstieg der CK um >15 mU/ml bei Patienten mit einer normalen CK am 1. und 2. Tag analysiert (27). Dieser Anstieg war bei 50% der Patienten nach einem GTKA und bei keinem der Patienten nach einer vasovagalen Synkope messbar. Durch den Anstieg um >15 mU/ml und einer erhöhten CK ab einem Grenzwert >200 mU/ml ist die Rate der falsch Positiven und falsch Negativen auf je 12% gesunken (27). In weiteren Studien mit größeren Kohorten sollte der Anstieg der CK zwischen sequentiellen Bestimmungen berücksichtigt werden, um vor allem die Patienten mit normalen CK-Werten besser hinsichtlich stattgehabten Grand Mal differenzieren zu können.

4.3.2 Laktat

Die aktuelle Studie zeigt erstmalig die Relevanz des Laktats als diagnostischer Marker in der Differentialdiagnostik epileptischer Anfälle unterschiedlicher Semiologie in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Bestimmung. Bei Bestimmung innerhalb der ersten 3 Stunden wies das Laktat eine hohe Sensitivität bei akzeptabler Spezifität auf und dient somit in der Rettungsstelle als nützlicher Marker zur Differenzierung GTKA und nicht-GTKA (fokale Anfälle, psychogen nicht-epileptische Anfälle und Synkopen).

Bei der Messung innerhalb der ersten 3 Stunden war das Laktat signifikant häufiger nach einem GTKA als nach einem fokalen Anfall erhöht. Mit einer Latenz von mehr als 3 Stunden nach einem Grand Mal fiel der Anteil des erhöhten Laktats von 77% auf 32% signifikant ab, sodass sich bei Bestimmung nach mehr als 3 Stunden kein signifikanter Unterschied ergab und demnach keine Unterscheidung zwischen GTKA und fokalem Anfall erlaubt. Die Bedeutung der frühen Bestimmung des Laktats unterstreicht die Studie von Orringer et al. (40). Diese konnten eine Laktatazidose direkt nach einem GTKA nachweisen, die sich bei Bestimmung nach 60 Minuten zurückgebildet hatte. In dieser Studie wurde jedoch kein Vergleich zu anderen Anfallssemiologien gezogen.

In der vorliegenden Studie lag das Laktat nach einem GTKA (Median 35 mg/dl) signifikant höher als nach einem einfach/komplex-fokalen Anfall (15,5 mg/dl). Bei einem Grenzwert von ≥ 20 mg/dl (2,2 mmol/l) war das Laktat in 70% der Fälle nach einem GTKA und in 19% der Fälle nach einem fokalen Anfall erhöht ($p < 0,001$). In einer ähnlich aufgebaute Studie von Matz et al. lag das Laktat im Median bei 42,3 mg/dl nach einem GTKA und bei 16,2 mg/ml nach einem komplex-fokalen Anfall (41). Die Werte des Laktats waren nach einer Synkope und nach einem psychogen nicht-epileptischen Anfall mit dem Laktat-Wert nach einem komplex-fokalen Anfall vergleichbar.

4.3.2.1 Anteil der Patienten mit pathologisch erhöhtem Laktat

Im Gegensatz zu der aktuellen Studie war das Laktat in der Studie von Matz et al. in 94% statt in 70% der Fälle nach einem GTKA erhöht. In ihrer Studie war der Anteil der Patienten mit einem erhöhten Laktat nach einem komplex-fokalen Anfall mit 30% leicht höher als in der vorliegenden Studie. Nach einem psychogen nicht-epileptischen Anfall und einer Synkope wiederum war der Anteil der Patienten mit einem pathologisch erhöhten Laktat vergleichbar mit dem Anteil nach einem fokalen Anfall der vorliegenden Studie (41). Der Unterschied von 24% (94% vs. 70%) nach einem GTKA ist durch den Zeitpunkt der Bestimmung zu erklären; in der Studie von Matz et al.

war die Bestimmung des Laktats innerhalb der ersten 2 Stunden ein Einschlusskriterium, während in der vorliegenden Studie die Laktat bei Eintreffen in die Rettungsstelle bestimmt wurde und in knapp einem Fünftel mit einer Latenz von mehr als 3 Stunden erfolgte (41).

4.3.2.2 Sensitivität und Spezifität des Laktats in der Detektion eines GTKA

Matz et al. berechneten durch eine ROC-Analyse bei einem Grenzwert von 2,45 mmol/l eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 87% (41). Bei Bestimmung innerhalb der ersten 3 Stunden sind die Sensitivität und die Spezifität der aktuellen Studie mit 77% und 68% bei einem Grenzwert von 2,2 mmol/l vergleichbar. Ähnliche Ergebnisse liefert die Studie von Hazourd et al., in der bei einem Grenzwert des Laktats von 2,5 mmol/l eine Sensitivität von 73% und eine Spezifität von 97% in der Differentialdiagnostik von GTKA und Bewusstseinsänderungen unklarer Ätiologie angegeben wird (42). Zusammenfassend konnte eine hohe Sensitivität bei ausreichend guter Spezifität des Laktats in der Akutsituation nachgewiesen werden.

4.3.3 Vergleich Kreatinkinase und Laktat

Die aktuelle Studie zeigt erstmalig die Sensitivität und Spezifität der CK und des Laktats in der Detektion eines GTKA im direkten Vergleich. In den meisten Fällen wurden beide Laborparameter bei Eintreffen in der Rettungsstelle mit einer Latenz zum epileptischen Anfall ≤ 3 Stunden bestimmt. In diesem Zeitintervall war die Sensitivität des Laktats mit 77% deutlich höher als die der CK mit 42%.

Entgegen der Studie von Libman et al. war die CK bereits in 41% der Fälle innerhalb der ersten 3 Stunden nach einem GTKA erhöht und stieg bei Bestimmung nach 3 Stunden nicht signifikant an (36). Analog zu Wyllie et al., der einen signifikanten Anstieg nach 12-24 Stunden beschrieb, stieg die Sensitivität der CK erst bei der Verlaufskontrolle nach 19 Stunden signifikant auf 69% an. Die Sensitivität des Laktats fiel hingegen bereits nach 3 Stunden auf 32% ab.

Der Vorteil der Laktatbestimmung liegt vor allem in der Akutsituation der Rettungsstelle darin, dass das Laktat mittels erweiterter Blutgasanalyse und nicht mittels Serumröhrchen bestimmt werden kann. Die Ergebnisse der erweiterten Blutgasanalyse sind direkt erhältlich und können somit dem Arzt in der schnellen Diagnosefindung relevante Informationen liefern.

4.3.4 Limitationen bei der Bestimmung der Laborparameter

Aufgrund des Studienaufbaus konnte in der aktuellen Studie kein basaler Wert vor dem Auftreten der epileptischen Anfälle gemessen werden, um den intraindividuellen Anstieg der Parameter

besser einschätzen zu können. Zudem wurde in der vorliegenden Studie nur die erste Verlaufskontrolle der CK erfasst; in den meisten Fällen wurde die CK nicht um das Maximum zwischen 36-40 Stunden bestimmt.

Eine weitere Limitierung der Studie sind die weit gefassten Einschlusskriterien. Durch das retrospektive Studiendesign konnten andere Ursachen für eine erhöhte CK, die zu „falsch-positiven“ Ergebnissen führen können, nicht berücksichtigt werden. So wurden Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz und Myopathien und iatrogene Gründe wie intramuskuläre Injektionen und chirurgische Eingriffe in den letzten Tagen nicht systematisch erfasst. Auch die Einnahme von nicht antikonvulsiven Medikamenten, wie z.B. Statinen, Neuroleptika und β -Blocker, können zu einer Erhöhung der CK führen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist ebenfalls zu bedenken, dass unter Gesunden die Höhe der CK von Alter, Geschlecht, Ethnie und körperlicher Bewegung abhängig ist. Vor allem der Geschlechterunterschied ist relevant. Libman et al. zeigte, dass Frauen nach einem Grand Mal signifikant niedrigere CK-Werte haben (weiblich: CK 148 U/L \pm 23,8 vs. Männlich: 299,8 U/L \pm 57,2; $p < 0,05$) (36). In der aktuellen Studie besteht kein signifikanter Geschlechterunterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.4 Status epilepticus in der Rettungsstelle

Nachdem die Bedeutung der CK und des Laktats in der Detektion eines GTKA und somit die Möglichkeit einer Anfallszuordnung dargestellt worden ist, soll im Folgenden ein Überblick gegeben werden, welche Risikofaktoren für einen Status epilepticus in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden konnten. Wie gezeigt werden wird, gibt es mehrere Faktoren für ein schlechtes Outcome des SE, die entscheidend für das ärztliche Handeln in der Rettungsstelle sind.

4.4.1 Überblick

Die vorliegende Studie ist die erste, die unabhängig mit einem Status epilepticus (SE) assoziierte Variablen im Vergleich zu einem epileptischen Anfall untersucht hat. Ein höheres Alter, ein *de-novo* Ereignis, das Vorliegen einer fokalen Anfallssemiologie und eine vorbestehende antikonvulsive Medikation waren signifikant mit einem SE verbunden. In der Rettungsstelle kann die Differenzierung zwischen einem komplex-fokalen SE, einer postiktalen Desorientierung und einer qualitativen und quantitativen Bewusstseinsstörung anderer Ätiologie mitunter schwierig sein, vor allem weil in den meisten Fällen in der Akutsituation kein EEG zur Diagnosesicherung verfügbar ist.

4.4.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Aufgrund des demographischen Wandels und einer älter werdenden Bevölkerung ist, wie im Folgenden dargelegt, von einem Anstieg der Inzidenz des Status epilepticus auszugehen.

In der vorliegenden Studie waren 56% der SE Patienten männlich. Viele epidemiologische Studien konnten eine höhere Inzidenz des SE bei Männern nachweisen (43-45). Knake et al. zeigte in einer prospektiven populations-basierten Studie in Hessen, Deutschland, eine Inzidenz von 26,1/100.000/Jahr bei Männern und 13,7/100.000/Jahr bei Frauen (24). Ähnliche Ergebnisse liefern Studien aus der Schweiz und den USA (Rochester, Minnesota), die ein Männer/Frauen Verhältnis von 2:1 nachwiesen. Der Geschlechterunterschied ist wahrscheinlich unter anderem durch die höher Inzidenz bei Männern von dem SE zugrunde liegenden Ätiologien wie zerebrovaskuläre Erkrankungen und Schädel-Hirn-Traumata bedingt (46). Des Weiteren wurde ein hormoneller Einfluss auf die Mechanismen der Anfallsdurchbrechung diskutiert (47). Veliskova et al. argumentierten, dass sowohl Estradiol als auch Progesteron einen vorteilhaften Effekt auf Patienten mit Epilepsie haben könnten. Progesteron soll antikonvulsiv sein und eine Anfallsdurchbrechung positiv beeinflussen. Estradiol hingegen soll eher einen prokonvulsiven Effekt besitzen, schütze jedoch hippocampale Neurone gegen Anfalls-bedingte Schäden (48). In tierexperimentellen Studien zur Temporallappenepilepsie konnte ein prokonvulsiver Effekt von Testosteron nachgewiesen werden. Testosteron erhöhe die Suszeptibilität für epileptische Anfälle, diese manifestieren sich stärker in der Intensität und hochfrequenter bei männlichen Tieren mit normalen Testosteronspiegeln als bei männlichen Testosteron-depletierten Tieren (49).

Die Inzidenz des SE variiert von 9,9-41/100.000/ Jahr und weist eine bimodale Verteilung mit einem Maximum bei Kindern <1 Jahr und bei Älteren >60 Jahren auf. In Hessen, Deutschland, lag sie bei Erwachsenen >60 Jahren bei 54,5/100.000/Jahr im Vergleich zu 4,2/100.000/Jahr bei Erwachsenen zwischen 18-59 Jahren (24). Hersdorffer et al. fanden in Rochester, Minnesota ebenfalls eine deutlich höhere Inzidenz bei über 60-Jährigen (20-59 Jahre: 5,3/100.000/Jahr vs. >60 Jahre: 62,5/100.000/Jahr) (44). In der aktuellen Studie war das Alter der Patienten mit SE mit einem Median von 68 Jahren im Vergleich zu den Patienten mit einem epileptischen Anfall mit einem Median von 48 Jahren signifikant höher. Diese Ergebnisse stimmen mit der oben genannten Zunahme der Inzidenz eines Status epilepticus im Alter überein. Wegen des Ausschlusses der Patienten <18 Jahren in der vorliegenden Studie konnte der Gipfel im Kindesalter nicht dargestellt werden. In einer Studie aus der Schweiz waren die Patienten mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren jünger (50).

4.4.3 Klinische Variablen

Der Status epilepticus war signifikant häufiger ein de-novo Ereignis als der epileptische Anfall. De-novo bedeutet, dass die Betroffenen in der Vorgeschichte weder an einem epileptischen Anfall noch an einem SE gelitten haben. Mit unseren Ergebnissen übereinstimmend waren in einer Studie von Rossetti et al. 47% der SE das erste epileptische Ereignis (51). Canoui-Poittrine et al. zeigten 2011, dass ein de-novo SE bei Patienten >70 Jahren unabhängig mit einer erhöhten 30-Tages Mortalität assoziiert ist (52).

Umgekehrt wird in vielen Studien die Rate von Patienten mit einer bekannten Epilepsie angegeben, über die sich indirekt der Prozentsatz der Patienten mit erstmaligem SE abschätzen lässt. Laut einer Übersichtsarbeit von Chin et al. zur Epidemiologie des Status epilepticus trete der SE in <50% der Fälle im Rahmen einer bekannten Epilepsie auf. Bei Kindern sei dies mit 16-38% deutlich geringer als bei Erwachsenen mit 42-50% (24, 43, 53). Laut Rossetti et al. sei die Anzahl an Patienten mit vorbestehender Epilepsie in den peripheren Krankenhäusern mit 56% deutlich höher als in den städtischen Krankenhäusern mit 33% (50). Laut Knake et al. liege dies vor allem am Selektionsbias, da es in peripheren Krankenhäusern zu einer Unterschätzung und damit einhergehenden fehlenden Erfassung des SE bei Patienten ohne vorbekannte Epilepsie komme (24). In der aktuellen Studie lag die Quote der Patienten mit vorbestehender Epilepsie mit circa 49% im Mittelfeld der bisherigen Studienergebnisse. Diese 49% entsprechen dem Anteil der Patienten mit einer vorbestehenden antikonvulsiven Medikation und sind demnach nur ein Schätzwert für die Patienten mit einer bekannten Epilepsie. Die übrigen 8% der Patienten, die in der aktuellen Studie weder ein erstmaliges Ereignis erlitten haben noch eine iktale Prophylaxe einnahmen, hatten am ehesten rezidivierende akut-symptomatische Anfälle, z.B. bei Alkoholentzug, lehnten eine medikamentöse Einstellung ab oder haben diese in Rücksprache mit dem Arzt abgesetzt.

Eine vorbestehende antikonvulsive Medikation war unabhängig mit einem SE assoziiert, was im scheinbaren Widerspruch zu der Tatsache steht, dass in dieser Studie de-novo SE signifikant häufiger sind als de-novo epileptische Anfälle. Dies könnte im Zusammenhang damit stehen, dass Patienten, die an einer Epilepsie erkrankt sind, bei einem SE eher in die Rettungsstelle geschickt werden. Bei einem habituellen selbstlimitierenden epileptischen Anfall sehen die Patienten womöglich keine Notwendigkeit, professionelle Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Wie in vielen anderen Studien wurde in der vorliegenden Studie die Diagnose eines SE anhand der Klinik getroffen, ein EEG zur Sicherung der Diagnose war in der Regel nicht erforderlich (50,

54). Dies ist angelehnt an die Akutsituation in der Rettungsstelle, in der vor allem abends/nachts und an den Wochenende kein EEG verfügbar ist und daher eine Diagnose anhand der Klinik getroffen werden muss. Die Anfallssemiologie in der aktuellen Studie ist unterteilt in einfach- und komplex-fokal und generalisiert konvulsiv. Die Klinik musste eindeutig sein, um eine Zuordnung zu ermöglichen. Demnach gab es eine unklare Semiologie bei den Patienten mit einem SE nicht. Der fehlende Nachweis durch ein EEG und die eindeutige Klinik als Kriterium für die Diagnosesicherung eines SE könnten zu einer Unterschätzung des Anteils von Patienten mit SE geführt haben. Nonkonvulsive Status epilepticus im Koma (NCSEC) wurden durch unsere Studie nicht erfasst. In Übereinstimmung mit Alvarez et al. erfolgte die Zuordnung der Semiologie nach der schwersten Form (generalisiert tonisch-klonisch > einfach- oder komplex-fokal) (55).

In der vorliegenden Studie war die Anzahl der Patienten mit einem generalisiert konvulsiven SE und mit einem einfach-fokalen oder komplex-fokalen SE ausgeglichen. Im Vergleich zu den Patienten mit epileptischen Anfällen war bei den Patienten mit einem SE eine generalisiert tonisch-klonische Semiologie in der multivariaten Analyse signifikant seltener. Unter den Patienten mit epileptischen Anfällen hatten 10% einen einfach-fokalen oder komplex-fokalen Anfall, während 77% an einem generalisiert tonisch-klonischen Anfall litten. Der geringe Anteil der einfach-fokalen und komplex-fokalen Anfälle könnte dadurch zu erklären sein, dass Patienten mit einer bekannten Epilepsie bei einem selbstlimitierenden fokalen Anfall nicht in die Rettungsstelle kommen.

Durch ein heterogenes Studiendesign der bisherigen Studien mit unterschiedlichen Einschlusskriterien, unterschiedlicher Zuordnung der Anfallssemiologie und der Ätiologie ist eine Vergleichbarkeit nur bedingt möglich.

Vergleichbar mit den Ergebnissen dieser Studie, hatten in der Untersuchung von Knake et al. 57% der Patienten einen fokalen SE (13% einfach-fokal und 43% komplex-fokal) und 33% einen generalisierten SE, bei fast einem Fünftel davon war eine sekundäre Generalisierung beschrieben worden. Die restlichen 10% hatten einen Absence Status oder einen SE unklarer Semiologie (24). Alvarez et al. teilte die Semiologie in einfach-fokal mit 15% der Patienten, fokal mit Bewusstseinsänderung mit 29% und generalisierte Konvulsionen mit 48% ein. Die fehlenden Prozente teilten sich auf nonkonvulsive SE im Koma, myoklonische und Absence SE auf (55). Die semiologische Einteilung der vorliegenden Studie entspricht am ehesten der Arbeit von Rossetti et al.. In dem Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne/Schweiz, war der Anteil an einfach-fokalen und komplex-fokalen Anfällen mit 61% leicht höher als in der vorliegenden Studie, 39% litten an einem generalisiert konvulsivem Status oder einem

nonkonvulsiven SE im Koma (50). Der höhere Anteil an fokalen Anfällen ist in der aktuellen Studie als unabhängiger Prädiktor beschrieben, ist aber auch Ausdruck des höheren Alters bei Patienten mit SE und der damit einhergehenden Rate an akuten oder vorbestehenden fokalen ZNS-Läsionen.

4.4.4 Ätiologie und Prädiktoren für ein schlechtes Outcome

Bislang wurden viele unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes klinisches Outcome identifiziert, unter anderem ein höheres Alter, eine de-novo Präsentation und der Grad der quantitativen Bewusstseinsänderung vor Beginn der antikonvulsiven Therapie (51, 56-58). Der wichtigste Prädiktor sowohl für die 30-Tages als auch für die 10-Jahres Mortalität ist jedoch die zugrunde liegende Ätiologie (46). Viele Studien haben herausgefunden, dass eine akut-symptomatische Genese mit der höchsten kurzfristigen Mortalität assoziiert ist (43, 53, 57). Jedoch ist dabei zu bedenken, dass die Gruppe der akut-symptomatischen SE sehr heterogen ist und sie sowohl Patienten mit fehlender/reduzierter AED-Einnahme mit guter Prognose und Patienten mit einer Enzephalitis oder einem akuten Schlaganfall mit schlechter Prognose beinhaltet.

In der aktuellen Studie konnte bei 16% eine akut-symptomatische Genese des SE nachgewiesen werden; in 11% der Fälle mit einer akut-systemischen Ursache und in 5% der Fälle im Rahmen einer akuten ZNS-Läsion. Dies steht im Widerspruch zu vielen klinischen Studien, in denen der SE am häufigsten im Rahmen einer akut-symptomatischen Genese auftritt und zwischen 52-72% der Fälle ausmacht (43-45). Im Kindesalter sind die prolongierten Fieberkrämpfe mit 33-35% (44, 53) gefolgt von niedrigen Serumkonzentrationen der antikonvulsiven Medikamente mit 21% (43) am häufigsten. Im Gegensatz dazu sind die zerebrovaskulären Ereignisse und niedrige Serumkonzentration der Antikonvulsiva, unter anderem aufgrund einer Non-Adhärenz oder einer iatrogenen Reduktion, die wichtigsten Ätiologien für einen SE im Erwachsenenalter. In einer Studie von Rossetti et al. aus dem Jahr 2006 lag bei 58% der Patienten eine akut-symptomatische Genese vor, davon bei zwei Drittel im Rahmen einer bei bekannter Epilepsie, wie z.B. bei einem niedrigen AED-Spiegel (51). Hinsichtlich der Prognose unterschieden sich die Gruppen mit oder ohne vorbestehender, epileptogener Läsion nicht. Das zeigt, dass bei Vorliegen einer akuten Ursache diese überwiegt. In einer Studie von Alvarez et al. war eine AED-bezogene Ätiologie inklusive Non-Adhärenz, eine kürzliche Änderung der antikonvulsiven Medikamente oder niedrige Serumspiegel mit 16% die häufigste Ätiologie eines SE (55). Durch das retrospektive Studiendesign konnten in der vorliegenden Studie die Serumspiegel der antikonvulsiven Medikamente und die Non-Adhärenz oder iatrogene Veränderungen der Medikamente nicht bei

allen Patienten systematisch erfasst werden. Dies wird einer der wichtigsten Gründe für den niedrigen Anteil an akut-symptomatischen SE sein.

In den meisten Studien machte der Alkoholentzug nur einen geringen Teil der akut-symptomatischen Anfälle aus. So war der Alkoholentzug in anderen Studien nur in 3-7% der Fälle bei einem insgesamt deutlich höheren Anteil an akut-symptomatischen SE mit 54-56% die führende Ätiologie (51, 55). Demgegenüber traten in der aktuellen Studie 69% der akut-symptomatischen SE auf dem Boden eines Alkoholentzuges auf.

Entsprechend dem verhältnismäßig niedrigen Anteil an akut-symptomatischen SE war der Anteil an vorbestehenden ZNS-Läsionen als Ätiologie des SE in der vorliegenden Studie höher. 84% der Patienten hatten einen unprovzierten SE, 71% beruhten auf einer vorbestehenden ZNS-Läsion. Bei der Hälfte aller SE lag eine zerebrovaskuläre Ursache als Ätiologie vor, nur bei einem Zehntel der Fälle war sie als akute Läsion gewertet worden. Sonst waren es alles chronische Läsionen. In anderen europäischen Studien waren zerebrovaskuläre Läsionen ebenfalls die führende Ätiologie. In der Stadt Bologna konnte Vignatelli et al. 41% der SE auf eine zerebrovaskuläre Pathologie zurückführen, während sie im ländlichen Norditalien 60% der SE verursachte (59, 60). In einer Fall-Kontroll-Studie aus Frankreich war bei Patienten >70 Jahren eine zerebrovaskuläre Erkrankung neben einer vorbekannten Epilepsie, einer kardiorespiratorischer Dekompensation, einer nicht-vaskulären Demenz und einer Hyponatriämie der stärksten Risikofaktor für ein SE (52).

Bei 13% der Patienten lag in der aktuellen Studie eine kryptogene/idiopathische Ursache vor. Dies ist vergleichbar mit anderen europäischen Studien, in denen in 8-17% der Fälle eine idiopathische/kryptogene Ätiologie angegeben wurde (24, 45, 50).

Zusammenfassend zeigte sich im Vergleich zu vielen Studien ein niedrigerer Anteil akut-symptomatischer SE mit einem höheren Anteil von Alkoholentzugsanfällen. Im Einklang mit der aktuellen Studienlage waren zerebrovaskuläre Läsionen die häufigste Ätiologie eines SE.

4.4.5 Therapie

Im folgenden Abschnitt werden die therapeutischen Schritte der aktuellen Studie und die Einschränkungen der aktuellen Leitlinien in Bezug auf die Behandlung des SE diskutiert.

Sowohl prähospital als auch in der Rettungsstelle wurde signifikant häufiger ein antikonvulsives Medikament bei einem Status epilepticus als nach einem epileptischen Anfall gegeben. Laut den Leitlinien der DGN wird eine möglichst frühe Therapie des SE bereits in der Prähospitalphase empfohlen (7). Sowohl klinische (61) als auch tierexperimentelle Daten (62) zeigen, dass eine verzögerte Therapie durch eine Erosion der GABA-ergen Inhibition den Erfolg der

antikonvulsiven Medikamente einschränkt. In der vorliegenden Studie erhielten prähospital insgesamt 61% aller SE-Patienten und 78% der Patienten mit einem generalisiert konvulsiven SE ein antikonvulsives Medikament. Ein Zehntel der Patienten mit SE wurde intubiert.

Aufgrund des Mangels an validen klinischen Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums eines SE, vor allem des nonkonvulsiven SE, basieren die Empfehlungen häufig auf kleineren Observationsstudien und Expertenmeinungen (50). Die Therapie des SE im Krankenhaus sollte einem Drei-Stufen-Konzept unterliegen. Initial wird die Gabe von Benzodiazepinen empfohlen, die zweite Stufe beinhaltet ein klassisches antikonvulsives Medikament, welches intravenös appliziert werden kann (Phenytoin, Valproat, Phenobarbital oder Levetiracetam). Falls diese beiden medikamentösen Schritte nicht zum Sistieren des SE führen, spricht man von einem refraktären SE, und beim generalisiert konvulsiven SE wird eine Weiterbehandlung auf der Intensivstation mit Einleitung einer therapeutischen Narkose mit Thiopental, Midazolam oder Propofol empfohlen (63). Inwieweit dieses Schema in der vorliegenden Studie eingehalten wurde, ist anhand der Daten nicht zu überprüfen. Es ist weiterhin umstritten, wie stark die Dauer des SE und eine aggressive Therapie Einfluss auf die Morbidität und Mortalität des SE haben (64).

In den meisten Fällen ist eine stationäre Aufnahme nach einem SE empfohlen, in der vorliegenden Studie wurden knapp 90% stationär aufgenommen. Dies führt häufig zu hohen direkten Kosten. In zwei Prävalenz- und Inzidenz-basierten Studien aus Deutschland und USA wurden durchschnittliche Kosten von 8.347 Euro und 18.834 Euro pro stationärem Aufenthalt pro Patient mit einem SE berechnet (65, 66).

4.5 Akut-symptomatischer Anfall in der Rettungsstelle

In diesem Kapitel werden unabhängige Prädiktoren für einen akut-symptomatischen Anfall diskutiert, die eine schnellere Anfallszuordnung in der Rettungsstelle ermöglichen sollen. Dies ist vor allem in Bezug auf die einzuleitenden diagnostischen und therapeutischen Schritte in der Rettungsstelle in Bezug auf die ggf. lebensbedrohliche Ursache des Anfalls von erheblicher Bedeutung.

In der vorliegenden Studie waren das männliche Geschlecht, ein generalisiert tonisch-klonischer Anfall, eine unklare Anfallssemiologie sowie ein de-novo Ereignis unabhängige Prädiktoren für einen akut-symptomatischen Anfall. In Bezug auf das Alter unterschieden sich Patienten mit unprovzierten und akut-symptomatischen Anfällen nicht. Insgesamt erlitten ein Viertel der Kohorte einen akut-symptomatischen Anfall. In einer Inzidenz-Studie aus Rochester, Minnesota

lag der Anteil an akut-symptomatischen Anfällen mit 40% aller epileptischen Anfälle höher als in der aktuellen Studie (67). In einer Studie von Hauser et al. wiederum belief sich der Anteil akut-symptomatischer Anfälle auf 34% der Fälle und stieg auf 55% der Fälle bei Einschluss der Fieber-assoziierten Anfälle des Kindesalters (68). Dies zeigt die Relevanz der einheitlichen Definition von akut-symptomatischen Anfällen, um direkte Vergleiche ziehen zu können. In der aktuellen Studie war das Einschlussalter ≥ 18 Jahre, sodass die Fieber-assoziierten Anfälle des Kindesalters in dieser Studie nicht auftauchen. Dies erklärt unter anderem den niedrigeren Anteil an akut-symptomatischen Anfällen. Eine weitere mögliche Erklärung könnte sein, dass nur die Patienten mit einem akut-symptomatischen Anfall eingeschlossen wurden, wenn dieser vor dem Eintreffen in die Rettungsstelle oder in der Rettungsstelle auftrat. Die akut-symptomatischen Anfälle, welche während des stationären Aufenthaltes beobachtet wurden, wurden nicht gewertet.

Eine Studie aus Australien zeigte, dass akut-symptomatische Anfälle im Rahmen eines akuten Schlaganfalles meist innerhalb der ersten zwei Tage auftreten und 43% innerhalb der ersten 24 Stunden (69). Anhand des vergleichsweise niedrigen Anteils zerebrovaskulär bedingter akut-symptomatischer Anfällen in der vorliegenden Studie lässt sich die Hypothese formulieren, dass viele ischämisch oder hämorrhagisch bedingte akut-symptomatische Anfälle keine Immediatanfälle während des schmalen Zeitfensters bis zum Eintreffen in die Rettungsstelle sind, sondern sich erst auf der Station ereignen.

4.5.1 Geschlechterverteilung

In der aktuellen Studie waren 82% Männer, das Frauen/Männer Verhältnis lag bei 1:4,7. Im Vergleich zum weiblichen Geschlecht war das Risiko von Männern, einen akut-symptomatischen Anfall zu erleiden, mit dem OR von 3,25 erhöht. Analog zu diesen Ergebnissen war in der Studie von Annegers et al. das Risiko, einen akut-symptomatischen Anfall zu erleiden, für Männer fast doppelt so hoch wie für Frauen (67). Dies ist unter anderem durch eine höhere Inzidenz von den zugrunde liegenden Ätiologien wie Schädel-Hirn-Traumata und zerebrovaskuläre Läsionen bedingt.

4.5.2 Ätiologien und Ursache für das Vorherrschen von Alkoholentzugsanfällen

Gut vier Fünftel der akut-symptomatischen Anfälle waren auf eine metabolisch-toxische Genese zurückzuführen, davon über neunzig Prozent auf einen Alkoholentzug. Das bedeutet, dass in der vorliegenden Studie drei Viertel aller akut-symptomatischen Anfälle Alkohol-bedingt waren. Im Vergleich zu vielen bisherigen Studien war dieser Anteil deutlich höher. In einer Inzidenz Studie

aus den USA waren nur 14% der akut-symptomatischen Anfälle durch Alkohol oder illegale Drogen bedingt (67). Akute Schlaganfälle und Schädel-Hirn-Traumata mit jeweils 16% sowie ZNS-Infektionen mit 15% waren die häufigsten Ursachen.

In deutlicher Abgrenzung zu den vorliegenden Ergebnissen waren in einer Studie aus China nur 4% durch einen Alkohol- bzw. einen Drogenentzug bedingt. Mit 24% und 21% waren zerebrale Ischämien und metabolische Ursachen wie Hypoglykämie die führenden Ätiologien (70). Der niedrige Anteil der Alkoholentzugsanfälle könnte möglicherweise durch den reduzierten Alkoholkonsum in asiatischen Ländern bei Mangel des Enzyms Acetaldehyd-Dehydrogenase, welches den Abbau des Alkohols bewirkt, bedingt sein.

Einhergehend mit den Ergebnissen der aktuellen Studie zeigte eine Studie aus Denver von 1976 einen hohen Anteil an Alkohol-assoziierten Anfällen. Von insgesamt 472 erwachsenen Patienten, die sich aufgrund eines epileptischen Anfall in der Rettungsstelle vorstellten, hatten 41% einen relevanten Alkoholabusus in der Vorgeschichte (71).

Eine weitere Erklärung könnte eine verlängerte Prähospitalzeit bei Schlaganfallpatienten bei größeren Distanzen zur nächstgelegenen Stroke Unit sein, sodass mehr akut-symptomatische Anfälle zerebrovaskulärer Genese prähospital auftreten.

Der hohe Anteil der Alkoholentzugsanfälle und dementsprechend niedrige Anteil an akuten ZNS-Läsionen könnten durch das schmale Zeitfenster bis zum Eintreffen in die Rettungsstelle bedingt sein. Die Patienten mit einem Alkoholentzug haben vor dem Auftreten eines epileptischen Anfalles meist kein ausreichendes neurologisches Defizit und stellen sich demnach nicht vorher in der Rettungsstelle vor.

In der vorliegenden Studie war ein Fünftel der akut-symptomatischen Anfälle auf eine akute ZNS-Läsion zurückzuführen, davon waren drei Viertel durch einen akuten Schlaganfall und das restliche Viertel durch entzündliche Prozesse, akute Schädel-Hirn-Traumata und einen Starkstromunfall bedingt. Das Verhältnis ischämischer vs. hämorrhagischer Schlaganfall lag bei 1:2,4. Dieses Ergebnis stimmt überein mit Daten von Labovitz et al., die akut-symptomatische Anfälle doppelt so häufig nach hämorrhagischen Schlaganfällen (8% im Rahmen einer Subarachnoidalblutung und 7% im Rahmen einer intrazerebralen Blutung) wie nach ischämischen Hirninfarkten mit 4,2% beobachteten (72). In einer anderen Studie von Beghi et al. 2011 war das Verhältnis intrazerebrale Blutung mit 16% vs. ischämischer Schlaganfall mit 4% noch akzentuierter. Passend zu diesen Ergebnissen konnten Beghi et al. zudem nachweisen, dass ein hämorrhagischer Schlaganfall und eine kortikale Läsion unabhängige Prädiktoren für einen akut-symptomatischen Anfall sind (73).

Sowohl die Altersverteilung als auch die vorherrschende Anfallssemiologie der vorliegenden Studie lassen sich in Anbetracht der Dominanz der Alkohol-bedingten Anfälle besser einordnen, weswegen diese im Folgenden diskutiert werden.

4.5.3 Altersverteilung

Analog zu dem Status epilepticus treten akut-symptomatische Anfälle am häufigsten in den „extremen“ Altersgruppen mit einer Inzidenz von 253/100.000 Neugeborenen/Jahr und von 123/100.000 Älteren/Jahr auf (67). Das häufige Auftreten von akut-symptomatischen Anfällen im höheren Lebensalter ist vor allem auf die hohe Inzidenz an Schlaganfällen in dieser Altersgruppe zurückzuführen. Durch den geringen Anteil an akuten Hirninfarkten in der aktuellen Studie wird der Anstieg im höheren Lebensalter nicht repräsentiert.

4.5.4 Semiologie

Die Anfallssemiologie steht im direkten Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Ätiologie. Bei einem akuten Schlaganfall mit einer fokalen Läsion sind die Anfälle meist fokal und gehen selten mit einer sekundären Generalisierung einher (74, 75). Im Gegensatz hierzu entwickeln die meisten Patienten mit einer Subarachnoidalblutung einen generalisierten Anfall. Die Irritation des Kortex durch ein hohes Blutvolumen in den basalen Zisternen und eine konsekutive Ischämie durch arteriellen Vasospasmus mit einem breiten Anfallsursprung mesial, temporal und frontal mit einer raschen Ausbreitung seien für die Generalisierung verantwortlich (76-78). Epileptische Anfälle im Rahmen einer ZNS-Infektion können sowohl fokal als auch generalisiert sein. Eine Herpes-simplex Enzephalitis zum Beispiel, bei der in 40-60% der Fälle akut-symptomatische Anfälle auftreten, führt in vielen Fällen durch die Affinität des Virus zu mesiotemporalen Strukturen zu fokalen Anfällen (79). Für einen Alkoholentzugsanfall spricht neben generalisiert tonisch-klonische Anfällen das Vorliegen weiterer klinischer Entzugssymptome (11). Dies spiegelt sich in der aktuellen Studie bei dem oben genannten hohen Anteil an Alkoholentzugsanfällen durch 81% GTKA wieder.

Sowohl GTKA als auch eine unklare Semiologie sind unabhängig mit einem akut-symptomatischen Anfall assoziierte Faktoren. Bei 15% der Patienten war die Anfallssemiologie anhand der Anamnese unklar. Wie die vorliegende Studie zeigt, sind akut-symptomatische Anfälle im Vergleich zu unprovokierten Anfällen häufiger ein de-novo Ereignis. Die Fremdanamnese, die

zur Zuordnung der Anfallssemiologie häufig unabdingbar ist, könnte bei einem erstmaligen epileptischen Anfall ungenauer sein und somit eine sofortige klare Einordnung erschweren.

4.5.5 Therapie

In der vorliegenden Studie erhielten Patienten nach einem akut-symptomatischen Anfall signifikant häufiger ein antikonvulsives Medikament in der Rettungsstelle als Patienten nach einem unprovzierten Anfall. Der führende Grund für die Gabe eines AED war eine sekundäre Anfallsprophylaxe. Dies geht einher mit der Empfehlung, Alkoholentzugsanfälle direkt zu behandeln, da das Rezidivrisiko innerhalb eines Entzuges bei 13-24% liegt (80). Von einem niedrigeren Rezidivrisiko ist bei einem Serumethanolspiegel von >100 mg/dl auszugehen (81). Sand et al. beschrieben 2002, dass die Alkoholentzugsanfälle als isoliertes Ereignis, aber auch in kurzen Clustern oder in <10% der Fälle als Status epilepticus auftreten können (82). Ein frühes Anfallsrezidiv in der Rettungsstelle war nach akut-symptomatischen Anfällen in der aktuellen Studie nicht erhöht und trat sowohl nach akut-symptomatischen als auch nach unprovzierten Anfällen in gut einem Zehntel auf. Der etwa gleich hohe Anteil an Patienten mit einem Anfallsrezidiv könnte im Zusammenhang mit der häufigeren Gabe von antikonvulsiven Medikamenten nach akut-symptomatischen Anfällen in der Rettungsstelle stehen. Zudem wurde sowohl prähospital als auch im Krankenhaus nach einem akut-symptomatischen Anfall häufiger intubiert. Den Unterschied der Versorgung im Hinblick auf AED-Gabe und Intubation liegt unter anderem an dem höheren Anteil an de-novo Ereignissen. Eine Vigilanzminderung ohne eine bekannte Epilepsie kann in der Akutsituation schwerer eingeschätzt und somit eine medikamentöse Therapie oder Sedierung eher eingeleitet werden.

Die Indikation und die Dauer einer ikталen Prophylaxe nach einem akut-symptomatischen Anfall werden kontrovers diskutiert. Eine längerfristige antikonvulsive Therapie wird nicht empfohlen, eine kurzfristige Therapie bis zum Ende der Akutphase sollte jedoch gewährleistet werden (83). Die Dauer einer Therapie sollte vor allem auf Basis der Ätiologie und der damit einhergehenden Prognose entschieden werden. Für singuläre akut-symptomatische Anfälle im Rahmen eines hämorrhagischen oder ischämischen Schlaganfalles wird eine AED-Einnahme von 1-2 Wochen empfohlen (84, 85), wohingegen nach Ausgleich einer metabolischen Störung keine AED gegeben werden müssen.

4.5.6 Prognose

Hersdorffer et al. verglich 2009 die Prognose akut-symptomatischer und unprovocierter Anfälle. Die 30-Tages Mortalität war nach akut-symptomatischen Anfällen 8,9-fach erhöht, während die 10-Jahres Mortalität keinen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen zeigte. Über einen Follow-up Zeitraum von 10 Jahren betrug die Wahrscheinlichkeit, einen weiteren unprovocierten Anfall zu erleiden, nach einem akut-symptomatischen Anfall ca. 20% und nach einem unprovociertem Anfall ca. 65% (17).

Die aktuelle Studie verdeutlicht, dass vor allem hinsichtlich der 30-Tages Mortalität in der Akutsituation ein schnelles Einschätzen des Anfalles als akut-symptomatisch mit Identifizierung der zugrundeliegenden Ursache und Einleitung einer Therapie unabdingbar ist.

4.6 Erstmaliger epileptischer Anfall in der Rettungsstelle

Im Folgenden werden die Patienten mit einem erstmaligen epileptischen Anfällen dargestellt und Kriterien diskutiert, die auf ein Erstereignis hinweisen. Ferner wird beleuchtet, in wie vielen Fällen bereits nach dem ersten Anfall die Diagnose einer Epilepsie gestellt werden kann.

Die aktuelle ist die erste Studie, die akut-symptomatische und unprovocierte Anfälle zusammenfügt und als erstmalige Anfälle mit Anfallsrezidiven vergleicht.

Mit einem erstmaligen epileptischen Anfall waren in der vorliegenden Studie sowohl ein höheres Lebensalter als auch ein häufigeres Auftreten von Grand Mal und Anfällen unklarer Semiologie assoziiert. Zudem sind sie signifikant häufiger ätiologisch auf eine akute ZNS-Läsion zurückzuführen. Von den insgesamt 695 Patienten hatten 30% einen erstmaligen Anfall. Ähnliche Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit de-novo Anfällen zeigten sich in einer multizentrischen Studie aus England. Von 4544 Patienten, die sich in der Rettungsstelle aufgrund eines epileptischen Anfalles vorstellten, hatten 61% eine bekannte Epilepsie, 12% eine ähnliche Episode in der Vergangenheit ohne die Diagnose einer Epilepsie und 22% einen ersten epileptischen Anfall (23).

Analog zu der Altersverteilung bei den akut-symptomatischen Anfällen treten erste unprovocierte Anfälle vor allem bei Kindern <12 Monaten mit einer Inzidenz von 130/100.000/Jahr und bei Erwachsenen >65 Jahren mit einer Inzidenz von 110/100.000/Jahr auf (16). Insgesamt liegt die Inzidenz der unprovocierten Anfälle mit 42- 61/100.000/Jahr (86, 87) höher als die der akut-symptomatischen Anfällen mit 29-39/100.000/Jahr (67, 86). Durch den Ausschluss der Patienten <18 Jahren in der vorliegenden Studie ist das Alter im Median von 55 Jahren bei erstmaligen Anfällen höher als in vielen anderen Studien. In der prospektiven Studie von King et al. war das

Alter der Patienten mit erst diagnostizierten unprovokierten Anfällen mit 26 Jahren deutlich jünger (88). In einer großen prospektiven Studie von Lawn et al. lag das Alter im Median bei 38 Jahren (89). Bei beiden Studien war das Einschlussalter deutlich niedriger (>5 Jahren und ≥ 14 Jahren).

Aufgrund der unterschiedlichen Prognose und Therapie werden in vielen Studien zu erstmaligen epileptischen Anfällen entweder akut-symptomatische oder unprovokierte epileptischen Anfälle analysiert. Aufgrund der oben genannten Diskrepanz der inkludierten Anfälle und der unterschiedlichen Einschlusskriterien hinsichtlich des Alters sind die Studien von King et al. und Lawn et al. mit der aktuellen Studie nur bedingt vergleichbar.

4.6.1 Anfallssemiologie

In Bezug auf die Anfallssemiologie ist in den meisten Studien ein generalisiert tonisch-klonischer Anfall unter den erstmaligen Anfällen die häufigste Anfallsform. Die Spanne reicht von 86-94% (88, 89). Dies wird durch die vorliegende Studie bestätigt. Drei Viertel der erstmaligen Anfälle, die den Patienten in die Rettungsstelle führten, waren Grand Mal und damit im Vergleich zu den erstmaligen fokalen Anfällen signifikant häufiger. In der Studie von King et al. wurden die Patienten mit einem erstmalig diagnostizierten GTKA eingeschlossen, von denen knapp die Hälfte bereits ein ähnliches Ereignis oder einen einfach-fokalen oder myoklonischen Anfall erlitten hatten, welcher jedoch nicht als epileptischer Anfall gewertet worden war.

In der Rettungsstelle lässt sich bei einem erstmaligen Ereignis die Semiologie des epileptischen Anfalles nicht immer eindeutig zuzuordnen. Dies gelingt häufig erst in der Retrospektion mit Hilfe der Laborergebnisse, der Bildgebung und des EEG. In der vorliegenden Studie wurden in Abgrenzung zu vielen Studien noch zwischen fokalen Anfällen und einer unklaren Anfallssemiologie unterschieden. Dies sollte vor allem den Anteil der Anfälle widerspiegeln, bei denen auf dem Boden der Anamnese keine Zuordnung möglich ist. In den Studien von King et al. und Lawn et al. hingegen wurden die Patienten mit anderen Anfallssemiologien unter Nicht-GTKA und Andere zusammengefasst.

4.6.2 Diagnose einer Epilepsie nach einem erstmaligem Anfall

Die Frage hinsichtlich des Rezidivrisikos, der nicht Anfalls-bezogenen Prognose und der Indikation zur medikamentösen Therapie steht nach einem erstmaligen unprovokierten Anfall im Vordergrund. Zur Beantwortung dieser ist die Zuordnung des Anfalles in die Gruppe der erstmalig unprovokierten Anfälle oder die Gruppe einer fokalen/generalisierten Epilepsie essentiell. Vor

allem durch eine detaillierte Anamnese, aber auch durch die weitere Diagnostik wie EEG und die kraniale Bildgebung kann nach einem erstmaligen Anfall teilweise die Diagnose einer Epilepsie gestellt werden. In der Studie von King et al. konnten bei 81% der Patienten nach einem erstmalig diagnostizierten epileptischen Anfall die Diagnose einer Epilepsie gestellt werden. Von 300 Patienten in seiner Studie konnte bei knapp der Hälfte bereits durch die Klinik eine Zuordnung in eine fokale oder generalisierte Epilepsie erfolgen. Durch epilepsietypische Potentiale im EEG oder Schlafentzugs-EEG wurde bei mehr als drei Viertel elektroklinisch eine Epilepsie diagnostiziert. Mit Hilfe des letzten diagnostischen Schrittes, der kranialen Bildgebung, war die Zuordnung in vier Fünftel der Fälle möglich. Die klinische Diagnose musste nur in Ausnahmefällen durch die weiterführende Diagnostik revidiert werden. Insgesamt wurde bei 58% der Patienten eine fokale Epilepsie und bei 23% eine generalisierte Epilepsie diagnostiziert (88). Entsprechend den Ergebnissen von King et al. konnte in der aktuellen Studie bei zwei Drittel der Patienten nach einem erstmaligen unprovokierten Anfall die Diagnose einer fokalen Epilepsie gestellt werden. Eine generalisierte Epilepsie wurde nicht diagnostiziert, was durch das Einschlussalter >18 Jahre und das Alter im Median von 55 Jahren bei einem erstmaligen Anfall bedingt sein könnte.

Ob nach einem erstmaligen unprovokierten Anfall bei einem Rezidivrisiko von $\geq 60\%$ entsprechend der aktuellen klinischen Definition der Epilepsie der ILAE (4) die Diagnose einer Epilepsie gestellt werden sollte, wird kontrovers diskutiert. Lawn et al. fanden heraus, dass das Rezidivrisiko zeitabhängig ist und mit Zunahme der anfallsfreien Zeit das Risiko eines Anfallsrezidivs schnell unter 60% absinkt und demnach die Kriterien für die Diagnosestellung nicht mehr erfüllt sind. Das kumulative 10-Jahres-Rezidivrisiko ist abhängig vom EEG und MRT Befund. Am höchsten ist es bei Nachweis epilepsietypischer Potentiale im EEG (76%), gefolgt vom Nachweis einer vorbestehenden epileptogenen ZNS-Läsion (67%). Bei einem unauffälligen EEG und MRT Befund ist das Rezidivrisiko am niedrigsten (53%). Nach höchstens 12 Monaten Anfallsfreiheit jedoch liegt das proportionale Risiko in allen drei Gruppen unter 60%. Dies könnte zu der Fehldiagnose einer Epilepsie nach einem erstmaligen Anfall führen. Demnach plädieren Lawn et al. dafür, erst nach einem Anfallsrezidiv eine Epilepsie zu diagnostizieren (89). Zusammenfassend zeigt dies, dass die Diagnose einer Epilepsie nach einem erstmalig unprovokiertem Anfall trotz oben genannter diagnostischer Möglichkeiten umstritten ist.

4.6.3 Diagnostik und Versorgung von erstmaligen Anfällen

In der aktuellen Studie konnten in 63% der unprovokierten ersten Anfälle ein epileptogener Fokus in der kranialen Bildgebung gefunden werden, was höher liegt als in anderen Studien. Nach

Ausschluss aller Patienten mit einer vorbekannten ZNS-Läsion wie Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Enzephalitis oder malignen Tumorerkrankungen zeigte sich in der Studie von King et al. in 13% der Fälle eine zerebrale Läsion, die als Ursache des epileptischen Anfalles gewertet wurde (88). In der Studie von Lawn et al. wurde ein Drittel der erstmaligen Anfälle ätiologisch auf eine vorbestehende zerebrale Läsion zurückgeführt. Sowohl in der aktuellen Studie als auch in der Studie von Lawn et al. waren unter den vorbestehenden ZNS-Läsionen zerebrovaskuläre Pathologien am häufigsten (89). Der geringere Prozentsatz einer vorbestehenden ZNS-Läsion in der Studie von King et al. ist durch das jüngere Alter und den Ausschluss der Patienten mit bekannter intrazerebraler Läsion bedingt.

In der aktuellen Studie waren die Diagnostik und die Akuttherapie nach einem erstmaligen Anfall umfangreicher als nach einem Anfallsrezidiv. In einer nationalen Studie aus England wurde bei Patienten mit einem de-novo Anfall ebenfalls häufiger eine kraniale Bildgebung veranlasst, jedoch deutlich seltener als in der vorliegenden Studie (23). Im Vergleich zu über 90% in der aktuellen Studie erhielten nur gut die Hälfte der Patienten mit einem erstmaligen Anfall aus der Studie in England ein CT oder MRT. Ähnliche Unterschiede zeigten sich in Bezug auf die stationäre Aufnahme. Während in der vorliegenden Studie über vier Fünftel der Patienten mit einem Erstereignis aufgenommen wurden, wurden nur knapp zwei Drittel der Patienten in England stationär überwacht. Der Anteil der Aufnahmen unterschied sich zwischen den Patienten mit einer bekannten Epilepsie und den Patienten mit einem erstmaligen Anfall in der Studie aus England nicht deutlich. Im Gegensatz zu über vier Fünftel der Patienten in der aktuellen Studie, die von einem Neurologen beurteilt worden sind, wurde nur ein Fünftel in England von einem Spezialisten gesehen. Die Unterschiede in der Akutversorgung zwischen England und Deutschland lassen sich durch die unterschiedlichen Strukturen beider Gesundheitssysteme erklären. In England erfolgt in der Rettungsstelle eine Grundversorgung, zur weiteren Diagnostik, Zuordnung eines Anfalles oder Initiierung einer Therapie erfolgt meist eine Überweisung zu einem Spezialisten (Neurologen/Epileptologen) (23). Diese Unterschiede in der Gesundheitsversorgung verdeutlichen, dass eine Übernahme der von Ryan et al. vorgeschlagenen standardisierten Rettungsstellenbögen aus England nur bedingt möglich ist (31).

4.7 Zusammenfassung und Ausblick für weitere Forschung

In der vorliegenden Studie konnte erstmalig gezeigt werden, dass sowohl das Laktat als auch die Kreatinkinase wichtige Biomarker in der differential-semiologischen Diagnostik sind, jedoch die

höchste Sensitivität in der Detektion eines GTKA zu unterschiedlichen Zeitpunkten vorliegt. In der Akutsituation der Rettungsstelle wies das Laktat im Vergleich zu der CK eine deutlich höhere Sensitivität in der Erkennung eines GTKA bei etwa gleicher Spezifität auf. Bei Bestimmung mit einer Latenz von mehr als 3 Stunden zum Anfall lieferte das Laktat keinen Beitrag mehr zur Differenzierung eines GTKA von einem fokalen epileptischen Anfall. Daher sollte das Laktat nur bei einer frühen Bestimmung zur Differentialdiagnostik herangezogen werden. Die höchste Sensitivität der CK wiederum konnte bei der Verlaufskontrolle, die im Median nach 19 Stunden erfolgte, erfasst werden; sie lag dennoch unterhalb der Sensitivität des Laktats. Entgegen bisherigen Studien war die CK bereits innerhalb der ersten 3 Stunden signifikant häufiger nach einem GTKA als nach einem fokalen Anfall erhöht, was die Annahme relativiert, dass von einem CK-Anstieg nach frühestens 3 Stunden auszugehen ist. Ein relativer Anstieg um 50% konnte tendenziell häufiger nach einem GTKA als nach einem fokalen Anfall erfasst werden. Anhand der Daten der vorliegenden Studie sind bei Eintreffen in der Rettungsstelle eine unverzügliche Blutentnahme mit Bestimmung der CK und des Laktats und eine standardisierte Verlaufskontrolle der CK nach 12 und 24 Stunden zu empfehlen.

Mit Hilfe der vorliegenden Studie konnten unabhängige Prädiktoren für einen Status epilepticus, einen akut-symptomatischen und einen erstmaligen Anfall identifiziert werden, die die Ersteinschätzung und die Anfallszuordnung in der Akutsituation erleichtern. Diese Ergebnisse sollen helfen, die Dringlichkeit und das Ausmaß der einzuleitenden Diagnostik besser beurteilen zu können.

Diese Studie identifiziert das Profil von Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Erleiden eines Status epilepticus. Prädiktoren für einen Status epilepticus waren ein höheres Alter, ein de-novo Ereignis, eine fokale Anfallssemiologie sowie eine vorbestehende antikonvulsive Medikation. Die Übereinstimmung der Alters- und Geschlechterverteilung dieser Studie mit vielen epidemiologischen Studien spricht für die Validität der Ergebnisse. Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien ist der Anteil an akut-symptomatischen SE in der aktuellen Studie mit 16% der Fälle niedrig. Aufgrund des demographischen Wandels mit einer alternden Bevölkerung ist mit einer Zunahme der Inzidenz des SE zu rechnen. Damit einhergehend ist mit einem Anstieg der direkten und indirekten Gesundheitskosten zu rechnen. In vielen Studien ist das höhere Alter, aber auch der de-novo SE mit einer erhöhten Mortalität verbunden, welches laut der vorliegenden Studien ebenfalls Risikofaktoren für einen SE sind. Die zugrundeliegende Ätiologie ist der stärkste Prädiktor für eine erhöhte Mortalität. Die aktuelle Studie konnte bestätigen, dass vor allem zerebrovaskuläre Erkrankungen bei älteren Menschen führender Grund für einen SE sind. Nicht

zuletzt aus gesundheits-ökonomischen Gründen ist es wichtig, den Fokus auf die Primärprävention zu lenken.

In der Rettungsstelle liegt der Fokus auf der schnellen Identifizierung einer behandelbaren Ursache des epileptischen Anfalles, was bei akut-symptomatischen Anfällen unabdingbar ist. Diese Studie soll dazu beitragen, das Profil der Patienten mit akut-symptomatischen Anfällen besser einzuschätzen. Bei einem männlichen Geschlecht, einem GTKA und einem erstmaligen Anfall sollte primär eine akut-symptomatische Ätiologie in Betracht gezogen werden. Studien konnten zeigen, dass akut-symptomatische Anfälle im Rahmen eines akuten Schlaganfalles in knapp der Hälfte der Fälle innerhalb der ersten 24 Stunden auftreten. Die vorliegende Studie legt nahe, dass sie jedoch häufig keine Immediatanfälle vor dem Eintreffen in die Rettungsstelle sind, sondern erst im stationären Verlauf auftreten. Es konnte gezeigt werden, dass in der Rettungsstelle akut-symptomatische Anfälle metabolisch-toxischer Genese, vor allem im Rahmen eines Alkoholentzugsanfalles, im Vordergrund stehen. Aufgrund dieser Ergebnisse ist eine standardisierte Bestimmung des Ethanols im Blut nach einem epileptischen Anfall zu empfehlen. Erstmalige epileptische Anfälle waren im Vergleich zu rezidivierenden Anfällen mit einem höheren Lebensalter, GTKA und Anfällen unbekannter Semiologie assoziiert und ätiologisch häufiger auf eine akute ZNS-Läsion zurückzuführen. Aufgrund des höheren Einschlussalters ≥ 18 Jahren spiegelte sich in der aktuellen Studie vor allem der zweite Inzidenzgipfel epileptischer Anfälle im höheren Alter wider. Es konnte gezeigt werden, dass ein GTKA bei Erstereignis die führende Semiologie war, da er aufgrund seiner eindeutigen Klinik als epileptischer Anfall zu erkennen ist und demnach in die Rettungsstelle führt. Eine Epilepsie konnte in der aktuellen Studie nach einem erstmaligen Anfall mit Hilfe von auffälliger kranialer Bildgebung und EEG in zwei Drittel der Fälle diagnostiziert werden. Dies verdeutlicht erneut, dass eine ausführliche Diagnostik nach einem Erstereignis unabdingbar ist.

Die vorliegende Studie zeigt, dass je nach Anfallszuordnung signifikante Unterschiede in der therapeutischen Versorgung bestehen. Nicht nur im Falle eines Status epilepticus, sondern auch nach einem akut-symptomatischen und einem erstmaligen Anfall wurde signifikant häufiger ein antikonvulsives Medikament verabreicht. Innerhalb einer Gruppe unterschieden sich die therapeutischen Maßnahmen teilweise erheblich, was einerseits die Komplexität der Behandlung widerspiegelt und andererseits das Fehlen konkreter Versorgungsleitlinien in der Rettungsstelle aufzeigt.

Wie bereits in anderen Ländern geschehen, wäre es sinnvoll, eine prospektive Studie bezüglich der Indikation diagnostischer Schritte nach epileptischen Anfällen in der Rettungsstelle durchzuführen und daraus einen standardisierten Rettungssellenschein zu entwickeln. Dies könnte z.B. die Durchführung einer doppelten kranialen Bildgebung von CT und MRT reduzieren. Ferner könnten perspektivisch Deutschland-weit geltende Leitlinien mit konkreten Anleitungen zur Erhebung der Klinik (inklusive körperliche Untersuchung), der Provokationsfaktoren und konkrete Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie anhand der vorliegenden Klinik eingeführt werden.

In einer weiteren prospektiven Studie sollte durch sequentielle CK-Bestimmungen der intraindividuelle prozentuale Anstieg der CK nach unterschiedlichen Anfallssemiologien und Bewusstlosigkeit anderer Ätiologie erfasst werden. Dies könnte dazu beitragen, einen Grenzwert zu finden, ab welchem prozentualen Anstieg der CK ein generalisiert tonisch-klonischer Anfall wahrscheinlich und somit die Detektion eines GTKA in Abgrenzung zu einer Bewusstlosigkeit anderer Ätiologie erleichtert ist.

Nicht zuletzt aufgrund ökonomischer Aspekte sollten in Fall-Kontroll-Studien weitere Risikofaktoren für das Erleiden eines Status epilepticus ermittelt werden. Vor allem bei Patienten mit bekannter Epilepsie sollten Provokationsfaktoren wie Medikamentenspiegel bei Non-Adhärenz systematisch erfasst werden.

Literaturverzeichnis

1. Reynolds EH. The ILAE/IBE/WHO epilepsy global campaign history. International League Against Epilepsy. International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 6:9-11.
2. Pfäfflin M. Epidemiologie der Epilepsien. Informationszentrum Epilepsie (ize) der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie eV. 2011;(Accessed January 9, 2017, at <http://www.izepilepsie.de/home/showdoc,id,387,aid,4163.html>).
3. 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.
4. 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, Moshe 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.
5. Fisher RS. Redefining epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(2):130-5.
6. Gaustaut H, Caveness WF, Landolt H, Lorentz de Haas AM, McNaughton FL, Magnus O, Merlis JK, Pond DA, Radermecker J, Storm van Leeuwen W. A PROPOSED INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF EPILEPTIC SEIZURES. *Epilepsia*. 1964;5:297-306.
7. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien der DGN: Status epilepticus im Erwachsenenalter. 2012;(Accessed November 24, 2016, at <http://www.dgn.org/leitlinien/2303-ll-2a-2012-status-epilepticus-im-erwachsenenalter>).
8. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(4):592-6.
9. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(1):120-2.
10. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
11. 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.
12. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*. 2004;35(7):1769-75.
13. Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med*. 1998;338(1):20-4.
14. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*. 1988;38(9):1407-10.
15. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med*. 1992;327(16):1122-7.

16. Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 1:8-12.
17. 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):1102-8.
18. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
19. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):489-501.
20. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:10-4.
21. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshe SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson 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):512-21.
22. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe 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):522-30.
23. Dixon PA, Kirkham JJ, Marson AG, Pearson MG. National Audit of Seizure management in Hospitals (NASH): results of the national audit of adult epilepsy in the UK. *BMJ open*. 2015;5(3):e007325.
24. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, Katsarou N, Hamer HM, Status Epilepticus Study Group H. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia*. 2001;42(6):714-8.
25. Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in the emergency room. *Epilepsia*. 1996;37(7):643-50.
26. Brigo F, Igwe SC, Erro R, Bongiovanni LG, Marangi A, Nardone R, Tinazzi M, Trinka E. Postictal serum creatine kinase for the differential diagnosis of epileptic seizures and psychogenic non-epileptic seizures: a systematic review. *J Neurol*. 2015;262(2):251-7.
27. Neufeld MY, Treves TA, Chistik V, Korczyn AD. Sequential serum creatine kinase determination differentiates vaso-vagal syncope from generalized tonic-clonic seizures. *Acta Neurol Scand*. 1997;95(3):137-9.
28. Wyllie E, Lueders H, Pippenger C, VanLente F. Postictal serum creatine kinase in the diagnosis of seizure disorders. *Arch Neurol*. 1985;42(2):123-6.
29. Huff JS, Melnick ER, Tomaszewski CA, Thiessen ME, Jagoda AS, Fesmire FM, American College of Emergency P. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med*. 2014;63(4):437-47 e15.

30. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Leitlinien der DGN: Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2012;(Accessed May 1, 2017, at <https://www.dgn.org/leitlinien/2302-II-1-2012-erster-epileptischer-anfall-und-epilepsien-im-erwachsenenalter>).
31. Ryan J, Nash S, Lyndon J. Epilepsy in the accident and emergency department--developing a code of safe practice for adult patients. South East and South West Thames Accident and Emergency Specialty Sub-committees. *J Accid Emerg Med.* 1998;15(4):237-43.
32. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biological psychiatry.* 2007;62(4):345-54.
33. Rüegg S. Epilepsie im Alter und ihre medikamentöse Behandlung *Epileptologie.* 2008 25:50-71
34. Glossar zur Evidenzbasierten Medizin. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierter Medizin eV. 2011;(Accessed February 23, 2017, at www.ebm-netzwerk.de/pdf/publikationen/dnebm-glossar-2011.pdf).
35. Petramfar P, Yaghoobi E, Nemati R, Asadi-Pooya AA. Serum creatine phosphokinase is helpful in distinguishing generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and vasovagal syncope. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):330-2.
36. Libman MD, Potvin L, Coupal L, Grover SA. Seizure vs. syncope: measuring serum creatine kinase in the emergency department. *Journal of general internal medicine.* 1991;6(5):408-12.
37. Willert C, Spitzer C, Kusserow S, Runge U. Serum neuron-specific enolase, prolactin, and creatine kinase after epileptic and psychogenic non-epileptic seizures. *Acta Neurol Scand.* 2004;109(5):318-23.
38. Chesson AL, Kasarskis EJ, Small VW. Postictal elevation of serum creatine kinase level. *Arch Neurol.* 1983;40(5):315-7.
39. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. *Neurology.* 2006;66(11):1727-9.
40. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med.* 1977;297(15):796-9.
41. Matz O, Zdebik C, Zechbauer S, Bundgens L, Litmathe J, Willmes K, Schulz JB, Dafotakis M. Lactate as a diagnostic marker in transient loss of consciousness. *Seizure.* 2016;40:71-5.
42. Hazouard E, Dequin PF, Lanotte R, Legras A, Ferrandiere M, Perrotin D. [Losing consciousness: role of the venous lactate levels in the diagnosis of convulsive crises]. *Presse Med.* 1998;27(13):604-7.
43. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology.* 1996;46(4):1029-35.

44. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology*. 1998;50(3):735-41.
45. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology*. 2000;55(5):693-7.
46. Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol*. 2004;11(12):800-10.
47. Standley CA, Mason BA, Cotton DB. Differential regulation of seizure activity in the hippocampus of male and female rats. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(4):1160-5.
48. Veliskova J, Desantis KA. Sex and hormonal influences on seizures and epilepsy. *Horm Behav*. 2013;63(2):267-77.
49. Mejías-Aponte CA, Jiménez-Rivera CA, Segarra AC. Sex differences in models of temporal lobe epilepsy: role of testosterone. *Brain Research*. 2002;944(1-2):210-8.
50. Rossetti AO, Novy J, Ruffieux C, Olivier P, Foletti GB, Hayoz D, Burnand B, Logroscino G. Management and prognosis of status epilepticus according to hospital setting: a prospective study. *Swiss Med Wkly*. 2009;139(49-50):719-23.
51. Rossetti AO, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield EB. Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(5):611-5.
52. Canoui-Poitrine F, Bastuji-Garin S, Alonso E, Darcel G, Verstichel P, Caillet P, Paillaud E. Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: a case-control study. *Epilepsia*. 2011;52(10):1849-56.
53. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9531):222-9.
54. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;338(14):970-6.
55. Alvarez V, Westover MB, Drislane FW, Dworetzky BA, Curley D, Lee JW, Rossetti AO. Evaluation of a clinical tool for early etiology identification in status epilepticus. *Epilepsia*. 2014;55(12):2059-68.
56. Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia*. 1994;35(1):27-34.
57. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Short-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Epilepsia*. 1997;38(12):1344-9.
58. Neligan A, Shorvon SD. Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus: a review. *Epilepsy Res*. 2011;93(1):1-10.
59. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R, Bologna Group for the Study of Status E. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*. 2003;44(7):964-8.

60. Vignatelli L, Rinaldi R, Galeotti M, de Carolis P, D'Alessandro R. Epidemiology of status epilepticus in a rural area of northern Italy: a 2-year population-based study. *Eur J Neurol.* 2005;12(11):897-902.
61. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2001;345(9):631-7.
62. Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABAA receptors. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 1997;17(19):7532-40.
63. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M, European Federation of Neurological S. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):348-55.
64. Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, Michaelides C, Ruffieux C, Bromfield EB. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol.* 2008;255(10):1561-6.
65. Penberthy LT, Towne A, Garnett LK, Perlin JB, DeLorenzo RJ. Estimating the economic burden of status epilepticus to the health care system. *Seizure.* 2005;14(1):46-51.
66. Strzelczyk A, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Hamer HM. Inpatient treatment costs of status epilepticus in adults in Germany. *Seizure.* 2013;22(10):882-5.
67. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia.* 1995;36(4):327-33.
68. Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(6):576-86.
69. Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, Bornstein N, Chambers B, Cote R, Lebrun L, Pirisi A, Norris JW. Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol.* 2000;57(11):1617-22.
70. Leung H, Man CB, Hui AC, Kwan P, Wong KS. Prognosticating acute symptomatic seizures using two different seizure outcomes. *Epilepsia.* 2010;51(8):1570-9.
71. Earnest MP, Yarnell PR. Seizure admissions to a city hospital: the role of alcohol. *Epilepsia.* 1976;17(4):387-93.
72. Labovitz DL, Hauser WA, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology.* 2001;57(2):200-6.
73. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S, Consoli D, Crespi V, Delaj L, Gandolfo C, Greco G, La Neve A, Manfredi M, Mattana F, Musolino R, Provinciali L, Santangelo M, Specchio LM, Zaccara G, Epistroke G. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology.* 2011;77(20):1785-93.
74. Faught E, Peters D, Bartolucci A, Moore L, Miller PC. Seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 1989;39(8):1089-93.
75. Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in thrombotic stroke. *J Neurol.* 1990;237(3):166-70.

76. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke*. 1997;28(8):1590-4.
77. Qureshi AI, Sung GY, Suri MA, Straw RN, Guterman LR, Hopkins LN. Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999;44(5):967-73; discussion 73-4.
78. Noachtar S, Peters AS. Semiology of epileptic seizures: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):2-9.
79. Misra UK, Tan CT, Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 6:13-8.
80. Hillbom M, Pieninkeroinen I, Leone M. Seizures in alcohol-dependent patients: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2003;17(14):1013-30.
81. Rathlev NK, Ulrich A, Fish SS, D'Onofrio G. Clinical characteristics as predictors of recurrent alcohol-related seizures. *Acad Emerg Med*. 2000;7(8):886-91.
82. Sand T, Brathen G, Michler R, Brodtkorb E, Helde G, Bovim G. Clinical utility of EEG in alcohol-related seizures. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(1):18-24.
83. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, Kilpatrick CJ, Davis SM. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000;55(9):1315-20.
84. Gilmore E, Choi HA, Hirsch LJ, Claassen J. Seizures and CNS hemorrhage: spontaneous intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurologist*. 2010;16(3):165-75.
85. De Reuck J, De Groote L, Van Maele G. Single seizure and epilepsy in patients with a cerebral territorial infarct. *Journal of the neurological sciences*. 2008;271(1-2):127-30.
86. 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.
87. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-68.
88. 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 (London, England)*. 1998;352(9133):1007-11.
89. Lawn N, Chan J, Lee J, Dunne J. Is the first seizure epilepsy--and when? *Epilepsia*. 2015;56(9):1425-31.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lili Charlotte Sophie Reinecke, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Epileptische Anfälle in der Rettungsstelle“ 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) 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

Lebenslauf

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

Publikationen

Poster

S. Reinecke, M. Holtkamp, A. B. Kowski *Comparison of patients with status epilepticus or epileptic seizure admitted to the emergency room.* 12th European Congress on Epileptology, 2016, Prag, Tschechische Republik.

M. Holtkamp, **S. Reinecke**, A. B. Kowski *Clinical variables associated with acute symptomatic seizures in the emergency department.* Annual Meeting of the American Epilepsy Society, 2016, Houston, USA.

S. Reinecke, M. Holtkamp, A. B. Kowski *Demographische und klinische Daten des Status epilepticus in der Rettungsstelle und dessen Akutmanagement.* 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (ANIM), 2017, Wien, Österreich.

Freier Vortrag

S. Reinecke, M. Holtkamp, A. B. Kowski *Vergleich von Kreatinkinase und Laktat in der Differenzierung epileptischer Anfälle unterschiedlicher Semiologie in der Rettungsstelle.* Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga, 2017, Wien, Österreich.

Danksagung

Ich möchte vor allem Prof. Dr. M Holtkamp danken, der mich als Doktorvater in den unterschiedlichen Phasen meiner Arbeit durch seine fachliche Kompetenz sehr unterstützt hat. Besonders dankbar bin ich für sein schnelles Antworten und seinen angenehmen und kollegialen Umgang mit mir, der Diskussionen und ein konstruktives Auseinandersetzen mit der Doktorarbeit ermöglicht hat. Durch seine Motivation und Großzügigkeit war es möglich, die erhobenen Daten auf unterschiedlichen Kongressen zu präsentieren und daran zu wachsen.

Mein Dank gilt ferner Dr. A.B. Kowski, der diese Arbeit betreut und durch seine emotionale und fachliche Unterstützung unabdingbar war. Durch seinen kritischen Geist und seine direkte Kommunikation ergaben sich viele inspirierende Diskussionen. Vor allem bei der technischen Umsetzung der Datenerhebung mit Erstellung einer Datenbank und bei den komplexeren statistischen Analysen hat er mir sehr geholfen.

Ferner möchte ich mich bei den Freunden und Kollegen der Arbeitsgruppe „Klinische und experimentelle Epileptologie“ der Charité – Universitätsmedizin Berlin für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die stetige Unterstützung danken. Durch sie waren die wöchentlichen Arbeitsgruppen-Treffen und die gemeinsamen Kongresse nicht nur mit Arbeit, sondern ebenfalls mit viel Spaß verbunden.

Ganz besonderen Dank möchte ich an meine Eltern und meine Schwestern aussprechen, die uneingeschränkt an mich geglaubt haben und mich bei meinen großen Lebensaufgaben stets unterstützen.

Ein großer Dank gilt meiner Freundin Roxanne, die mich vor allem inhaltlich unterstützt hat. Insbesondere möchte ich Juliane und Iris danken, die mir geholfen haben, auch in schweren Phasen dieser Arbeit an mein Können zu glauben. Durch ihre eigenen Erfahrungen und ihre Empathie war mir ein besonderes Verständnis sicher, und ich konnte durch ihre Ratschläge manch inneres Hindernis überwinden. Meine enge Freundin Elisa hat mir durch ihre stetige Präsenz, ihre selbstlose Unterstützung und ihre positive Lebenseinstellung viel Zuversicht gegeben und mir bei der Strukturierung meiner Arbeit sehr geholfen.

Natürlich gilt ein großer Dank meinem Freund Matthias, der mich in vielen Momenten des Zweifels ertragen, mich motiviert und für notwendige Ablenkung gesorgt hat. Sein Freigeist, seine Geduld und sein Humor sind und waren vom unverzichtbaren Wert.