

Aus dem Zentrum für Neurologie und Psychiatrie
der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. G.R. Fink

Prädiktiver Wert der Liquordiagnostik im nicht primär entzündlichen Status epilepticus (SE)

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Suyeon Choi
aus Trier Deutschland

promoviert am 16.11.2022

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
sowie das Jahr der Erstellung

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

2. Gutachter: Professor Dr. med. C. Müller

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.¹

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr PD Dr. med. Michael Malter

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrundeliegenden Datensatz wurde mit meiner Mitarbeit in der Klinik für Neurologie der Uniklinik Köln ermittelt. Es wurden retrospektiv, Patienten an der Universitätsklinik zu Köln in der Klinik für Neurologie behandelt wurden, analysiert. Die Identifikation der Patienten erfolgte mittels einer Datenbankabfrage in ORBIS (OpenMed; AGFA HealthCare NV, Mortsel, Belgium).

Alle erhobenen Daten wurden in Excel (Microsoft Excel 2010) in eine Tabelle eingepflegt und zur weiteren Bearbeitung in das Statistikprogramm SPSS Statistics Version 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) importiert und ausgewertet.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 13.04.2022

Unterschrift: *S. Choi*

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich noch mal an allen Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Im Jahr 2012, kam ich kurz nach dem Schulabschluss nach Deutschland, um das Studium der Humanmedizin an der Universität Köln anzutreten. Es war eine sehr bereichernde Zeit, jedoch nicht immer einfach. Immer wieder kamen Hindernisse hinzu, die die Fertigstellung dieser Arbeit verzögert haben. Umso mehr freue ich mich, nun endlich meine Promotion vollenden zu können.

Herrn Prof. Dr. med. G. R. Fink, danke ich für die Möglichkeit, in seinem Arbeitskreis meine Promotionsarbeit anfertigen zu dürfen.

Ein besonderer Dank geht an Herrn PD Dr. med. Michael Malter, für die vielen Gespräche und Anregungen, indem er stets ein Verständnis für meine Fragestellungen zeigte und viel Geduld während der gesamten Arbeitszeit aufwies. Vielen Dank für die freundliche und kompetente Betreuung durch all die Jahre.

Danken möchte ich außerdem meinem Ehemann, Benigno Florido Prados, der mir immer wieder Zuversicht gegeben hat, auch in schwierigen Phasen nicht aufzugeben und das Ziel konsequent weiterzuverfolgen. Ohne seine Unterstützung hätte ich womöglich diese Arbeit nie vollenden können.

Zu guter Letzt danke ich dem Rest meiner Familie, besonders meinen Eltern, Jaewon Choi und Dongmi Kwak, die mir das Studium erst ermöglichten und auch aus der Ferne mich jederzeit unterstützten.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Zusammenfassung	8
2. Einleitung	9
2.1. Definition	9
2.2. Epidemiologie und Inzidenz	9
2.3. Ätiologie	10
2.4. Diagnostik	11
2.4.1. Anamnese und klinische Untersuchung	11
2.4.2. Differentialdiagnose	12
2.4.3. Bildgebende Diagnostik	12
2.4.4. EEG	12
2.4.5. Labordiagnostik	13
2.5. Liquordiagnostik	14
2.5.1. Definition	14
2.5.2. Klinische Anwendung	14
2.5.3. Durchführung einer Lumbalpunktion	15
2.5.4. Liquorgrunddiagnostik	15
2.6. Klassifizierung	16
2.6.1. Semiologie	16
2.6.2. Ätiologie	17
2.6.3. EEG-Korrelate	17
2.6.4. Alter	18
2.7. Therapie	18
2.7.1. Allgemeine Therapiemaßnahmen	19
2.7.2. Medikamentöse Therapie	19
2.7.3. Nicht medikamentöse Therapie	24
2.8. Prognose	24
3. Zielsetzung	25
4. Material und Methoden	25
4.1. Patientenkollektiv	26
4.2. Liquoranalyse	27
4.3. Datenmanagement und statistische Auswertung	27
5. Ergebnisse	28

5.1.	Übersicht der Patienten	28
5.2.	Analyse der Liquorbefunde	29
5.3.	Relevanz der pathologischen Liquorwerte für das akute Behandlungsergebnis	30
6.	Diskussion	33
6.1.	Liquorpleozytose	33
6.2.	Proteingehalt im Liquor	34
6.3.	BBBD (durch Q_{Alb} bewertet).....	34
6.4.	Intrathekale Immunoglobulinsynthese	36
6.5.	Laktatgehalt im Liquor	36
6.6.	QGlc	37
6.7.	Latenzzeit zwischen Anfallsbeginn und Liquorentnahme.....	37
6.8.	Limitation der Arbeit	37
7.	Literaturverzeichnis	39
8.	Tabellenverzeichnis	47

Abkürzungsverzeichnis

≥

≥grösser gleich

A

AD.....Alzheimer-Demenz
AEDantiepileptic Drugs
ALSAmyotrophe Lateralsklerose

B

BBBDBlood-brain barrier disruption
bzglbezüglich
bzw.beziehungsweise

C

CJDCreutzfeldt Jakob Disease
CTComputertomographie

E

EEGElektroenzephalographie
EKGElektrokardiographie

G

ggramm
ggf.....gegebenfalls

H

hStunde

I

i.m.....intramuskulär
i.v.....intravenös
ICB.....Intracerebralblutung
IEF.....isoelektrischer Fokussierung
IgAImmunglobulin A
IgG.....Immunglobulin G
IgM.....Immunglobulin M
ILAE.....International League Against Epilepsy, International League Against Epilepsy

K

kgkilogramm
KG.....Körpergewicht

L

lliter

M

max maximal
mg milligramm
min Minute
mmol millimol
mRS modified Ranking scale
MRT Magnetresonanztomographie

N

N Anzahl
NKSE Non konvulsiver Status epilepticus

O

o. oder
OKB olivklonale Banden

P

PCR Polymerase chain reaction

Q

QAlb age-dependent albumin-CSF/serum-quotient
QGlc Serum-Glucose-Quotient

R

RAMPART Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial
RR Blutdruck

S

SAB Subarachnoidalblutung
SD standard deviation
SE Status epilepticus
SGTKA Status-generalisiert-tonisch-klonischer-Anfall
SHT Schädel-Hirn-Trauma
SMA Spinale Muskelatrophie

T

TBC Tuberkulose, Siehe

U

u. und

Z

z.B. zum Beispiel
ZVK zentral venöser Katheter

M

µl mikroliter

1. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war die retrospektive Analyse und statistische Auswertung von Liquorparametern nach SE, denen eine nicht primär entzündliche Ursache zugrunde liegt.

Hierdurch sollten rein anfallsbedingte Auffälligkeiten im Liquor und deren Relevanz im klinischen Kontext eruiert werden. Zu diesem Zwecke wurden Patienten mit nicht primär entzündlichem SE, welche zwischen 2006 und 2015 (10 Jahre) in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln behandelt wurden, retrospektiv analysiert. Insgesamt wurden 286 Patienten für die Studie gescreent. Bei 59 Patienten mit 61 Episoden (21%) eines SE ohne primär entzündliche Ätiologie wurde eine Liquordiagnostik durchgeführt. Als Ergebnis zeigte sich, dass ein nicht infektiöser SE selbst, selten eine Liquorpleozytose verursacht. Weitere Abklärungsmaßnahmen werden daher bei einer Liquorpleozytose empfohlen, um eine mögliche infektiöse oder neoplastische Ursache feststellen zu können. Im Gegensatz dazu zeigte sich ein erhöhter Liquor-Proteinspiegels und der BBBD bei einem nicht infektiösen SE am häufigsten. Eine BBBD war zudem mit einem ungünstigen Verlauf bei der Entlassung aus dem Krankenhaus verbunden

2. Einleitung

Einleitend wird der theoretische Hintergrund der Thematik der vorliegenden Arbeit ausgeführt. Es wird auf die Epidemiologie und Ätiologie sowie auf Begriffsdefinitionen des SE eingegangen. Weiter werden diagnostische Möglichkeiten und die Therapie beschrieben. Anschließend wird dieses Kapitel mit einer Hinführung zur Fragestellung der Arbeit abgeschlossen.

2.1. Definition

Ein epileptischer Anfall ist definiert als vorübergehendes Auftreten von Symptomen, die durch eine exzessive und synchrone neuronale Aktivität bedingt sind [1]. Konzeptionell ist ein SE ein prolongierter epileptischer Anfall, bei dem entweder Mechanismen zur Anfallsbeendigung gestört sind oder bei den Mechanismen initiiert werden, die zu einer abnormen Anfallsverlängerung führen [2]. Aus klinischer Sicht wäre es erstrebenswert, die Anfallsdauer zu kennen, ab wann ein „gewöhnlicher“ Anfall in einen SE übergeht und somit ein intensiver antikonvulsiver Therapiebedarf besteht und ab welcher Dauer des SE mit Langzeitschäden zu rechnen ist. Leider sind diese beiden gewünschten Zeitparameter aktuell nicht bestimmbar.

Historisch beruhte die Definition des SE darauf, dass der Anfall "lang genug" war, um Schaden zu verursachen oder nach Angaben von Gastaut (1964) "ein anhaltender epileptischer Zustand" bestehe. "Lang genug" wurde zunächst 1989 von der ILAE als 60 Minuten festgelegt. Im Verlauf wurde dies auf 30 Minuten reduziert [3], nachdem gezeigt wurde, dass ein SGTKA in einer tierexperimentellen Studie bereits bei einer Dauer von 40 bis 45 Minuten neuronale Schäden verursachen kann [4].

Nach der aktuellen Definition der ILAE ist der SE ein neurologischer Notfall, der durch eine Anfallsdauer von 5 Minuten bei einem SGTKA und von 10–15 Minuten bei fokalen Anfällen (konvulsiv als auch nicht-konvulsiv) oder Absencen, festgesetzt wird [2]. Außerdem wird eine Serie von zwei oder mehreren epileptischen Anfällen als ein SE gewertet, wenn zwischenzeitlich das Bewusstsein bzw. der vorbestehende neurologische Befund, nicht wiedererlangt werden [5].

2.2. Epidemiologie und Inzidenz

Der SE war Thema einiger großer epidemiologischer Studien. In einer großen prospektiven, bevölkerungsbasierten Studie aus Richmond, USA, betrug die geschätzte jähr-

liche Inzidenz 41 / 100.000 Einwohner [6]. Diese Inzidenz steht im Einklang mit den Ergebnissen von Studien aus der Schweiz, Deutschland und Italien [7, 8, 9]. Die jährliche Inzidenz in Europa wird auf etwa 10-20 / 100.000 Einwohner geschätzt [10, 8].

Ein SE kann in jedem Alter auftreten, jedoch ist das Auftreten in den ersten und späteren Lebensabschnitten am höchsten. In der Richmond-Studie betrug die Inzidenz nahezu 150 / 100.000 Einwohnern bei Kindern unter 1 Jahr. Die Inzidenz sank bis zum 5. Lebensjahr auf < 25 / 100.000 Einwohner, bis sie nach dem 40. Lebensjahr wieder auf > 50 / 100.000 Einwohner anstieg. Darüber hinaus trat bei Säuglingen und älteren Menschen ein SE von längerer Dauer (> 2 h) häufiger auf als bei Personen zwischen 1 und 65 Jahren. In einer anderen Studie [11] betrug die Inzidenzrate für Kinder < 5 Jahre 7,5 / 100.000 und für ältere Menschen 22,3 / 100.000 Einwohner. In Deutschland hatten Patienten ab 60 Jahren eine fast 13-fach höhere Inzidenzrate als jüngere Erwachsene [12].

2.3. Ätiologie

Die Ätiologie des SE bei Erwachsenen wird häufig in akute und chronische Ursachen unterteilt [13](s. *Tabelle 1*). Trotz der Angabe unterschiedlicher Auslöser in den verschiedenen Studienpopulationen sind generell die akuten Trigger häufiger und gehen tendenziell mit höheren Morbiditäts- und Mortalitätsraten einher [14, 7].

Dabei ist zu bedenken, dass dieselbe zerebrale Schädigung sowohl durch eine akute als auch eine chronische Ursache des SE, verursacht werden kann. Ein SE kann beispielsweise in der Akutphase eines Schlaganfalls oder in dessen chronischer Phase auftreten.

Zudem variieren häufig die Ursachen des SE je nach Alter des Patienten u./o. Vorhandensein einer Epilepsie. Zu den häufigsten identifizierbaren Ursachen eines SE bei Erwachsenen zählen Trauma, Tumorerkrankungen, Gefäßerkrankungen, Alkoholentzug und bei bestehender Epilepsie die Nichteinnahme der verordneten Antikonvulsiva [15, 16, 17].

Im Gegensatz dazu sind in der pädiatrischen Population kryptogene und chronische Ursachen am häufigsten. In akuten Fällen bei Kindern sind Fieber und Infektionen die häufigsten feststellbaren Auslöser [18, 19].

Auch genetische Veranlagungen wurden für längere Anfälle durch frühere Studien belegt [20, 21]. Ein klassisches Beispiel dafür ist das sogenannte Dravet-Syndrom, das aus

einer Mutation im Gen SCN1A resultiert und für die α -Untereinheit spannungsabhängiger Natriumkanäle (NaV1.1) kodiert.

Tabelle 1 : Ursachen für ein SE

Akut-symptomatische Ursachen
Akute zerebrovaskuläre Ursachen
Akute ZNS-Infektionen
Akuter Schlaganfall
Akutes Schädel-Hirn-Trauma
Alkohol - oder Drogenmissbrauch
Bekannte Epilepsie mit Umstellung o. Beendigung einer etablierten antikonvulsiven Medikation
Metabolische Entgleisungen
Chronische Ursachen
Verzögert-symptomatisch z.B. nach Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall
Progressiv-symptomatisch z.B. Tumore, chronische ZNS-Entzündungen
Idiopathisch / kryptogen

2.4. Diagnostik

Die Diagnostik des SE umfasst eine lückenlose Anamnese, die klinische Untersuchung des Patienten, eine bildgebende Diagnostik, EEG, Labor- und Liquordiagnostik. Die Liquordiagnostik wird wegen der Bedeutung für diese Arbeit in einem gesonderten Kapitel 1.5. dargestellt.

2.4.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Ein wesentlicher Punkt in der Anamnese ist die Frage nach der zuverlässigen Medikamenteneinnahme und nach Vorliegen von bereits identifizierten typischen Anfallsauslösern. Dazu gehören vor allem ein viraler - oder bakterieller Infekt, Schlafentzug, Drogen und neu applizierte Medikamente, wie z.B. Penizilline, Carbapeneme oder Chinolone [22].

Zusätzlich sind auch neben einer möglichen Aspiration in der Initialphase, Sekundärverletzungen z. B. durch Stürze möglich. Daher ist eine klinische Ganzkörperuntersuchung auf anfallsbedingte Frakturen und Gelenkluxationen obligat.

2.4.2. Differentialdiagnose

Als wichtige Differentialdiagnose ist ein psychogener-nicht-epileptischer SE zu nennen [13]. Es existieren keine spezifischen Biomarker, die eindeutig zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen differenzieren [23], jedoch weisen klinisch eine lange Anfallsdauer, ein fluktuierender Verlauf, asynchrone Bewegungen, das Vorschieben des Beckens, seitliches Hin- und Herwerfen des Kopfes, geschlossene Augen, Schreien während des Anfalls und Erinnerungen, an Vorkommnisse im Anfall, auf eine psychogene Anfallsursache hin. Zungenbisse, Einnässen oder Verletzungen im Anfall sind in ihrer Aussagekraft hingegen nicht ausreichend für die Unterscheidung zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen [24]. Die Serum-Creatinkinase als Routineterminalparameter kann ebenfalls zur Differentialdiagnostik hilfreich sein [25].

2.4.3. Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik erfolgt mittels MRT oder CT um Blutungen, Ischämien oder onkologische Ereignisse zu identifizieren. Dabei achtet man auf Hinweise für strukturelle oder entzündliche Ursachen [13]. Generell ist ein MRT die Untersuchung der Wahl. Ist jedoch aufgrund eines akuten Geschehens nicht ausreichend Zeit für die Durchführung eines MRTs oder bestehen Kontraindikationen hierfür, kann zunächst auch ein CT erfolgen. Fällt dieses jedoch unauffällig aus, obwohl klinische Anhaltspunkte für einen ischämischen Schlaganfall (z.B. Hemiparese oder Vorhofflimmern) gegeben sind, wird eine CT-Angiographie aufgrund der zusätzlichen Therapieoptionen einer Thrombolyse und Thrombektomie, empfohlen [22].

2.4.4. EEG

Ein EEG ist für das Management nicht sofort und nicht in allen Fällen erforderlich. Ein SGTKA z.B. kann aufgrund der typischen Semiologie rein klinisch beurteilt werden. Bei fraglich psychogenen Anfällen oder non-convulsiver Semiologie ist das EEG zur ätiologischen Einordnung oft unerlässlich. Zudem kann es zum Neuromonitoring unter der Behandlung eingesetzt werden. Die Dringlichkeit der EEG-Ableitung hängt vom klinischen Erscheinungsbild des Patienten und seinem Ansprechen auf die Behandlung ab. Bei einem eindeutigen SGTKA steht die Akuttherapie vor der EEG-Diagnostik. Bei nicht eindeutiger Zuordnung, ob ein SE vorliegt oder bei Anfallspersistenz trotz adäquater Therapie, ist das EEG in der Akutphase wiederum unverzichtbar. Ist kein EEG verfügbar und es besteht der Verdacht auf einen nicht-convulsiven-Status epilepticus (NKSE), kann eine empirische antikonvulsive Therapie erforderlich sein. Ein NKSE wurde bei bis

zu 1/3 der Patienten dokumentiert, die nach einer Behandlung wegen eines SGTKA, auf eine Intensivstation aufgenommen wurden [6]. Im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung ist das EEG im Neuromonitoring wichtig. Hiermit kann bei intubierten und beatmeten Patienten, die nicht klinisch beurteilbar sind, die Narkosetiefe bestimmt werden. Auch die Beurteilung zu einer Beendigung des SE ist hiermit möglich [22].

2.4.5. Labordiagnostik

Die notfallmäßige Labordiagnostik (s. *Tabelle 2*) kann mögliche metabolische Provokationsursachen für den SE und sekundäre Veränderungen aufzeigen. Wenn bei einer Person eine Epilepsie bekannt ist, sollten die Serumkonzentrationen der antikonvulsiven Medikamente ermittelt werden, um die Therapieadhärenz zu bestimmen. Bei Patienten mit Fieber sollten zusätzlich Kulturen von Körperflüssigkeiten (Blut, Urin und Liquor) in Betracht gezogen werden und möglicherweise sind Antibiotika erforderlich. Ein Teil der Laborwerte dient auch der Früherkennung bereits eingetretener oder drohender Komplikationen des SE. Bedingt durch die Muskelkontraktion während eines Anfalls kann eine Kreatinkinaseerhöhung zur Rhabdomyolyse mit konsekutivem Nierenversagen führen. In diesem Fall ist eine zusätzliche Flüssigkeitstherapie notwendig. Ein erhöhtes Troponin kann ein Zeichen einer beginnenden Tako-Tsubo-Stresskardiomyopathie sein [26].

Tabelle 2 : Notfallmäßige Labordiagnostik

Glukose
Natrium und Kalium; Kalzium, Magnesium, Phosphat
Blutgasanalyse (pH)
Laktat
Kreatinin und Harnstoff
Leberwerte und Ammoniak
Leukozyten, C-reaktives Protein
Thrombozyten, Quick-Wert/INR, partielle Thromboplastinzeit
TSH
Alkoholspiegel; toxikologisches Screening
Kreatinkinase, Troponin; evtl. Myoglobin
Liquorstatus, Bakteriologie, Herpesdiagnostik mittel Polymerase-Kettenreaktion und Enteroviren
Ggf. Antiepileptikaspiegel

INR; International Normalized Ratio

2.5. Liquordiagnostik

2.5.1. Definition

In der Liquordiagnostik handelt es sich um die Abnahme von Nervenwasser (Liquor), das von den Plexus choroidei gebildet wird und aus einer wasserklaren, protein- und zellarmen Flüssigkeit besteht [27].

2.5.2. Klinische Anwendung

Die Liquoranalytik dient zum Nachweis einer Entzündung im Liquorraum oder ZNS u.a. Meningitis, Enzephalitis, Myelitis, Radikulitis und (Poly-)Neuritis. Zudem liefert der Nachweis von malignen Zellen wichtige Hinweise auf neoplastischen Erkrankungen des ZNS. Der Nachweis von Blut und seinen Abbauprodukten können zur Diagnose auf eine CT-negative Subarachnoidalblutung beitragen. Eine zunehmende Rolle spielt die Liquordiagnostik bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie vor allem bei Demenz und seinen Differentialdiagnosen [27]. Zudem gibt es Erkenntnisse aus den letzten Jahren, dass der SE ebenfalls mit einer Antikörper-vermittelten Immunezephalitis assoziiert sein kann [28, 29].

Die Routineparameter und Referenzbereiche einer Liquordiagnostik sind in *Tabelle 3* zusammengefasst.

Tabelle 3: Übersicht der Routineparameter und Referenzbereiche [27]

Parameter	Methode	Normalbefund
Beschaffenheit	Inspektion	klar, farblos
Zellzahl (Leukozyten/ μ l)	manuell, Lichtmikroskopie, Fuchs-Rosenthal-Kammer,	< 5
Differenzialzellbild	manuell, Lichtmikroskopie, Pappenheim-Färbung,	lymphomonozytär (Verhältnis 2:1 bis 3:1)
Gesamtprotein (mg/l)	Nephelometrie/ Turbidimetrie	< 500
L-Laktat (mmol/l)	enzymatisch	0,9–2,7 (altersabhängig)
Glukose (L/S)	enzymatisch	> 0,50
Albumin (L/Sx10-3)	Nephelometrie	< 5–10 (altersabhängig)
Ig-Synthese im ZN	Nephelometrie	nicht nachweisbar
Erregernachweis	Gramfärbung, Kultur, Mikro- skopie, PCR, Antigennach- weis	nicht nachweisbar

erregerspezifische Antikörper (Berechnung der Synthese im ZNS)	Enzymimmunoassays	nicht nachweisbar
hirnspezifische (pg/ml)	Proteine Enzymimmunoassays	Tau-Protein (< 450) Phospho- Tau (< 60) Abeta1-42 (> 550) (labor- und assayspez. Grenzwerte beachten) A- beta1-42/Abeta1-40-Quotient (> 0,1)

L/S = Liquor-Serum-Quotient

2.5.3. Durchführung einer Lumbalpunktion

Die Technik wird im Sitzen oder in Seitenlage durchgeführt. Hierbei wird der Liquor mittels einer dünnen Hohlnadel im Interspinalraum zwischen LWK 3 und LWK 5 entnommen. In Ausnahmefällen erfolgt die Punktion subokzipital. In der Routinediagnostik werden sogenannte atraumatische Punktionsnadeln verwendet wodurch ein postpunktionelles Syndrom (wie z.B. orthostatische Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Lichtempfindlichkeit) minimiert werden kann. Eine lokale Betäubung kann bei Bedarf vorgenommen werden, ist in der Regel jedoch nicht erforderlich. Vor der Punktion sollten Kontraindikationen wie z.B. erhöhter Hirndruck, Blutungsneigung oder Infektionen im Verlauf des Punktionsweges ausgeschlossen werden. Eine ärztliche Aufklärung muss vor dem Eingriff erfolgen [27].

2.5.4. Liquorgrunddiagnostik

Die Liquordiagnostik besteht aus einem dreiteiligen Stufenprogramm. In der *Tabelle 4* sind die jeweiligen Stufen mit den dazugehörigen Parametern zusammengefasst und dargestellt [27].

Tabelle 4 : Stufen der Liquordiagnostik [27]

Stufe	Parameter	Fragestellung
Eilanalytik	Beschaffenheit (ggf. 3-Gläser- Probe), Gesamtprotein, Laktat, Zellzahl	akute Entzündung, bakteriell-viral, Blutung (SAB, ICB)
Bisanalytik	Q _{AIB} , IgG, IgA, IgM, OKB	intrathekale Entzündung,

		Schrankenstörung
	Differentialbild	Differenzierung von Entzündung, Blutung und Tumorbefall
	Gramfärbung und Kultur	Erregernachweis (Bakterien, Pilze)
Spezialanalytik	erregerspezifische Antikörper	Infekt vs. Autoimmunerkrankung
	ZNS-eigene Proteine	neurodegenerative Erkrankungen (AD, CJD, ALS, SMA, Narkolepsie usw.)
	Immunzytologie, Tumormarker	Tumor: Bestätigung und Typisierung
	Antigennachweis	Erregernachweis bzw. Bestätigung (V. a. Bakterien, Pilze)
	PCR	Goldstandard für Viren, ergänzend bei TBC, anderen Bakterien und Parasitosen

2.6. Klassifizierung

Prinzipiell kann jeder Anfall in einen SE übergehen. Die Mortalität und Morbidität ist je nach vorliegendem Anfallstyp unterschiedlich. Der SGTKA geht mit der höchsten Mortalität und Morbidität einhergeht [30]. Die ILAE hat 2015 eine neue Klassifikation zum SE vorgeschlagen, die auf 4 Achsen (der Semiologie, der Ätiologie, dem EEG-Korrelat und dem Alter) basiert [2]. Hierdurch erhofft man sich eine differenziertere Erfassung der entsprechenden Statusformen.

2.6.1. Semiologie

Die Hauptkriterien dieser Unterteilung sind zum einen das Vorhandensein prominenter motorischer Symptome und zum anderen die Bewusstseinslage (qualitativ oder quantitativ). Diese Formen mit ausgeprägten motorischen Symptomen und Bewusstseinsstörungen können als ein SGTKA, im Gegensatz zu den nicht konvulsiven Formen der SE (NKSE), zusammengefasst werden. Die detaillierte semiologische Einteilung ist in *Tabelle 5* aufgeführt.

Tabelle 5 : Semiologische Einteilung des SE gemäß ILAE 2015

A. Mit prominenten motorischen Symptomen	
1. SGTKA (CSE, synonym: bilateral tonisch-klonischer SE)	a. Generalisiert (i. e. bilateral) konvulsiv
	b. Fokaler Beginn mit Evolution zu bilateral konvulsivem SE
	c. Unbekannt, ob fokaler oder generalisierter Beginn

2. Myoklonischer SE (prominente epileptische myoklonische Zuckungen)	a. Mit Koma	
	b. Ohne Koma	
3. fokal motorisch	a. Wiederholte fokal motorische Anfälle (einschließlich Jackson)	
	b. Epilepsia partialis continua (EPC) (per definitionem ohne Bewusstseinsstörung)	
	c. Adversiver Status	
	d. Okuloklonischer Status	
	e. Iktale Parese (i. e. fokal inhibitorischer SE)	
4. Tonischer SE	-	
5. Hyperkinetischer SE	-	
B. Ohne prominente motorische Symptome (i. e. NKSE)		
1. NKSE mit Koma (einschließlich sog. „subtiler“ SE)	-	
2. NKSE ohne Koma	a. Generalisiert	i. Typischer Absencenstatus
		ii. atypischer Absencenstatus
		iii. Myoklonischer Absencenstatus
	b. Fokal	i. Ohne Bewusstseinsstörung
		ii. Aphasischer Status
		iii. Mit Bewusstseinsstörung
	c. Unbekannt, ob generalisiert oder fokal	i. Autonomer SE

2.6.2. Ätiologie

Die Ätiologie ist bezüglich der Prognose des Patienten, einer der wichtigsten Parameter. Dies liegt daran, dass die Ursache des SE, oft selbst lebenslimitierend sein kann [2]. Nach der Klassifizierung der ILAE wird die Ätiologie in symptomatisch (akut, verzögert, progressiv) oder kryptogen unterteilt.

2.6.3. EEG-Korrelate

Der NKSE tritt klinisch als qualitative oder quantitative Bewusstseinsstörung, Verhaltensabnormalität, vegetative Reaktion oder als rein subjektive Wahrnehmung auf [31]. Da die Klinik jedoch häufig unspezifisch ist, ist eine EEG-Ableitung zur Diagnosestellung bzw. -sicherung unersetzlich.

Beispielsweise wird eine Absence durch ein typisches EEG-Korrelat, in Form von generalisierten spike-wave-Paroxysmen in einer Frequenz von 3/s, definiert. Diese Statusform kann somit nur durch das Vorliegen solch eines EEG-Befundes diagnostiziert werden. Dieser Typ von Anfall geht mit der geringsten Mortalität und Morbidität einher [30].

Eine Sonderform ist der subtile SE. Der subtile Status wird als Endstadium eines SGTKA verstanden und benötigt meist eine intensivmedizinische Überwachung. Bei dieser seltenen Form kommt es zu einer elektromechanischen Entkopplung und somit häufig zu einer Diskrepanz zwischen der klinischen Symptomatik und dem EEG. Der konvulsive Anfall ist zwar „von außen“ nicht mehr sichtbar, im EEG persistiert jedoch das Statusmuster. Daher sollte bei Nachlassen der konvulsiven Symptomatik im Rahmen einer Status-Therapie und anhaltender Bewusstseinsstörung ein subtiler SE mittels EEG ausgeschlossen werden [30].

2.6.4. Alter

Diese Kategorie wird in die Neonatalperiode (bis zum 30. Lebenstag), Kleinkindalter (1 Monat bis 2 Jahre), Kindesalter (> 2 Jahre - 12 Jahre), Adoleszenz (> 12 Jahre bis 59 Jahre) und Senioren (> 60 Jahre) unterteilt [2]. Diese Differenzierung soll demonstrieren, dass beispielsweise ein neonataler SE einen völlig anderen Grund u./o. Prognose haben kann als bei einem älteren Kind oder Erwachsenen.

2.7. Therapie

Die Behandlung des SE sollte umgehend beginnen, um die mit dem SE verbundene Morbidität und Mortalität zu verringern (siehe Kapitel 1.8.). Vorrangiges Ziel der Therapie ist die rasche Beendigung der Anfälle, da mit zunehmender Dauer des SE Morbidität und Mortalität ansteigen [30]. Es hat sich in tierexperimentellen [4] und klinischen Studien [32, 33] gezeigt, dass ein anhaltender Anfall zu einer dauerhaften neuronalen Schädigung führen kann. Derzeit besteht Einigkeit darüber, dass die Behandlung bei SGTKA, nach 5 Minuten eingeleitet werden sollte [2]. Therapeutisch unterscheiden wir allgemeine Therapiemaßnahmen zur Stabilisierung der Vitalparameter und zur Vermeidung von Folgeschäden und eine spezifische antikonvulsive Therapie zur Durchbrechung des SE. Evidenzbasierte Therapieempfehlungen aus ausreichend großen randomisierten Studien liegen nur für den SGTKA im Initialstadium vor. Die Empfehlungen zu fokalen SE sind hieran angelehnt.

2.7.1. Allgemeine Therapiemaßnahmen

Zur akuten allgemeinen Erstversorgung müssen zuerst die Vitalparameter wie Freihaltung der Atemwege, Oxygenierung und hämodynamische Stabilität gesichert werden [22].

2.7.2. Medikamentöse Therapie

1) Initialstadium

Das Initialstadium, entspricht meist der Prähospitalphase und besteht innerhalb der ersten 5 bis 10 Minuten. In diesem Stadium kann der SE noch mit Benzodiazepinen (z.B. Diazepam, Lorazepam und Midazolam) in jeder Verabreichungsform, erfolgreich durchbrochen werden. Hier ist zudem ein spontanes Sistieren noch möglich [34]. In einer doppelt-blinden randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit von Lorazepam zu Diazepam verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede beider Substanzen [35].

In einer weiteren doppelt-blinden randomisierten Studie wurde bei Erwachsenen die intravenöse Wirksamkeit von Lorazepam, Diazepam und einem Placebomedikament verglichen. Beide Benzodiazepine waren gegenüber dem Placebo signifikant wirksam [36]. Die RAMPART-Studie, in welcher die Wirkung von intramuskulär appliziertem Midazolam mit intravenös verabreichtem Lorazepam verglichen wurde, zeigte eine Überlegenheit von Midazolam wegen der rapiden Wirksamkeit und Praktikabilität des verwendeten Studieninjektors in der Akutsituation [37].

2) Etabliertes Stadium

Ein etablierter SE besteht, wenn durch Gabe von Benzodiazepinen kein Anfallsdurchbruch erreicht werden kann. Als Zeitdauer werden 10 bis 30 Minuten, in manchen Studien sogar 60 Minuten nach Beginn angegeben. Im praktischen Behandlungsablauf entspricht dieses Stadium somit üblicherweise der Erstversorgung nach Eintreffen in der Notaufnahme bzw. auf der Intensivstation. In diesem Stadium wird mit Antikonvulsiva intravenös therapiert. Die meisten Daten liegen für Phenytoin, Valproat, Levetiracetam und Phenobarbital vor [38]. Lacosamid zeigte ebenfalls deutliche Hinweise auf eine gute Wirksamkeit und in einer Studie von 2017 wurden die ersten Daten zur Behandlung mit Brivaracetam veröffentlicht [39, 40, 41, 42]. Valporat, soll laut Studienlage zu den Therapiestrategien, die gleiche Wirksamkeit zeigen wie Phenytoin [43]. Später wurde in einer randomisierten offenen Studie die Wirkung von Levetiracetam (20mg / kg über 15 min) intravenös zu Lorazepam (0,1 mg/kg über 1-2 min) intravenös verglichen. Dort

zeigte sich, dass Levetiracetam eine gute Alternative zu Lorazepam, vor allem bei Patienten mit Atemwegserkrankungen und Hypotonie, darstellt [44]. Eine nicht randomisierte und prospektive Studie verglich Phenytoin, Valproat und Levetiracetam und demonstrierte, eine gleichermaßen gute therapeutische Wirkung aller 3 Substanzen bei einem SGTKA [45]. Valproat, Levetiracetam sowie Phenobarbital können anhand der Auswertung einer Metaanalyse [46], als Erstlinientherapie im etablierten SE eingesetzt werden. Für Phenytoin als Erstlinieneinsatz fand sich anhand der Daten keine ausreichende Evidenz. In einer multizentrischen doppelt-blind randomisierten Therapiestudie wurde die Wirksamkeit von Fosphenytoin, Valproat und Levetiracetam verglichen und zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit und Inzidenz von Nebenwirkungen [47].

3) Refraktäres Stadium

Ein refraktärer SE liegt vor, wenn dieser trotz Behandlung mit zwei ausreichend dosierten sowie adäquat ausgewählten Antikonvulsiva andauert. Die zeitliche Dauer wird mit ca. 60 Minuten angegeben [48, 49]. Spätestens an diesem Punkt des Stadienmodells stellt sich die Frage der Therapieeskalation in Form einer Intubationsnarkose. Außerdem ist für die Steuerung der Narkotika ein kontinuierliches EEG-Monitoring zur Erreichung eines Burst-Suppression-Muster oder zumindest eine serielle EEG-Ableitung notwendig. Die Medikamente der Wahl in diesem Stadium sind Midazolam, Propofol und Thiopental / Pentobarbital. In einer retrospektiven Studie wurde von einer Remissionsrate von 78 % bei kontinuierlicher Midazolamgabe berichtet. Vor allem in höherer Dosierung (0,4 mg/kg/KG versus 0,2 mg/kg/KG) zeigten sich weniger Rezidiv-Anfälle nach Absetzen der Therapie [50]. In einer sekundären Analyse der RAMPART-Studie [37] wurde die Auswirkung einer Intubationsnarkose auf den Outcome der Patienten diskutiert [51]. Die Beurteilung der Datenlage war jedoch erschwert, da häufig die Intubation nur für einen kurzen Zeitraum andauerte. Außerdem stellte sich die Beatmungstherapie und intensivmedizinische Versorgung, im Allgemeinen schon selbst als eigenständiger Risikofaktor dar [52].

Generelle Risikofaktoren für refraktäre SE sind der NKSE und fokale motorische Anfälle zu Beginn [49]. Häufige Ursachen für einen refraktären SE sind die Enzephalitis sowie das Syndrom des „Fieberinfektions-bedingten Epilepsiesyndroms (FIRES)“ [53]. Zudem erweisen sich erstmalige sogenannte „new onset“ SE ohne vorbestehende Epilepsie oder eine andere neurologische Vorerkrankung und ohne eine akute strukturelle, toxische oder metabolische Ursache, als besonders therapierefraktär. Die Ursache der Mehrzahl von „new onset refractory status epilepticus (NORSE)“ ist noch unbekannt,

jedoch wird bei einer möglichen Autoimmunenzephalitis als Ursache neben einer anti-epileptischen Therapie auch eine immunsuppressive Therapie für die Durchbrechung und Besserung der Prognose durchgeführt [54, 55].

4) Super-refraktäres Stadium

Ein super-refraktärer SE ist das letzte Stadium, bei dem trotz der Behandlung mittels Narkose über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden, weiterhin Anfallsaktivität vorhanden sind. Es wird geschätzt, dass 15% aller im Krankenhaus aufgenommenen Fälle von SE in diese Kategorie fallen [56].

Da bis jetzt keine ausreichende Evidenz über die Wirksamkeit sowie die Reihenfolge der möglichen Medikamente vorliegen, stellt die Therapie eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Zudem gibt es keine klaren Empfehlungen für den Zeitpunkt eines Strategiewechsels vom sogenannten beobachteten Abwarten („watchful waiting“) zu der Einleitung einer aggressiveren Therapie. Da allerdings das Letalitätsrisiko bei etwa 60 % liegt, scheint es wichtig, dass überhaupt Maßnahmen getroffen werden [57].

Der Einsatz von Ketamin, einem NMDA-Antagonisten, zeigte eine Erfolgsrate von 33 % und sollte aufgrund von psychiatrischen Nebenwirkungen wie Halluzinationen und sympathikoadrenerge Stimulationen, mit Midazolam kombiniert werden. Ketamin scheint vor allem beim autoimmun ausgelösten SE eine besonders gute Wirkung zu haben, jedoch ist die klinische Datenanlage bzgl. dessen nicht ausreichend, um eine allgemeine Therapieempfehlung zu geben [58]. Zudem ist bisher nicht bekannt, wie hoch der Anteil eines super-refraktären SE mit autoimmuner Ursache ist. Bei einem therapierefraktären Verlauf kann eine zusätzliche Cortison-Stoßtherapie mit Methylprednisolon 1000 mg / d i.v. für 3 bis 5 Tage erfolgen. Bei positivem Antikörper-Status kann eine probatorische intravenöse Immunglobulintherapie oder eine Plasmapherese diskutiert werden [59]. Magnesiumionen können ebenfalls NMDA-Rezeptor blockieren und werden aufgrund der geringen Nebenwirkungen häufig als adjuvante Therapie und bei eklamptischen Anfällen eingesetzt [60]. Die Wirkung von modernen inhalativen Anästhetika zur Therapie von super-refraktären SE wurde in einer Metanalyse von 2015 untersucht. Dort zeigte Isofluran eine GABAerge Wirkung und ergab eine Erfolgsrate von 93% bei allerdings geringer Fallzahl von 28 Patienten [61]. Lidocain als Natriumkanalblocker zeigte in einer Kombination mit Phenytoin eine Remissionsrate von 70 %. Die Auswertung erfolgte von 76 Patienten mit refraktären SE aus insgesamt 13 Studien [62].

In der folgenden *Tabelle 6* werden die oben beschriebenen Stadien und die dazugehörigen Therapieempfehlungen nochmal anschaulich zusammengeführt.

Tabelle 6 : Medikamentöse Stufentherapie bei SGTKA (Angaben in [kg] beziehen sich auf das Körpergewicht)

Initialstadium (5 - 10 Minuten)	
Intravenöse Applikation möglich:	
Lorazepam 0.05 mg/kg/KG, maximal 2 mg/min, ggf. wiederholen, Maximaldosis 8 mg	
oder: Clonazepam 0,015 mg/kg/KG, ggf. wiederholen, Maximaldosis 3 mg	
oder: Diazepam 0.15 mg/kg/KG, ggf. wiederholen, Maximaldosis 30 mg	
Keine intravenöse Applikation möglich:	
Midazolam 5-10 mg i.m. oder intranasal (5 mg pro Nasenloch), Maximaldosis 20 mg	
Diazepam 10-20 mg rektal, Maximaldosis 30 mg	
Etabliertes Stadium (10 - 30 Minuten, Behandlung auf einer Intensivstation)	
Intravenöse Applikation, zugelassene Substanzen:	
Phenytoin	20 mg/kg/KG, maximal 50 mg/min <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ziel: Serumspiegel 20-25 mg/l ▪ regelmäßige Spiegelkontrollen notwendig ▪ separater sicherer i.v. -Zugang ▪ keine vorherige ZVK-Anlage, da zu zeit- aufwändig ▪ EKG- und RR-Monitoring notwendig ▪ Kontraindikation AV-Block II° oder III°
Valproat	20-30 mg/kg/KG i.v., max. 10 mg/kg/KG/min <ul style="list-style-type: none"> ▪ ggf. nach 10 min wiederholen, kumulativ max. 3000 mg ▪ Ziel für die Weiterbehandlung: Serumspiegel 100–120 µg/ml ▪ enzyminhibierender Effekt ▪ teratogener Effekt
Phenobarbital	15-20 mg/kg/KG i.v., max. 100 mg/min <ul style="list-style-type: none"> ▪ stark sedierend, nur in Intubationsbereitschaft ▪ Ziel für die Weiterbehandlung: Serumspiegel 30–50 µg/ml
Intravenöse Applikation, nicht zugelassene Substanzen:	
Levetiracetam	30-60 mg/kg/KG i.v., max. 500 mg/min <ul style="list-style-type: none"> ▪ ausreichende Dosierung in Minuten erreichbar

Lacosamid	400 mg i.v. als Kurzinfusion über mind. 15 Minuten ▪ Kontraindikation AV-Block II° oder III°
Möglicherweise wirksame Substanz, nicht zugelassen:	
Brivaracetam	200 mg i.v. über 10 min
Refraktäres Stadium (30 - 60 Minuten, Behandlung auf einer Intensivstation)	
Intubationsnarkose	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ unter kontinuierlichem oder serielltem EEG-Monitoring ▪ Ziel: Abwesenheit von klinischen oder elektrophysiologischen Anfallsäquivalenten bzw. Burst- Suppression-Muster über 24-48 h 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ überlappend Etablierung einer oralen antikonvulsiven Therapie 	
1. Wahl:	
Midazolam	0,1-0,3 mg/kg/KG i.v. als Bolus, Erhaltungsdosis ca. 0,1-0,5 mg/kg/KG/h
Propofol	2 mg/kg/KG i.v. als Bolus, Erhaltungsdosis 2-5 mg/kg/KG/h
2. Wahl (ggf. Einsatz im super-refraktären Stadium):	
Thiopental	2-7 mg/kg/KG i.v. als Bolus, Erhaltungsdosis ca. 3-5 mg/kg/KG/h
Ketamin	2 mg/kg i.v. als Bolus, danach Perfusor 4 mg/kg/h für 24-48 h als Alternative zu Opiaten in Kombination mit Midazolam möglich
Individuelle supportive Therapien im refraktären und super-refraktären Stadium	
Thiamin 100 mg i.v. bei Hinweisen auf Ethanolabusus	
Glukose 40% 60 ml bei Hinweisen auf Hypoglykämie	
Magnesium 2 g i.v. über 1 Stunde (nicht bei hohem Magnesiumspiegel im Serum)	
Volumentherapie und Katecholamine bei Hypotension	
Frühzeitige Intubation bei respiratorischer Insuffizienz	
Forcierte Normothermie mit Fiebervermeidung	
Kortisonstoß über 3-5 Tage bei V.a. autoimmune Enzephalitis	

5) Sonderform: Absence Status

Die Behandlung und Prognose des Absence-SE unterscheidet sich von den anderen SE-Formen, da ein Absence-SE im Allgemeinen gut therapierbar ist und eine gute Prognose hat. Mittel der Wahl ist in erster Linie Lorazepam (1-2 mg i.v.) und als Zweittherapie

wird Valproat empfohlen. Da bei typischen Absencen die klinische Phänomenologie gut mit dem EEG korreliert, ist eine EEG-Ableitung bei dieser Statusform fundamental [63].

2.7.3. Nicht medikamentöse Therapie

Zu den nicht-medikamentösen Therapieverfahren, wie z.B. eine Hypothermietherapie, ketogene Diät, Elektrokrampftherapie und epileptochirurgische Versorgung, liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendungen vor, sodass der Einsatz in der Praxis eingeschränkt ist. Daher sollten diese Maßnahmen nur bei medikamentösem Versagen und unter intensivmedizinischer Versorgung mit oder ohne EEG-Monitoring eingeleitet werden [34].

2.8. Prognose

In Studien wurde gezeigt, dass ein erhöhtes Alter und akute Ursachen stark mit der Mortalität korrelieren [17]. Die Gesamtmortalität bei Erwachsenen mit einem SE beträgt etwa 20 % [64]. Die höchste Mortalität (> 76%) besteht in den höheren Altersgruppen [65]. Vermutlich ist dies auf die hohe Rate der Komorbiditäten zurückzuführen (z.B. Schlaganfall, Myokardinfarkt und andere Formen von ischämischen Hirnverletzungen), die mit schlechter Prognose einhergehen. Darüber hinaus haben ältere Patienten eine geringere Fähigkeit metabolischen Stress, der binnen eines SE auf Gehirn und Körper ausgeübt wird, auszugleichen [66].

In einer retrospektiven Studie wurden insgesamt 107 Patienten mit insgesamt 127 SE Episoden auf weitere Prognosefaktoren, wie z.B. Latenzzeit bis zur Behandlung oder zur Kontrolle der Anfälle, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Bewusstseinsstörungen, analysiert (pädiatrische und hypoxische- u./o. ischämische Hirnschäden wurden ausgeschlossen). Dort zeigte sich eine Mortalität von 15,6 % bei Erstereignis und 4,8 % bei rezidivierenden SE. Allerdings zeigte sich auch hier die für den Anfall zugrunde liegende Ursache als stärkster Prädiktor [67]. Ein weiterer interessanter Punkt in diesem Zusammenhang war, dass akute und chronische Ursachen eine ähnliche Mortalität aufweisen. Dies deutet darauf hin, dass bei Vorliegen einer akuten Ätiologie ein zusätzlicher chronischer Prozess das Ergebnis nicht verändert [66]. Eine auf NKSE beschränkte Studie zeigte eine schlechtere Verlaufsprognose, je nach Ausmaß der Bewusstseinsstörung [68], wobei auch hier die Ätiologie den größten Einfluss auf die Mortalität hatte. Einige Studien fanden Korrelationen zwischen einer Verzögerung des Behandlungsbeginns und einer schlechteren Prognose, während andere Studien, dies nicht bestätigten [42,

65]. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Zeit bis zur Behandlung für schwere SE-Episoden entscheidend ist, jedoch dies nicht für alle Arten von SE gilt.

Zusammenfassend sind ein höheres Alter und eine deutliche Bewusstseinsstörung eng mit erhöhter Mortalität und schlechter Prognose verbunden. Überlebte ein Patient das Erstereignis ohne Komplikationen, zeigte sich die Mortalität und Morbidität nachfolgender Episoden deutlich geringer. Dies deutet darauf hin, dass die zugrundeliegende Ätiologie, anstelle des SE selbst, die Hauptdeterminante für die Prognose darstellt.

3. Zielsetzung

Liquorbefunde bei nicht-infektiösen SE und bei Patienten mit bekannter Epilepsie sind selten, da die Liquoruntersuchung bei Anfällen nicht routinemäßig durchgeführt wird. Daher gibt es aktuell wenige aussagekräftige Studien über die Auswirkung von Anfällen auf Liquorparameter und deren Bedeutung bei Differentialdiagnosen. Es gibt Berichte, dass iktale Aktivität selbst pathologische Liquorbefunde, wie z.B. eine Liquorpleozytose, eine BBBD und einen erhöhten Protein- sowie Laktatspiegel verursachen kann [69, 70, 71, 72]. Die Patientenkollektive, die in den zuvor genannten Studien beschrieben worden sind, umfassten gemischte Gruppen aus Erwachsenen und Kinder, verschiedene Anfallsarten (SE wurde hier als eine Anfallsart gewertet) und SE mit infektiöser Ätiologie, sodass die Beurteilung von iktal bedingten Liquorbefunden begrenzt blieb. Ziel dieser Arbeit ist es daher, die Häufigkeit und Spezifität pathologischer Liquorwerte bei Patienten mit nicht-infektiösem SE sowie deren mögliche Relevanz für das Therapieergebnis in der Akutbehandlung zu evaluieren.

„Die folgenden Abschnitte wurden vorab veröffentlicht in: [73]“

4. Material und Methoden

Im Folgenden sollen das Patientenkollektiv, einige ausgewählte Parameter und das Datenmanagement mit der anschließenden statistischen Auswertung erläutert werden.

4.1. Patientenkollektiv

Es wurden retrospektiv, Patienten mit nicht primär entzündlichem SE, die zwischen 2006 und 2015 (10 Jahre) an der Universitätsklinik zu Köln in der Klinik für Neurologie behandelt wurden, analysiert. Die Identifikation der Patienten erfolgte mittels einer Datenbankabfrage in *ORBIS (OpenMed; AGFA HealthCare NV, Mortsel, Belgium)*. Für die Auswertung wurden alle konsekutiven Fälle herangezogen, welche nach dem ICD-10 Klassifizierungssystem mit der Diagnose SE unter der Kodierung (G41.X) in der zentralen Datenbank zu finden waren.

Die Definition eines SE erfolgte gemäß vorherigen Empfehlungen, als ein generalisierter tonisch-klonischer Anfall der länger als 5 Minuten andauert und alle anderen Anfälle mit einer Dauer von mehr als 10 Minuten oder eine Reihe von mindestens 2 Anfällen ohne Wiedererlangen des Bewusstseins zwischen den Anfällen [5].

Die Diagnose des SE wurde klinisch gestellt. Bei unklarer Klinik war zur Diagnosesicherung eine EEG-Untersuchung nach vorgegebenen Kriterien erforderlich [74]. Eine Beendigung des SE wurde angenommen, wenn die Anfallsaktivität klinisch beendet oder keine ictale EEG-Aktivität bei intubierten bzw. bewusstseinsbeeinträchtigten Patienten nachzuweisen war.

Semiologisch erfolgt die Einteilung bei Auftreten von bilateralen Myoklonien als ein SGTKA, sonst als NKSE.

Die Ätiologie wurde gemäß der ILAE-Definition in akut-symptomatisch, verzögert-symptomatisch, progressiv-symptomatisch oder kryptogen klassifiziert [75]. Patienten mit bekannter Epilepsie ohne gesicherten akuten Provokationsfaktor teilten wir der Gruppe „verzögert-symptomatisch“ zu.

Patienten mit einer posthypoxischen Enzephalopathie, meningealen Karzinomatosen, zerebraler Vaskulitis, Autoantikörper-positiver autoimmunvermittelten Enzephalitis und mit ZNS-Infektionen wurden von weiteren Analysen ausgeschlossen.

Die Therapieschemata und – abläufe erfolgten nach den aktuellen Leitlinienempfehlungen [57, 38, 34]. Es wurden Benzodiazepine, AED und Anästhetika in sequenzieller Reihenfolge als Therapeutika angewendet. Wenn keine Anfallsunterbrechung durch eine adäquat dosierte Primär- und Sekundärtherapie erreicht werden konnte, wurde ein refraktärer SE angenommen. Ein klinisch positiver Verlauf lag vor, wenn der mRS bei Entlassung sich im Vergleich zur Prähospitalphase nicht verschlechtert hatte oder wenn der mRS < 2 war. Wenn ein Patient im Krankenhaus verstarb oder bei Entlassung der Tod in absehbarer Zeit unter palliativmedizinischer Versorgung zu erwarten war, wurde dies als tödlicher Verlauf gewertet.

4.2. Liquoranalyse

Alle Daten wurden im Rahmen der klinischen Routinediagnostik während der Krankenhausbehandlung erhoben. Der Liquor wurde nach einem standardisierten Verfahren abgenommen und im Zentrallabor der Uniklinik Köln analysiert. Eine vollständige Liquoruntersuchung umfasste Zellzahl, Protein- und Laktatspiegel, Liquor / QGlc, BBBD und qualitative intrathekale IgG-Synthese. Liquorproben mit Blutkontamination wurden ausgeschlossen, da die Parameter, wie z.B. Zellzahl und Protein, nicht akkurat erfasst werden konnten. Leukozytenzahl $\geq 5 / \mu\text{l}$ und Proteinspiegel $> 0,45 \text{ g / l}$ wurden als abnormal erhöht definiert. Ein Laktatspiegel von $\geq 2,4 \text{ mmol / l}$ und ein Verhältnis von QGlc $< 0,5$ galten als pathologisch. Für die Beurteilung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion wurde der international akzeptierte Parameter QAlb (age-dependent albumin-CSF/serum-quotient) verwendet [76]. Die intrathekale-IgG-Synthese, als ein Indikator für humorale Immunreaktionen, wurde durch OKB qualitativ mit IEF nach internationalem Konsensus bewertet [77]. Nicht übereinstimmende OKB im Liquor und nicht im Serum wurden als Marker für die autochthone intrathekale-IgG Produktion angesehen.

Wir untersuchten die Assoziation zwischen pathologischen Liquorbefunden mit klinischen Merkmalen und Outcome-Parametern, wie z.B. Alter, Geschlecht, bekannter Epilepsie, Ätiologie, Art des SE, refraktärem Verlauf, positiver oder tödlicher Behandlungsverlauf und Latenzzeit vom Beginn des SE bis zur Liquoranalyse. Da diese Studie retrospektiv erhoben wurde, konnte nicht jedes Zeitintervall vom Beginn des SE bis zur Liquoranalyse genau bestimmt werden. Pragmatisch wurde bei Verlegung aus einem anderen Krankenhaus der Zeitpunkt der Klinikaufnahme in der Klinik für Neurologie als Beginn der Behandlung angesehen. Beim Auftreten eines SE während des stationären Aufenthaltes ohne detaillierte Angaben der Uhrzeit, wurde der Beginn des SE am Dokumentationstag auf 12:00 Uhr festgelegt.

4.3. Datenmanagement und statistische Auswertung

Alle erhobenen Daten wurden in Excel (Microsoft Excel 2010) in eine Tabelle eingepflegt und zur weiteren Bearbeitung in das Statistikprogramm SPSS Statistics Version 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) importiert. Zum Vergleich kategorialer Daten wurde der Chi-Quadrat-Test oder Fisher's Exact Test (bei weniger als 5 Items) verwendet, zum Vergleich unabhängiger metrischer Daten wurde der T-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Das Signifikanzniveau lag bei allen angewandten statistischen Tests bei $p \leq 0,05$ (zweiseitig).

Da es sich bei dieser Studie um eine rein retrospektive, nicht interventionelle epidemiologische Kohortenuntersuchung handelt, wurde in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Ethikkommission der Universität Köln auf eine mündliche und schriftliche Aufklärung und Zustimmung der Patienten verzichtet.

5. Ergebnisse

5.1. Übersicht der Patienten

Es wurden insgesamt 236 Patienten mit der Diagnose SE durchsucht. Von denen konnten in 186 Fällen das Vorliegen eines SE bestätigt werden. Bei 169 SE-Episoden wurden keine primär entzündliche Ursache und keine Anzeichen einer meningealen Karzinomatose gefunden.

Bei insgesamt 61 SE-Episoden von 59 Patienten, bei denen eine nicht primär entzündliche Ursache vorlag, wurde eine Liquoruntersuchung durchgeführt. Davon wurden 7 Fälle aufgrund einer Blutkontamination ausgeschlossen. Insgesamt wurden 54 Episoden von 52 Patienten analysiert.

Tabelle 7 : Demografische und klinische Daten aller Episoden bei einem SE

Gesamtkohorte: 54 Episoden von insgesamt 52 Patienten	
Alter bei Beginn	Median 74 Jahre (Umfang: 24–89, SD 16)
> 60 Jahre bei Beginn	N = 41 (76%)
Geschlecht	weiblich: N = 31 (57%)
Semiologie	konvulsiv: 26 Episoden (48%) nicht-konvulsiv: 28 Episoden (52%)
Bereits bekannte Epilepsie	N = 16 (31%)

Ätiologie	Symptomatisch: N = 41 (76%) Akut symptomatisch: N = 19 Akute intrazerebrale Blutung: N = 0 Akuter Schlaganfall: N = 2 Akutes SHT: N = 0 Alkoholentzug: N = 6 Drogenentzug: N = 4 Metabolische Störung oder Intoxikation: N = 6 Neuer zerebraler Tumor: N = 1 Verzögert symptomatisch: N = 18 Alte intrazerebrale Blutung: N = 4 Alter Schlaganfall: N = 8 Altes SHT: N = 1 Bekannte Epilepsie ohne Provokationsfaktor: N = 3 Cavernom: N = 1 Perinatale Enzephalopathie: N = 1 Progressiv symptomatisch: N = 4 Tumor ohne meningeale Karzinomatose: N = 4 Kryptogen: N = 13 (24%)
Refraktärer SE	N = 16 (30%)
Verlauf der SE Episoden	
Positiv	N = 24 (44%)
Tödlich	N = 3 (6%)

In *Tabelle 7* sind klinische Merkmale und demografische Daten der Gesamtkohorte angegeben. Das durchschnittliche Erkrankungsalter betrug 74 Jahre (IQR 23-85), wobei die meisten Patienten über 60 Jahre alt waren (76%). 57% der Episoden traten bei Frauen und 43% bei Männern auf. Die häufigste Ursache für einen SE waren akut-symptomatische Ursachen (N=41, 76%) und 13 Episoden (24%) blieben kryptogen. Von insgesamt 54 Episoden konnten wir 26 als konvulsiv (48%) und 28 als nicht konvulsiv (52%) einteilen. Bei 16 Episoden (31%) war bereits eine Epilepsie bekannt. 16 Episoden (30%) erwiesen sich als therapierefraktär gegenüber der Primär- und Sekundärtherapie. Ein positiver Verlauf bei der Entlassung wurde in 24 SE-Episoden (44%) festgestellt, während 3 SE-Episoden (6%) tödlich verliefen.

5.2. Analyse der Liquorbefunde

Eine Pleozytose fand sich in 6% der Fälle, mit mäßig erhöhten Werten (max.: 25 Zellen / μ l). Der Proteinspiegel war in 44% der Fälle erhöht, während in 23% der Fälle ein

erhöhter Laktatspiegel festgestellt wurde. Ein verminderter QGlc war in 9% der SE-Episoden gegeben. Die BBBD war der häufigste pathologische Befund, der in 55% der Fälle beobachtet wurde. Isolierte OKB im Liquor wurden nur bei 10% der SE-Episoden entdeckt. Die Zeitspanne von Beginn der Anfallsepisode bis zur Liquordiagnostik betrug im Median 19,6 Stunden (Bereich: 2–169 Stunden). Zur detaillierten Darstellung der Liquordaten siehe *Tabelle 8*.

Tabelle 8 : Analyse der Liquorbefunde bei nicht primär entzündlichen SE

Liquor Ergebnisse	SE Episoden
N	54
Zeitintervall bis zur Liquorgewinnung in h (Umfang; SD)	19,6 (2–169; 16)
Mediane Leukozyten/μl (Umfang; SD)	1 (0–25; 3.6)
Liquorpleozytose (Anzahl)	3 / 54
Medianer Proteinwert (Umfang; SD)	0.43 (0.21–1.09; 0.19)
Pathologischer Proteinwert (> 0.45 g/l) (Anzahl)	23 / 52
Medianer Laktatwert (Umfang; SD)	1.9 (0.23–4.4; 0.77)
Pathologischer Laktatwert (> 2.4 mmol/l) (Anzahl)	12 / 53
Medianer QGlc (Umfang; SD)	0.67 (0.4–2.9; 0.33)
Pathologischer QGlc (< 0.5) (Anzahl)	5 / 54
Medianer QAlb (Umfang; SD)	8.2 (3.3–29.7; 4.92)
Pathologischer Alb ($((4+\text{age}/15) \times 10^{-3})$) (Anzahl)	28 / 51
Isolierte OKB im Liquor (Anzahl)	4 / 39

5.3. Relevanz der pathologischen Liquorwerte für das akute Behandlungsergebnis

Mit den in *Tabelle 7* und *Tabelle 8* demonstrierten Ergebnissen, wurden Korrelationen zwischen den pathologischen Liquorbefunden (Pleozytose, erhöhter Protein - und Laktatspiegel, reduzierter QGlc, BBBD und OKB) und den klinischen Merkmalen (durchschnittliches Zeitintervall von Anfallsbeginn bis Lumbalpunktion, Alter, Geschlecht, bekannte Epilepsie, Ätiologie und Art der SE, Entwicklung zum refraktären SE und Behandlungsergebnis) analysiert.

Dabei fanden wir vor allem bei refraktären SE häufiger einen erhöhten Proteinspiegel (10 / 15 Episoden, 67%; $p = 0,04$). Ein erhöhter Laktatspiegel war meist bei einer kürzeren Latenzzeit zwischen Anfallsbeginn und Lumbalpunktion (Median Zeit: 13,2 h, Median

Zeit in der Gesamtgruppe: 32,1 h, $p = 0,004$), sowie bei einer bereits bekannten Epilepsie (in 7 / 16 SE, 44%, $p = 0,02$) und bei einer akut-symptomatischen Ätiologie (in 8 / 19 SE, 42%, $p = 0,04$) zu finden.

BBBD war in 15 / 18 Fällen (79%) mit einer akut-symptomatischen Ätiologie und in allen Episoden einer progressive-symptomatischen Ursache (3 / 3 Fälle) vorhanden. Das Behandlungsergebnis war in 19 / 27 (70%) SE-Episoden bei Nachweis einer BBBD ungünstig. Während ein erhöhter Liquor-Proteinspiegel in all unseren Untersuchungen mit einer erhöhten BBBD assoziiert war, gab es 7 Proben mit BBBD, jedoch ohne erhöhten Proteinspiegel.

Betrachtet man die Zusammenhänge zwischen einer BBBD und einigen spezifischen Ursachen des SE, wie z.B. Alkoholmissbrauch, Tumor und Schlaganfall (kombiniert ischämisch und hämorrhagisch), konnten wir eine BBBD häufiger bei einem Tumor (4 / 4 SE-Episoden) oder bei Alkoholmissbrauch (6 / 6 SE-Episoden) feststellen als bei einem Schlaganfall (6 / 13; $p = 0,01$).

Niedrige QGlc Werte sowie isolierte OKB im Liquor waren mit keinen klinischen Merkmalen assoziiert. Alle berechneten Signifikanzen für die pathologischen Liquorbefunde zu den klinischen Eigenschaften sind in *Tabelle 9* zusammengeführt.

Tabelle 9 : Assoziationen zwischen Liquorbefunden und klinischen Merkmalen in Episoden von einem SE

Klinische Merkmale (N=54)	Pleozytose (N=3/54)	P-Wert	Erhöhter Li- quor-Protein- spiegel (N=23/52)	P-Wert	Erhöhter Li- quor-Laktat- spiegel (N=12/53)	P-Wert	Erniedrigter Q _{Glc} (N=5/54)	P-Wert	Erhöhter Q _{Alb} (N=28/51)	P-Wert	OKB im Li- quor (N=4/39)	P-Wert
Latenzzeit bis zur Li- quoranalyse in h	92.0	0.3	28.1	0.5	13.2	0.004	11.9	0.2	30.1	1	12.4	0.3
Alter		1		0.6		1		0.6		0.3		1
≥60 Jahre (N=41)	N=2/41		N=18/39		N=9/31		N=3/41		N=19/38		N=3/29	
<60 Jahre (N=13)	N=1/13		N=5/13		N=3/13		N=2/13		N=9/13		N=1/10	
Geschlecht		1		0.1		0.6		0.6		0.2		1
männlich (N=23)	N=1/23		N=13/22		N=6/23		N=3/23		N=13/20		N=2/16	
weiblich (N=31)	N=2/31		N=10/30		N=6/30		N=2/31		N=15/31		N=2/23	
Bekannte Epilepsie		0.5		0.2		0.02		1		0.3		0.3
bekannt (N=16)	N=0/16		N=9/16		N=7/16		N=1/16		N=10/15		N=0/11	
nicht bekannt (N=38)	N=3/38		N=14/36		N=5/37		N=4/38		N=18/36		N=4/28	
Ätiologie		0.2		0.2		0.04		0.2		0.001		0.3
symptomatisch												
- akut (N=19)	N=1/19		N=10/19		N=8/19		N=4/19		N=15/18		N=1/15	
- verzögert (N=18)	N=0/18		N=7/16		N=1/18		N=0/18		N=7/17		N=3/12	
- progressiv (N=4)	N=1/4		N=3/4		N=1/4		N=0/4		N=3/3		N=0/1	
kryptogen (N=13)	N=1/13		N=3/13		N=2/12		N=1/13		N=3/13		N=0/11	
Typ der SE		0.6		0.8		0.2		0.7		0.2		1
konvulsiv (N=26)	N=2/26		N=12/26		N=8/26		N=3/26		N=16/25		N=2/18	
nicht-konvulsiv (N=28)	N=1/28		N=11/26		N=4/27		N=2/28		N=12/26		N=2/21	
Refraktärer SE		1		0.04		0.3		0.6		0.6		0.6
ja (N=16)	N=1/16		N=10/15		N=5/16		N=2/16		N=9/15		N=0/9	
nein (N=38)	N=2/38		N=13/37		N=7/37		N=3/38		N=19/36		N=4/30	
Positiver Verlauf		1		0.1		0.5		0.06		0.02		0.6
ja (N=24)	N=1/24		N=7/23		N=4/24		N=0/24		N=9/24		N=2/15	
nein (N=30)	N=2/30		N=16/29		N=8/29		N=5/30		N=19/27		N=2/24	
Tödlicher Verlauf		1		0.6		0.5		0.3		1		1
ja (N=3)	N=0/3		N=2/3		N=1/3		N=1/3		N=2/3		N=0/2	
nein (N=51)	N=3/51		N=21/49		N=11/50		N=4/51		N=26/48		N=4/37	

6. Diskussion

In dieser Arbeit berichten wir über eine große Anzahl von SE-Episoden mit primär nicht-infektiöser Genese, bei denen eine Liquordiagnostik durchgeführt wurde. Dabei konnten wir die Häufigkeit pathologischer Liquorbefunde, die rein durch die Anfallsaktivität bedingt waren und deren klinische Relevanz untersuchen.

BBBD war der häufigste pathologische Liquorparameter im nicht-infektiösen SE mit klinischer Relevanz. Dieser fand sich meist bei einer akut-symptomatischen Ätiologie und war mit einem ungünstigen Behandlungsergebnis assoziiert. Der zweithäufigste erhöhte Parameter war ein erhöhter Proteingehalt im Liquor. Der Laktatspiegel im Liquor zeigte sich mittelmäßig häufig erhöht, wogegen eine Pleozytose und intrathekale IgG-Synthese selten waren.

6.1. Liquorpleozytose

In unserer Patientenkohorte war eine Pleozytose nur in einer Minderheit der Fälle (6%) mit mäßig erhöhten Leukozyten vorhanden. Es fand sich keine signifikante Assoziation zu klinischen Merkmalen. In einer Studie von Tumani und Kollegen [72] wurde kürzlich über 309 erwachsene Patienten mit Anfällen, bei denen eine Liquoruntersuchung durchgeführt wurde, berichtet. Allerdings hatten davon nur 54 Patienten einen SE, welcher in dieser Kohorte als eigenständiger Anfallstyp klassifiziert wurde. Im Gegensatz zu unserer Studie schlossen die Autoren eine infektiöse Ursache des SE nicht aus. Trotzdem berichteten die Autoren, ähnlich wie in unserer Studie, nur bei 6% der Patienten über eine Pleozytose ohne dass ein Zusammenhang mit einem bestimmten Anfallstyp bestand.

Die größte Kohorte von 138 Patienten mit einem SE diverser Ätiologien und Liquoruntersuchungen, mit einer Anfallsdauer von mehr als 30 Minuten, wurden von Barry und Hauser beschrieben [71]. Der Anteil der Pleozytose in dieser Gruppe betrug 11%, aber auch hier wurden Patienten mit infektiöser ZNS-Erkrankung in die Kohorte eingeschlossen. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Pleozytose im Liquor hauptsächlich von der Ätiologie der SE beeinflusst ist.

In einer großen pädiatrischen Studie mit nicht infektiösem SE wurde in nur 7 / 178 Episoden von SE (4%) von einer Pleozytose im Liquor berichtet [78].

In unserer Studie zeigte sich, dass eine Liquorpleozytose keine häufige Folge eines SE selbst ist, sondern eher im Rahmen einer ZNS-Infektion oder einer meningealen Karzinomatose mit klinischen Merkmalen auftritt. Daher legen unsere Ergebnisse nahe,

dass das Vorliegen einer rein anfallsbedingten Pleozytose selten ist und bei deren Vorliegen weitere Untersuchungen für eine zugrundeliegende Infektionskrankheit angezeigt sind.

6.2. Proteingehalt im Liquor

Ein erhöhter Liquorproteingehalt war der zweithäufigste pathologische Befund in unserer Kohorte (44 %). Kürzlich wurden Liquorbefunde in einer hochselektiven Kohorte von 151 Patienten mit verschiedenen Anfallsarten ohne Infektion, Meningealkarzinomatose oder Liquorpleozytose untersucht. In diese Kohorte wurden 17 Patienten mit SE eingeschlossen. Bei den meisten Patienten dieser Studie wurde ein erhöhter Liquorproteingehalt festgestellt (61% der Fälle), der mit höherem Alter, männlichem Geschlecht und generalisierten Anfällen korrelierte [79]. Diese Ergebnisse konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen. In unserer Kohorte war ein erhöhter Liquorproteingehalt nur mit einem refraktären SE assoziiert, ohne das klinische Ergebnis bei der Entlassung zu beeinflussen.

Aufgrund der geringen Anzahl in einigen klinischen Kategorien können wir ein Datenbias aufgrund der geringen Stichprobengröße nicht ausschließen.

6.3. BBBD (durch Q_{Alb} bewertet)

BBBD war in 55 % der SE-Episoden der häufigste pathologische Befund bei nicht-infektiösem SE. In der Studie von Tumani und Kollegen [72] wurde festgestellt, dass ein erhöhter Q_{Alb} -Spiegel im Zusammenhang mit BBBD bei circa 34 % der Patienten mit verschiedenen Anfallsarten auftrat. Höchste Medianwerte wurden bei SE, sowohl bei konvulsiven als auch bei nicht-konvulsiven SE, sowie bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen beobachtet. Die Autoren vermuteten einen Zusammenhang zwischen der Anfallsdauer und BBBD. In unserer Studie konnten wir diesbezüglich keine Unterschiede zwischen konvulsiven und nicht-konvulsiven SE finden. Allerdings konnten wir eine deutliche Assoziation zwischen SE-Episoden bei akut-symptomatischer Ätiologie ($p=0.001$) und ungünstigem klinischen Verlauf ($p=0.02$) erfassen.

BBBD kann primär oder sekundär durch verschiedene Erkrankungen wie Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, ZNS-Entzündung, neurodegenerative Erkrankungen (wie z.B. vaskuläre Demenz, Morbus Parkinson, usw.), Tumoren und Alkoholmissbrauch hervorgerufen werden [80]. Folglich könnte man auch andere Mechanismen als den SE als Ursache der gesehenen BBBD annehmen. Eine BBBD trat im Hinblick auf die Ätiologie

in unserer Kohorte tendenziell eher während eines SE mit Alkoholentzug oder onkologischer Genese auf als bei Schlaganfällen. Aufgrund der geringen Anzahl der hier eingeschlossenen Fälle sollte man allerdings mit Schlussfolgerungen vorsichtig sein.

In tierexperimentellen Studien konnte man einen raschen Anstieg der Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke zu Beginn eines Anfalls und vor allem eines SE für Tage bis Wochen nachweisen [81]. Auch die MRT- Aufnahmen von SE-Patienten stimmten mit den tierexperimentellen Studienergebnissen überein. Es wurden vor allem im Rahmen von fokalen SE, meist zytotoxische - und vasogene Ödeme, sowie eine Hyperperfusion der epileptischen Region und eine Veränderung der leptomeningealen Blut-Hirn-Schranke im MRT dargestellt [82, 83]. Bei Patienten nach epilepsiechirurgischer Behandlung wurde in der histopathologischen Begutachtung von Gehirngewebe ein erhöhter Proteingehalt als Beweis für eine chronische BBBD erkannt [84]. Darüber hinaus wurde angenommen, dass BBBD eine entscheidende Rolle bei der Epileptogenese spielt, indem es die Anfallsschwelle senkt [85]. Der genaue Pathomechanismus und die eindeutige Korrelation von BBBD und Anfällen sind bisher noch nicht vollständig verstanden. Daher ist ebenfalls nicht geklärt, ob ein BBBD durch den epileptischen Anfall ausgelöst wird oder der epileptische Anfall durch ein BBBD, hervorgerufen wird.

Es gibt Hinweise darauf, dass die Blut-Hirn-Schranke, innerhalb der peripheren Gehirn Achse, die Schlüsselfigur bei der Transmission von peripheren/vaskulären pathologischen Ereignissen in ein neuronales pathologisches Signal, wie z. B. Anfälle, darstellt. In experimentellen Epilepsiemodellen werden Anfälle üblicherweise durch Manipulation von neuronalen Rezeptoren oder durch einen Entfachungsprozess induziert. Unter diesen Bedingungen wurde ein BBBD, überwiegend als Folge von Anfällen angesehen [85].

Die Hypothese in dem BBBD den Auslöser eines SE darstellt, wird durch die Tatsache gestützt, dass interiktale zu iktale Übergänge durch Zyklen von Blut-Hirn-Schranken Öffnungen verursacht werden können. Patienten mit Epilepsie haben intermittierende Anfälle und abhängig von der zugrunde liegenden Ursache, sind viele Patienten monatelang anfallsfrei. Das sporadische Auftreten von Anfällen impliziert, dass es auslösende Faktoren gibt, die bei diesen Patienten Anfälle auslösen. Anfallsauslösende Faktoren umfassen psychischen oder physischen Stress, Schlafentzug, hormonelle Veränderungen im Zusammenhang mit dem Menstruationszyklus oder die Exposition gegenüber toxischen Substanzen und bestimmten Medikamenten. Es wurde gezeigt, dass alle diese Faktoren, mit einer beeinträchtigten Blut-Hirn-Schranken-Permeabilität assoziiert sind [85]. Zudem ist ein schweres Kopftraumata, mit einer beschädigten BBBD und ei-

nem hohen Epilepsierisiko verbunden. Dies demonstriert, dass eine zerebrale Verletzung zu chronischen, pathologischen Veränderungen im Gehirn führen kann, die ein normales neuronales Netzwerk in ein übererregbares verwandelt [86].

Bedauerlicherweise konnten wir in dieser Studie keine relevante Assoziation zwischen BBBD und einer bestehenden Epilepsie finden, da BBBD in unserer Studie hauptsächlich bei akut-symptomatischer Ätiologie, insbesondere im Zusammenhang mit einem Tumor oder Alkoholmissbrauch, auftrat. Dies deutete am ehesten darauf hin, dass BBBD tendenziell mit einem akuten Ereignis oder einer bestimmten Ursache assoziiert sein könnte, als mit einem chronischen epileptischen Zustand.

In einer experimentellen Studie von Salar und Kollegen [87] wurde das Versagen von Standard-AEDs, in der Gegenwart von Albumin demonstriert. Demnach könnte man davon ausgehen, dass Anfälle mit BBBD oder erhöhtem Liquor-Proteinspiegel eher zu refraktären Zuständen neigen, jedoch stützen unsere klinischen Daten jene Hypothese nicht. Zudem könnte man annehmen, dass ein ungünstiger klinischer Verlauf tendenziell eher aufgrund einer akut-symptomatischen Ätiologie als wegen einer BBBD sei. Allerdings war dies in unserer Kohorte nicht der Fall. In unserer Studie korrelierte die Ätiologie per se nicht mit dem klinischen Verlauf.

6.4. Intrathekale Immunoglobulinsynthese

Eine intrathekale Immunoglobulinsynthese wurde bei einer Minderheit der Patienten (10%) und ohne Assoziation mit klinischen Variablen gefunden. Frühere Studien zeigten, dass isolierte OKB im Liquor mit einer Antikörper-positiven Enzephalitis und einer NMDAR-Enzephalitis assoziiert sein können. Die Sensitivität und Spezifität von OKB bei diesen Patienten betrug 34% bzw. 96% [88].

Leider wurde in den vorliegenden Fällen mit positiven OKB kein Autoimmunantikörpernachweis durchgeführt, das klinische Bild unterschied sich jedoch auch deutlich von einer limbischen – o. Anti-NMDAR-Rezeptor-Enzephalitis.

6.5. Laktatspiegel im Liquor

Zuvor wurde ein erhöhter Liquor-Laktatspiegel bei Anfällen als Folge einer übermäßigen metabolischen Gehirnaktivität diskutiert [70, 72]. Es wurde angenommen, dass ein erhöhter Liquor-Laktat-Spiegel einen prädiktiven Wert für Morbidität und Mortalität darstellt [70]. In unserer Kohorte konnten wir diese Ergebnisse nicht bestätigen. Erhöhte Laktatspiegel im Liquor waren mit bereits bekannter Epilepsie in der Anamnese, akuter

symptomatischer Ätiologie und kürzerer Latenzzeit zwischen dem Beginn des Anfalls bis zur Lumbalpunktion verbunden. Dies kann darauf zurückgeführt werden, dass neuronale Zellen meist eine erhöhte Aktivität bei epileptischen Anfällen aufweisen. Ein erhöhter Laktatspiegel im Liquor kann im Zusammenhang dessen, ein Hinweis auf einen vermehrten Verbrauch von Glucose sein. Grundlegende Studien, um den Pathomechanismus verstehen zu können, stehen noch aus. Ein Zusammenhang mit dem klinischen Verlauf konnte nicht nachgewiesen werden.

6.6. QGlc

Ein verminderter QGlc war in unserer Kohorte nicht von klinischer Relevanz. Dies stimmte mit Ergebnissen von früheren Beobachtungen überein [79].

6.7. Latenzzeit zwischen Anfallsbeginn und Liquorentnahme

Bereits in vorangegangenen Studien wurden Zusammenhänge zwischen pathologischen Liquorbefunden und der Latenzzeit zwischen dem Anfallsbeginn und der Liquorgewinnung beschrieben [72]. Die Liquor-Pleozytose und der Liquor-Laktatspiegel waren abhängig von der Zeitverzögerung zwischen dem Anfallsbeginn und der Liquorentnahme, wobei der Liquor-Protein- und Laktatspiegel noch über zwei Wochen konstant erhöht, blieben [72].

In unserer Studie zeigte sich der Laktatspiegel im Liquor, bei kurzer Latenzzeit zwischen dem Anfallsbeginn und der Lumbalpunktion, ebenfalls häufig erhöht.

Da allerdings die Mehrheit unserer Patienten (79%), bereits in den ersten 24 Stunden nach Beginn eines SE eine Liquoruntersuchung durchliefen, können wir keine Aussage über einen Zeitraum bzgl. des erhöhten Protein- oder Laktatspiegels, treffen.

6.8. Limitation der Arbeit

Die retrospektive Auswertung der Daten, eine mutmaßliche Auswahlverzerrung eines tertiären Universitätszentrums sowie eine ausgewählte Untergruppe von Patienten mit einem SE, sind als Einschränkungen dieser Dissertation zu erwähnen. Darüber hinaus ist der repräsentative Anteil einiger Untergruppen so klein, dass die Interpretation der Daten nicht hinreichend möglich ist. Zudem ist als größte Einschränkung dieser Arbeit zu erwähnen, dass nur bei 62 von 169 Episoden (37%) eines nicht infektiösen SE eine Lumbalpunktion durchgeführt wurde. Wie bereits zuvor erwähnt, lag die Entscheidung

zur Durchführung einer Liquordiagnostik im Ermessen des behandelnden Arztes. Die Gründe für das Unterlassen der Punktion, waren aus den Patientenakten nicht ersichtlich. Zu guter Letzt ist uns bewusst, dass wir eine eingeschränkte Aussage über das akute klinische Ergebnis bei Entlassung liefern. Eine langfristige klinische Besserung, kann trotz eines klinisch ungünstigen Verlaufes bei Entlassung, nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund jedoch der eingeschränkten Datenlage ist eine Aussage bzgl. dessen nicht – bzw. nur bedingt möglich.

7. Literaturverzeichnis

- [1] R. S. Fisher, C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J. H. Cross, J. J. Elger, L. Forsgren, J. A. Frnech, M. Glynn, D. C. Hesdorffer, B. I. Lee, G. W. Mathern, S. L. Moshé, E. Perucca, I. E. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe und S. Wiebe, „ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy,“ *Epilepsia*, Bd. 55, Nr. 4, pp. 475-82, 2014 Apr.
- [2] E. Trinka, H. Cock, D. Hesdorffer, O. A. Rossetti, E. I. Scheffer, S. Shinnar, S. Shorvon und D. H. Lowenstein, „A definition and classification of status epilepticus—report of the ILAE task force on,“ *Epilepsia*, Bd. 56, Nr. 10, pp. 1515-1523, 2015 Oct.
- [3] International League Against Epilepsy, „Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis,“ *Epilepsia*, pp. 592-6, Jul-Aug 1993.
- [4] B. S. Meldrum und R. W. Horton, „Physiology of status epilepticus in primates,“ *Arch Neurol.*, Bd. 28, Nr. 1, pp. 1-9, Jan 1973.
- [5] H. D. Lowenstein, T. Bleck und R. L. Macdonald, „It’s time to revise the definition of status epilepticus,“ *Epilepsia*, Bd. 40, Nr. 1, pp. 120-122, Jan 1999.
- [6] R. J. DeLorenzo, W. A. Hauser, A. R. Towne, J. G. Boggs, J. M. Pellock, L. Penberthy, L. Garnett, C. A. Fortner und D. Ko, „A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia,“ *Neurology*, Bd. 46, Nr. 4, pp. 1029-1035, 46(6) Apr 1996.
- [7] A. Coeytaux, P. Jallon, B. Galobardes und A. Morabia, „Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR),“ *Neurology*, Bd. 55, Nr. 5, pp. 693-697, 2000 Sep 12.
- [8] S. Knake, F. Rosenow, M. Vescovi, W. H. Oertel, H. H. Mueller und Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH), „Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study,“ *Epilepsia*, Bd. 42, Nr. 6, pp. 714-8, 2001 Jun.
- [9] L. Vignatelli, C. Tonon, R. D’Alessandro und B. G. f. t. S. o. S. Epilepticus, „Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy,“ *Epilepsia*, Bd. 44, Nr. 7, pp. 964-8, Jul 2003.
- [10] P. Jallon, A. Coeytaux, B. Galobardes und A. Morabia, „Incidence and case fatality rate of status epilepticus in the Canton of Geneva,“ *Lancet*, Bd. 353, Nr. 9163, p. 1496, 1999 May 1.
- [11] Y. W. Wu, W. D. Shek, A. P. Garcia, S. Zhao und C. S. Johnston, „Incidence and mortality of generalized convulsive status epilepticus in California,“ *Neurology*, Bd. 58, Nr. 7, pp. 1070-6, 9 Apr 2002.

- [12] M. Leitinger, E. Trinka, G. Zimmermann, C. A. Granbichler, T. Kobulashvili und U. Siebert, „Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges — A critical review,“ *Epilepsy and Behavior*, Bd. 103, Nr. A, p. 106720, 2020 Feb.
- [13] J. Betjemann und D. Lowenstein, „Status epilepticus in adults,“ *The Lancet neurology*, Bd. 14, Nr. 6, pp. 615-624, 2015 Jun.
- [14] D. C. Hesdorffer, G. Logroscino, G. Cascino, J. F. Annegers und W. A. Hauser, „Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984,“ *Neurology*, Bd. 50, Nr. 3, pp. 735-741, 1998 Mar.
- [15] M. J. Aminoff und R. P. Simon, „Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients.,“ Bd. 69, Nr. 5, pp. 657-66, Nov 1980.
- [16] R. J. DeLorenzo, A. R. Towne, J. M. Pellock und D. Ko, „Status epilepticus in children, adults, and the elderly.,“ *Epilepsia*, Bd. 33, Nr. 4, pp. 15-25, 1992.
- [17] H. D. Lowenstein und B. K. Alldredge, „Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s,“ *Neurology.*, Bd. 43, Nr. 3 Pt 1, pp. 483-8, May 1993.
- [18] J. Maytal, S. Shinnar, S. L. Moshé und L. A. Alvarez, „Low morbidity and mortality of status epilepticus in children,“ *Pediatrics*, Bd. 83, Nr. 3, pp. 323-31, Mar 1989.
- [19] S. Shinnar, M. J. Pellock, L. S. Moshé, J. Maytal, C. O'Dell, M. S. Driscoll, M. Alemany, D. Newstein und J. R. DeLorenzo, „In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children.,“ *Epilepsia*, Bd. 38, Nr. 8, pp. 907-14, Aug 1997.
- [20] S. Shinnar, T. A. Berg, L. S. Moshe und R. Shinnar, „How long do new-onset seizures in children last?,“ *Ann Neurol.*, Bd. 49, Nr. 5, pp. 659-64, May 2001.
- [21] L. A. Corey, J. M. Pellock und R. J. DeLorenzo, „Status epilepticus in a population-based Virginia twin sample.,“ *Epilepsia*, Bd. 45, Nr. 2, pp. 159-65., Feb 2004.
- [22] W. Müllges, „Diagnose und Behandlung des Status epilepticus auf der Intensivstation,“ *Springer Medizin*, Bd. 114, Nr. 5, pp. 475-484, 2019 Jun.
- [23] T. Sundararajan, E. G. Tesar und F. X. Jimenez, „Biomarkers in the diagnosis and study of psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review.,“ *Seizure*, Bd. 35, pp. 11-22, 2016 Feb.
- [24] W. C. LaFrance, M. Reuber und L. H. Goldstein, „Management of psychogenic nonepileptic seizures.,“ *Epilepsia*, Bd. 54, Nr. 1, pp. 53-67, 2013.
- [25] M. Holtkamp, J. Othman, K. Buchheim und H. Meierkord, „Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting.,“ *Neurology.* , Bd. 66, Nr. 11, pp. 1727-9, 2006 Jun 13.
- [26] R. Sutter, T. Dittrich und S. Semmlack, „Acute systemic complications of convulsive status Epilepticus—A systematic review.,“ *Crit Care Med.* , Bd. 46, Nr. 1, p. 138–145, 2018 Jan.

- [27] H. Tumani, F. H. Petereit, A. Gerritzen, C. C. Gross, A. Huss, S. Isenmann, S. Jesse, M. Khalil, P. Lewczuk, J. Lewerenz, F. Leypoldt, N. Melzer, G. Meuth, M. Otto, K. Ruprecht, E. Sindern, A. Spreer, M. Stangel, H. Strik, M. Uhr und J. Vogelgsang, „S1 guidelines "lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis" (abridged and translated version),“ *Neurol Res Pract.*, Bd. 16, Nr. 2, p. 8, 16 March 2020.
- [28] X. Liu, B. Yan, R. Wang, C. Li, C. Chen, D. Zhou und Z. Hong, „Seizure outcomes in patients with anti-NMDAR encephalitis: a follow-up study.,“ *Epilepsia.* , Bd. 58, Nr. 12, p. 2104–2111., 2017 Dec.
- [29] E. Szczurowska und P. Mareš, „NMDA and AMPA receptors: development and status epilepticus.,“ *Physiol. Res.*, Bd. 62, Nr. 1, pp. 21-38, September 2013.
- [30] L. Burghaus, C. Dohmen und M. Malter, „Status epilepticus,“ *Fortschritte Neurologie Psychiatrie*, Bd. 86, Nr. 5, pp. 279-286, 2018.
- [31] F. W. Drislane, „Presentation, evaluation and treatment of nonconvulsive status epilepticus.,“ *Epilepsy Behav.*, Bd. 1, Nr. 5, pp. 301-314, 1 October 2000.
- [32] D. G. Fujikawa, H. H. Itabashi, A. Wu und S. S. Shinmei, „Status epilepticus-induced neuronal loss in humans without systemic complications or epilepsy,“ *Epilepsia*, Bd. 41, Nr. 8, pp. 981-991, Aug 2000.
- [33] M. P. Vespa, L. D. McArthur, Y. Xu, M. Eliseo, M. Etchepare, I. Dinov, J. Alger, P. T. Glenn und D. Hovda, „Nonconvulsive seizures after traumatic brain injury are associated with hippocampal atrophy.,“ *Neurology*, Bd. 75, Nr. 9, pp. 792-8, Aug 2010.
- [34] E. Trinka, J. Höfler, M. Leitinger, A. Rohrer, G. Kalss und G. Brigo, „Pharmacologic treatment of status epilepticus.,“ *Expert Opin Pharmacother*, Bd. 17, Nr. 4, pp. 513-534, 2016.
- [35] I. E. Leppik, A. T. Derivan und R. W. Homan, „Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus.,“ *JAMA*, Bd. 249, Nr. 11, pp. 1452-1454, 18 March 1983.
- [36] B. K. Alldredge, A. M. Gelb, S. M. Isaacs, M. D. Corry, F. Allen, S. Ulrich, M. D. Gottwald, N. O'Neil, J. M. Neuhaus, M. R. Segal und D. H. Lowenstein, „A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus,“ *N Engl J Med.*, Bd. 345, Nr. 9, pp. 631-7, 30 Aug 2001.
- [37] R. Silbergleit, V. Durkalski, D. Lowenstein, R. Conwit, A. Pancioli, Y. Palesch, W. Barsan und I. NETT, „Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus.,“ *N Engl J Med.*, Bd. 366, Nr. 7, pp. 591-600, 16 Feb 2012.
- [38] T. Glauser, S. Shinnar, D. Gloss, B. Alldredge, R. Arya, J. Bainbridge, M. Bare, T. Bleck, W. E. Dodson, L. Garrity, A. Jagoda, D. Lowenstein, J. Pellock, J. Riviello, E. Sloan und D. M. Treiman, „Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the

American Epilepsy Society.,“ *Epilepsy curr.* , Bd. 16, Nr. 1, pp. 48-61, 2016 Jan-Feb.

- [39] J. Höfler und E. Trinka, „Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus.“ *Epilepsia*, Bd. 54, Nr. 3, pp. 393-404, 2013 Mar.
- [40] A. Strzelczyk, I. Steinig, L. M. Willems, S. P. Reif, C. Senft, M. Voss, B. Gaida, F. von Podewils und F. Rosenow, „Treatment of refractory and super-refractory status epilepticus with brivaracetam: A cohort study from two German university hospitals.“ *Epilepsy Behav.* , Bd. 70, Nr. Pt A, pp. 177-181, 2017 May.
- [41] Y. E. Moreno Morales, M. Fernandez Peleteiro, E. C. Bondy Peña, J. M. Domínguez Lorenzo, E. Pardellas Santiago und A. Fernández, „Observational study of intravenous lacosamide in patients with convulsive versus non-convulsive status epilepticus.“ *Clin Drug Investig.* , Bd. 35, Nr. 7, p. 463–469, 2015 Jul.
- [42] A. Towne, J. Pellock, D. Ko und R. DeLorenzo, „Determinants of mortality in status epilepticus.“ *Epilepsia*, Bd. 35, Nr. 1, pp. 27-34, 1994 Jan-Feb.
- [43] P. Agarwal, N. Kumar, R. Chandra, G. Gaurav, R. A. Arun und G. Niren, „Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus.“ *Seizure*, Bd. 16, Nr. 6, pp. 527- 532, Sep 2007.
- [44] K. U. Misra, J. Kalita, J. Matuszczak und K. P. Maurya, „Levetiracetam versus lorazepam in status epilepticus: a randomized, open labeled pilot study.“ *J Neurol*, Bd. 259, Nr. 9, pp. 645-648, Apr. 2012.
- [45] C. R. Mundlamuri, S. Sinha, K. D. Subbakrishna, V. P. Prathyusha, N. M, B. S. P, B. A. Taly, S. G. Umamaheswara Rao und P. Satishchandra, „Management of generalised convulsive status epilepticus (SE): A prospective randomised with either phenytoin, sodium valproate or levetiracetam–Pilot study.“ *Epilepsy Res.*, Bd. 114, p. 52–58, 2015 Aug.
- [46] Z. Yasiry und D. S. Shorvon, „The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus:a meta-analysis of published studies.“ *Seizure*, Bd. 23, Nr. 3, p. 167–174, 2014 Mar.
- [47] J. Kapur, J. Elm, J. M. Chamberlain, W. Barsan, J. Cloyd, D. Lowenstein, S. Shinnar, R. Conwit, C. Meinzer, H. Cock, N. Fountain, J. T. Connor, R. Silbergleit und NETT and PECARN Investigators, „Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus.“ *N Engl J Med.*, Bd. 381, Nr. 22, pp. 2103-2113, 28 Nov. 2019.
- [48] I. Sánchez Fernández, S. N. Abend, S. Agadi, S. An, R. Arya, J. Brenton, N. J. Carpenter, E. K. Chapman, D. W. Gaillard, A. T. Glauser, P. H. Goodkin, K. Kapur, A. M. Mikati, K. Peariso, M. Ream, J. J. Riviello, C. R. Tasker und T. Loddenkemper, „Time from convulsive status epilepticus onset to anticonvulsant administration in children.“ *Neurology*, Bd. 84, Nr. 23, pp. 2304-11, 9 Jun 2015.
- [49] S. A. Mayer, J. Claassen, J. Lokin, F. Mendelsohn, L. J. Dennis und B. F. Fitzsimmons, „Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome.“ *Arch Neurol.*, Bd. 59, Nr. 2, pp. 205-10, 16 Feb 2002.

- [50] A. Fernandez, H. Lantigua, C. Lesch, B. Shao, B. Foreman, M. J. Schmidt, J. L. Hirsch, A. S. Mayer und J. Claassen, „High-dose midazolam infusion for refractory status epilepticus,“ *Neurology*, Bd. 82, Nr. 4, p. 359–365, 28 Jan 2014 Jan 28.
- [51] T. T. Vohra, B. J. Miller, S. K. Nicholas, N. P. Varelas, M. D. Harsh, V. Durkalski, R. Silbergleit, E. H. Wang und Investigators Neurological Emergencies Treatment, „Endotracheal Intubation in Patients Treated for Prehospital Status Epilepticus,“ *Neurocrit Care.*, Bd. 23, Nr. 1, pp. 33-43, 2015 Aug.
- [52] Q. Gao, T. P. Ou-Yang, X. L. Sun, F. Yang, C. Wu, X. G. Kang und W. Jiang, „Prediction of functional outcome in patients with convulsive status epilepticus: the END-IT score.,“ Bd. 20, Nr. 46, 25 Feb 2016.
- [53] U. Kramer, C. S. Chi, K. L. Lin, N. Specchio, M. Sahin, H. Olson, R. Nabbout, G. Kluger, J. Lin und A. van Baalen, „Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIREs): pathogenesis, treatment, and outcome: a multicenter study on 77 children.,“ *Epilepsia*, Bd. 52, Nr. 11, pp. 1956-65, Nov 2011.
- [54] M. Holtkamp, „Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults,“ *Drugs*, Bd. 78, Nr. 3, pp. 307-326, 2018 Mar.
- [55] C. Sculier und N. Gaspard, „New onset refractory status epilepticus (NORSE),“ *Seizure*, Bd. 68, pp. 72-78, May 2019.
- [56] S. Shorvon und M. Ferlisi, „The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol.,“ *Brain*, Bd. 134, Nr. 10, pp. 2802-18, Oct 2011.
- [57] M. G. Brophy, R. Bell, J. Claassen, B. Alldredge, T. P. Bleck, T. Glauser, S. M. Laroche, J. J. J. Rivello, L. Shutter, M. R. Sperling, M. R. Sperling und P. M. Vespa, „Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus.,“ *Neurocrit. Care*, Bd. 17, Nr. 1, pp. 3-23, 2012 Aug.
- [58] J. Höfler, A. Rohracher, G. Kalss, G. Zimmermann, J. Dobesberger, G. Pilz, M. Leitinger, K. G. K. Butz, A. Taylor, H. Novak und E. Trinkka, „(S)-Ketamine in Refractory and Super-Refractory Status,“ *CNS Drugs.*, Bd. 30, Nr. 9, pp. 869-876, 2016 Sep.
- [59] F. J. Holzer, M. Seeck und C. M. Korff, „Autoimmunity and inflammation in status epilepticus: from concepts to therapies.,“ *Expert Rev Neurother*, Bd. 14, Nr. 10, p. 1181–1202, 2014 Oct.
- [60] L. Duley, A. M. Gülmezoglu und D. J. Henderson-Smart, „Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia.,“ *Cochrane Database Syst Rev.*, Bd. 11, 10 Nov 2010.
- [61] A. F. Zeiler, J. K. Zeiler, J. Teitelbaum, M. L. Gillman und M. West, „Modern inhalational anesthetics for refractory status epilepticus,“ *Can J Neurol Sci.*, Bd. 42, Nr. 2, pp. 106-15, Mar 2015.
- [62] A. F. Zeiler, J. K. Zeiler, J. C. Kazina, J. Teitelbaum, M. L. Gillman und M. West, „Lidocaine for status epilepticus in adults,“ *Seizure*, Bd. 31, pp. 41- 48, 2015 Sep.

- [63] F. Rosenow und S. Knake, „Recent and future advances in the treatment of status epilepticus,“ *Ther Adv Neurol Disord.* , Bd. 1, Nr. 1, p. 33–42, 2008 Jul.
- [64] H. D. Lowenstein und B. K. Alldredge, „Status epilepticus,“ *N Engl J Med*, Bd. 338, pp. 970-976, Apr 1998.
- [65] G. Logroscino, D. C. Hesdorffer, G. D. Cascino, J. F. Annegers, E. Bagiella und W. A. Hauser, „Long-term mortality after a first episode of status epilepticus.,“ *Neurology*, Bd. 58, Nr. 4, pp. 537-41, 26 Feb 2002.
- [66] A. O. Rossetti, S. Hurwitz, G. Logroscino und E. B. Bromfield, „Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation,“ *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, Bd. 77, Nr. 5, pp. 611-615, 2006 May.
- [67] G. Logroscino, D. C. Hesdorffer, G. D. Cascino, J. F. Annegers und W. A. Hauser, „Short-term mortality after a first episode of status epilepticus.,“ *Epilepsia*, Bd. 38, Nr. 12, p. 1344–9., 1997 Dec.
- [68] F. B. Shneker und B. N. Fountain, „Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus.,“ *Neurology*, Bd. 61, Nr. 8, p. 1066–73, 28 Oct 2003.
- [69] J. W. Schmidley und R. P. Simon, „Postictal pleocytosis,“ *Neurology*, Bd. 9, Nr. 1, pp. 81-84, 1981 Jan.
- [70] V. P. Calabrese, H. D. Gruemer, K. James, N. Hranowsky und R. J. DeLorenzo, „Cerebrospinal fluid lactate levels and prognosis in status epilepticus.,“ *Epilepsia*, Bd. 32, Nr. 6, pp. 816-821, 1991 Nov-Dec.
- [71] E. Barry und W. A. Hauser, „Pleocytosis after status epilepticus,“ *Arch Neurol.*, Bd. 51, Nr. 2, pp. 190-193, Feb 1994.
- [72] H. Tumani, C. Jobs, J. Brettschneider, C. A. Hoppner, F. Kerling und S. Fauser, „Effect of epileptic seizures on the cerebrospinal fluid—a systematic retrospective analysis.,“ *Epilepsy Res.* , Bd. 114, pp. 23-31, 2015 Aug.
- [73] P. M. Malter, S. Choi und R. G. Fink, „Cerebrospinal fluid findings in non-infectious status epilepticus,“ *Epilepsy Research*, Bd. 140, pp. 61-65, 2018.
- [74] S. Beniczky, L. J. Hirsch, P. W. Kaplan, R. Pressler, G. Bauer, H. Aurlen, C. J. Brøgger und E. Trinka, „Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus,“ *Epilepsia*, Bd. 54, Nr. 6, pp. 28-29, 2013 Sep.
- [75] Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy, „Commission on epidemiology and prognosis, international league against epilepsy,“ *Epilepsia*, Bd. 34, Nr. 4, pp. 592-595, Jul - Aug 1993.
- [76] H. Reiber, „Cerebrospinal fluid—physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases,“ *Mult Scler.*, Bd. 4, Nr. 3, pp. 99-107, 1998 Jun.

- [77] M. S. Freedman, E. J. Thompson, F. Deisenhammer, G. Giovannoni, G. Grimsley und G. Keir, „Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis a consensus statement,“ *Arch. Neurol.* , Bd. 62, Nr. 6, p. 865–870, 2005 Jun.
- [78] K. B. Johnson, K. A. Michelson, T. W. Lyons, L. E. Nigrovic, A. Landschaft, T. Loddenkemper und A. A. Kimia, „Pediatric status epilepticus: how common is cerebrospinal fluid pleocytosis in the absence of infection?,“ *Seizure.*, Bd. 23, Nr. 7, pp. 573-575, 2014 Aug.
- [79] A. Chatzikonstantinou, A. D. Ebert und M. G. Hennerici, „Cerebrospinal fluid findings after epileptic seizures,“ *Epileptic Disorder*, Bd. 7, Nr. 4, pp. 453-9, Dec 2015.
- [80] J. Kornhuber, C. H. Kaiserauer, A. W. Kornhuber und M. E. Kornhuber, „Alcohol consumption and blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in man.,“ *Neurosci Lett.*, Bd. 79, Nr. 1-2, pp. 218-222, 1987 Aug 18.
- [81] K. D. Zucker, F. G. Wooten und W. E. Lothman, „Blood-brain barrier changes with kainic acid-induced limbic seizures,“ *Exp Neurol.* , Bd. 79, Nr. 2, pp. 422-433, 1983 Feb.
- [82] M. G. Lansberg, O. M. W, A. M. Norbash, M. E. Moseley, M. Morrell und G. W. Albers, „MRI abnormalities associated with partial status epilepticus.,“ *Neurology*, Bd. 52, Nr. 5, p. 1021–1027, 1999 Mar 23.
- [83] K. Hong, Y. Cho, S. Lee, S. Jeong, W. Kim und E. Oh, „Diffusion changes suggesting predominant vasogenic oedema during partial status epilepticus,“ *Seizure*, Bd. 13, Nr. 5, pp. 317-321, Jul 2004.
- [84] A. Mihály und B. Bozóky, „Immunohistochemical localization of extravasated serum albumin in the hippocampus of human subjects with partial and generalized epilepsies and epileptic form convulsion,“ *Acta Neuropathol.*, Bd. 65, Nr. 1, p. 25–34, 1984.
- [85] N. Marchi, W. Tierney, A. V. Alexopoulos, V. Puvenna, T. Granata und D. Janigro, „The etiological role of blood-brain barrier dysfunction in seizure disorders,“ *Cardiovasc Psychiatry Neurol.*, pp. 415-482, 30 Mar 2011.
- [86] A. Friedman, „Blood-brain barrier dysfunction, status epilepticus, seizures, and epilepsy: a puzzle of a chicken and egg?,“ *Epilepsia*, Bd. 52, Nr. 8, p. 19–20, 2011 Oct.
- [87] S. Salar, A. Maslarova, K. Lippmann, J. Nichtweiss, I. Weissberg, L. Sheintuch, W. S. Kunz, Z. Shorer, A. Friedman und U. Heinemann, „Blood-brain barrier dysfunction can contribute to pharmacoresistance of seizures.“ *Epilepsia*, Bd. 55, Nr. 8, p. 1255–1263, 2014 Apr.
- [88] P. M. Malter, E. C. Elger und R. Surges, „Diagnostic value of CSF findings in antibody-associated limbic and anti-NMDAR-encephalitis,“ *Seizure*, Bd. 22, Nr. 2, pp. 136-140, Mar 2013.

- [89] R. J. DeLorenzo, W. A. Hauser, A. R. Towne, J. G. Boggs, J. M. Pellock, L. Penberthy, L. Garnett, C. A. Fortner und D. Ko, „A prospective population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia,“ *Neurology*, Bd. 46, Nr. 4, pp. 1029-1035, 1996 Apr.
- [90] H. D. Lowenstein, T. Bleck und R. L. Macdonald, „It's time to revise the definition of Epilepsy,“ *Epilepsia.* , Bd. 40, Nr. 1, pp. 120-2, 1999 Jan.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 : Ursachen für ein SE	11
Tabelle 2 : Notfallmäßige Labordiagnostik	13
Tabelle 3: Übersicht der Routineparameter und Referenzbereiche [27]	14
Tabelle 4 : Stufen der Liquordiagnostik [27].....	15
Tabelle 5 : Semiologische Einteilung des SE gemäß ILAE 2015.....	16
Tabelle 6 : Medikamentöse Stufentherapie bei SGTKA (Angaben in [kg] beziehen sich auf das Körpergewicht)	22
Tabelle 7 : Demografische und klinische Daten aller Episoden bei einem SE..	28
Tabelle 8 : Analyse der Liquorbefunde bei nicht primär entzündlichen SE	30
Tabelle 9 : Assoziationen zwischen Liquorbefunden und klinischen Merkmalen in Episoden von einem SE	32