Universität Ulm
Klinik für Neurologie
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

Klinische Merkmale und peri-iktale MRT-Befunde bei Patienten im Status epilepticus

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät Ulm

Verfasst von

Florian Rennebaum
Geboren in Menden

2016

Amtierender Dekan: Professor Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. Jan Kassubek

2. Berichterstatter: Professor Dr. med. Hendrik Bracht

Tag der Promotion: 23.06.2017

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis I
1. Einleitung 1
1.1 Definition 1
1.2 Inzidenz des Status epilepticus 2
1.3 Mortalität des Status epilepticus 2
1.4 Formen des Status epilepticus 3
1.5 Ätiologie des Status epilepticus 3
1.6 Medikamentöse Behandlung des Status epilepticus 4
1.7 Diagnostik 5
1.7.1 Periodische lateralisierte epileptiforme Entladungen im EEG 5
1.7.2 Weitere Anfallsmuster 6
1.7.3 Status-assoziierte Untersuchungsbefunde in der MRT 7
1.8 Zielsetzung 8
2. Material und Methoden 9
2.1 Ethikvotum 9
2.2 Patientenkollektiv 9
2.3 Datenerhebungen 9
2.4 Elektroenzephalogramm 10
2.4.1 Statusmuster- und Lokalisation im EEG 11
2.5 Magnetresonanztomographie 11
2.5.1 MRT-Veränderungen 11
2.6 Ätiologie 12
2.7 Zeitspanne mutmaßlicher Statusbeginn und Durchführung der MRT 13
2.8 Statistische Analysen 13
3. Ergebnisse 15
3.1 Patientenkollektiv 15
3.2 Patienten mit sicheren peri-iktalen Diffusionsrestriktionen im MRT 16
3.3 Thalamische Beteiligung bei Patienten mit DWI-Restriktionen 20
3.4 Patienten ohne peri-iktale Diffusionsrestriktion 21
3.5 Patienten mit fraglicher DWI-Restriktion im Rahmen eines SE 24
3.5 Patienten mit fraglicher DWI-Restriktion im Rahmen eines SE 25
..... 28
..... 28

3.6 Statistische Ergebnisse 29
4. Diskussion 30
4.1 Bedeutung der Studie 30
4.2 Ergebnisse im Kontext zu anderen Arbeiten 30
4.3 Bewusstseinsstörungen 31
4.4 Epileptische Anfallsmuster 32
4.5 Peri-iktale DWI-Veränderungen und zeitlicher Abstand der MRT 34
4.6 Thalamische Beteiligung im Rahmen des Status epilepticus 35
4.7 Limitierungen der Arbeit 36
5. Zusammenfassung 38
6. Literaturverzeichnis 39
7. Anhang 48

Abkürzungsverzeichnis	
ADC	Apparent diffusion coefficient
BIPLED	Bilateral independent periodic lateralized epileptiform discharge
KSE	Konvulsiver Status epilepticus
CT	Computertomographie
DWI	Diffusion weighted imaging
EEG	Elektroenzephalogramm
GPED	Generalized periodic epileptiform discharge
GRE	Gradient echo
Hz	Hertz
ILAE	International League against Epilepsy
MELAS	Mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes
MRT	Magnetresonanztomographie
NKSE	Nicht-konvulsiver Status epilepticus
PET	Positronen-Emission-Tomographie
PLED	Periodic lateralized epileptiform discharge
PRES	Posterior reversible encephalopathy syndrome
RSE	Refraktärer Status epilepticus
SE	Spin echo
SE	Status epilepticus
Sec	Sekunden
SVE	Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie
TSE	Turbo spin echo

1. Einleitung

1.1 Definition

Gemäß der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) wurde 1981 der Status epilepticus (SE) als Anfall von ausreichender Länge oder mehrere Anfälle bezeichnet, die mit hoher Frequenz ohne interiktale Erholung auftreten. (Rona et al. 2005) Im Jahre 2001 wurde eine neue Definition der ILAE herausgegeben, die die neurologischen Defizite stärker wichtet und einen Status epilepticus als Anfall bezeichnet, dessen klinische Symptome die übliche Dauer (d.h die Dauer der meisten Anfälle) dieses Anfallstyps überschreitet. (Blume et al. 2001) In diesen älteren Definitionen der ILAE ist die zeitliche Dauer des Anfalls nicht berücksichtigt, obwohl bereits in den 70er und 80er Jahren in umfangreichen Tierstudien bei einer Anfallsdauer von 30 Minuten neurologische Schäden trotz Oxygenierung und Kontrolle der Vitalparameter festgestellt wurden. (Nevander et al. 1985) Ebenso untermauerten Versuche an Bonobos den Verdacht, dass durch eine Anfallsdauer von 82 Minuten irreversible neurologische Schädigungen eintreten können. (Meldrum et al. 1973)
1993 wurde auf Grundlage dieser Versuche von der Amerikanischen Arbeitsgruppe zum Status epilepticus in den Guidelines allgemein eine Dauer von mindestens 30 Minuten festgelegt. (Commission on Epidemiology and Prognosis, ILAE 1993) Als Konsequenz weiterer Arbeiten, die mit zunehmender Anfallsdauer einen negativen Einfluss auf die Prognose des Patienten beschrieben, (DeLorenzo et al. 1999; Towne et al. 1994) wurden verschiedene operationale bzw. praxisnahe Definitionen geprägt, die bei generalisierten Anfällen ab einer Dauer von größer fünf Minuten von einem Status sprechen und eine rasche Behandlung erfordern. (Lowenstein et al. 1999)
In der 2015 veröffentlichten Definition der ILAE wurde der zeitlichen Komponente mehr Aufmerksamkeit geboten. Darin wird der Status epilepticus als Zustand bezeichnet, der entweder aus einem Ausfall von terminierenden Mechanismen des Anfalls oder von initiierenden Mechanismen resultiert, die zu ungewöhnlich lang andauernden Anfällen nach einem Zeitraum von t1 führen. Dieser Zustand kann je nach Statusform langfristige Konsequenzen nach einer Dauer von t2 nach sich ziehen, die neuronale Schädigungen, Zelluntergänge und Umbau von Zellverbänden einschließen. (Trinka et al. 2015a) Für t1 wurde ein Zeitraum von fünf Minuten für konvulsive generalisierte Anfälle sowie ein Intervall von zehn Minuten für den fokalen SE mit Bewusstseinsbeeinträchtigung gewählt, in dem ein medikamentöse Intervention in Betracht gezogen werden sollte. Dreißig Minuten

wurden für t2 bei konvulsiven generalisierten Anfällen veranschlagt sowie 60 Minuten für fokale Anfälle mit Bewusstseinseinschränkung. Die sich im Laufe der Zeit immer wieder ändernden operationalen und konzeptuellen Definitionen belegen die Problematik, eine angemessene Definition festzulegen, weshalb auch in Zukunft neu veröffentlichte Arbeiten zu weiteren Modifikationen führen werden. Die Definition an sich sollte daher eher als allgemeine Orientierung verstanden werden.

1.2 Inzidenz des Status epilepticus

Die Inzidenz des SE war Gegenstand zahlreicher prospektiver als auch retrospektiver Arbeiten. Eine prospektive Studie aus den USA bezifferte die Inzidenz des SE auf 41/100.000 Einwohner. (DeLorenzo et al. 1995) In einer groß angelegten prospektiven Studie des Jahres 1997 aus Deutschland ergab sich eine Inzidenz von 15,8/100.000, wobei sich in der Altersgruppe >60 Jahre im Vergleich zu jüngeren Kohorte große Unterschiede aufzeigen ließen (54.4 vs. 4.2/100.000). (Knake et al. 2001) Eine neuere Studie aus Italien wies mit 13,1/100.000 eine ähnliche Inzidenz auf und untermauert ein verstärktes Auftreten eines SE im höheren Alter >60 Jahre. (26.2 vs. 5,2/100.000) (Vignatelli et al. 2003)
Konnte eine erhöhte Inzidenz in der älteren Bevölkerung auch in weiteren Studien bewiesen werden (Chin et al. 2004; Litt et al. 1998; Towne 2007), so ergab sich als weiterer Altersgipfel das Kindesalter <1 Jahr. (Chin et al. 2004; Neville et al. 2007)

1.3 Mortalität des Status epilepticus

Der Status epilepticus ist ein medizinischer Notfall, der eine unverzügliche medizinische Intervention erfordert. Die Mortalität variiert je nach Studie bei einem erstmalig aufgetretenen SE zwischen 7 und 39%. (Coeytaux et al. 2000; DeLorenzo et al. 1996; Knake et al. 2001; Rossetti et al. 2006; Vignatelli et al. 2003) Für die Schwankungen werden unter anderem in Bologna (Mortalität 39%) eine fehlende präklinische Versorgung und eine nicht ausreichende Therapie in Betracht gezogen. (Longroscino et al. 2005)
Weitaus höhere Mortalitäten weisen Patienten mit einem refraktären SE (RSE) auf, der durch fehlendes Ansprechen auf eine Erstlinientherapie mit Benzodiazepinen bzw. Phenytoin charakterisiert wird. (Holtkamp et al. 2005) Dieser entwickelt sich in 23% bis 43% der Fälle aus einem initial aufgetretenen Status. (Betjemann et al. 2015) Verschiedenen Quellen zufolge ist die Mortalität des RSE zwischen 38-65% einzustufen. (Cooper et al. 2009; Drislane et al. 2009; Novy et al. 2010; Sutter et al. 2013) Als weitere prognostisch ungünstige Faktoren wurde zum einen das Alter >65 Jahren, einhergehend mit einer signifikant erhöhten

Mortalität im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen, sowie die Dauer des Status identifiziert, welche ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität korreliert. (Dham et al. 2014; Sokic et al. 2009)

1.4 Formen des Status epilepticus

Im klinischen Gebrauch hat sich eine Differenzierung in konvulsiven und non-konvulsiven Status epilepticus (NKSE) bewährt. (Trinka et al. 2015a) Die konvulsive Form kennzeichnet "gesteigerte Muskelkontraktionen, sowohl bilateral als auch fokal auftretend, die gelegentlich sistieren können." (Beniczky et al. 2013) (Blume et al. 2001) Vergleichend zum KSE ist das vorherrschende Bild des NKSE nicht durch übersteigerte motorische Entäußerungen geprägt. (Meierkord et al. 2007) Stattdessen zeichnet sich die klinische Symptomatik durch Verhaltensauffälligkeiten und Störungen des Bewusstseins bis hin zum Koma aus. (Drislane 2000; Trinka et al. 2012) Durch die große Varianz der klinischen Darbietung des NKSE kommt dem EEG zur Diagnosestellung und weiteren Therapie eine entscheidende Bedeutung zu. (Beniczky et al. 2013; Kaplan 2005)

1.5 Ätiologie des Status epilepticus

Die Ursachen des Status epilepticus sind sehr vielfältig und lassen sich in akute und chronische Ereignisse unterteilen. (Betjemann et al. 2015) Zu den akuten Krankheitsbildern, die zu einem Status epilepticus führen können, werden vor allem ischämische Ereignisse wie Schlaganfälle gezählt, die je nach Studie ätiologisch führend sind. (Knake et al. 2001) Neben ischämischen Ereignissen sind gehäuft auch metabolische Entgleisungen im Rahmen von Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Traumata und bakterielle bzw. virale Infektionen des Gehirns beobachtet worden. Chronische Ursachen sind sehr verschieden. (Trinka et al. 2015a) Gehäuft können Tumoren oder Metastasen beobachtet werden sowie ältere Läsionen des Gehirns, die ischämisch oder traumatisch bedingt sind. Prionenerkrankungen wie die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung sind ebenfalls als Auslöser eines Status epilepticus beobachtet worden. (Espinosa et al. 2010) Als gesicherte Faktoren, die zur Bildung eines Status epilepticus führen, werden Schwankungen in der Einnahme von Antikonvulsiva, Alkoholmissbrauch und genetische Erkrankungen wie Mitochondropathien gezählt. (Trinka et al. 2015a) Hierbei handelt es sich um eine angeborene Erkrankung, deren Ursache in der Mutation des Genoms der Mitochondrien liegt. Der Symptomkomplex besteht aus schlaganfallähnlichen Episoden, Hörverlust, Mirgäneattacken und einer Laktatazidose.

(Hirano et al. 1994) Oftmals lässt sich die genaue Ursache eines Status epilepticus jedoch nicht eruieren. (Vignatelli et al. 2003)

1.6 Medikamentöse Behandlung des Status epilepticus

Nach generellem Konsens wird eine Stufentherapie vorgesehen, die zur initialen Behandlung eines SE eine Therapie mit Benzodiazepinen empfiehlt. (Shorvon et al. 2008) Benzodiazepine verfügen über eine hohe antikonvulsive Potenz und einen schnellen Wirkungseintritt, weshalb sie unentbehrlich in der initialen Therapie des SE sind. (Lowenstein et al. 1998) Verschiedene Studien belegten einen therapeutischen Vorzug intravenösen Lorazepams gegenüber Diazepam bezüglich einer suffizienteren Durchbrechung eines Status und eine im Verlauf geringere Anwendung weiterer Antikonvulsiva zur Statusdurchbrechung. (Appleton et al. 1995; Leppik et al. 1983) In diesem Zusammenhang lässt sich eine randomisierte Doppelblindstudie heranziehen, die auch in der präklinischen Therapie einen Behandlungserfolg des SE in 59,1% der Fälle durch Lorazepam gegenüber Diazepam (42,6%) offenlegte. (Alldredge et al. 2001) Alternativ steht präklinisch die intramuskuläre Gabe von Midazolam zur Verfügung, die hinsichtlich der Wirksamkeit Lorazepam ebenbürtig ist. (Silbergleit et al. 2012) Nach Applikation eines Benzodiazepins mit frustranem Therapieverlauf ist die Gabe von Phenytoin beim etablierten SE indiziert.

Ungeachtet eines langen klinischen Einsatzes von Phenytoin konnten Studien eine deutlich geringere Wirksamkeit, speziell bei generalisierten, konvulsiven SE, gegenüber Lorazepam belegen. (Treiman et al. 1998) Da Nebenwirkungen wie Herzrhythmusstörungen oder Hypotension resultieren können, werden zunehmend andere Medikamente als Alternative in Erwägung gezogen. (Cranford et al. 1979) Obwohl Valproinsäure in Studien keine wesentliche Überlegenheit in der Durchbrechung des SE im Vergleich zu Phenytoin aufwies, wird es aufgrund des relativ günstigen Nebenwirkungsprofils zunehmend eingesetzt. (Agarwal et al. 2007; Brigo et al. 2012; Trinka et al. 2014) Levetiracetam sticht ebenfalls durch verhältnismäßig geringe Nebenwirkungen und hohe Ansprechraten gegenüber verschiedensten Formen des SE hervor. (Trinka et al. 2009) Publikationen, die verschiedene Antikonvulsiva auf ihre Wirksamkeit hinsichtlich der Durchbrechung eines Status epilepticus untersucht haben, empfehlen, Valproinsäure und Levetiracetam als Erstlinientherapie des etablierten SE aufzunehmen. (Yasiry et al. 2014) Gemäß der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Epilepsie fanden diese Überlegungen bisher keine Unterstützung, was sich unter anderem noch an dem Gebrauch von Levetiracetam als Off-Label-Use für den SE widerspiegelt. (Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012)

Ultima Ratio der Pharmakotherapie des refraktären SE resultiert aus der Applikation von Midazolam oder Narkotika bzw. Barbituraten, zu denen Propofol und auch Thiopental gerechnet werden. Von den oben erwähnten Medikamenten konnte keine Substanz in bisher durchgeführten Studien einen signifikanten Vorteil gegenüber anderen Substanzen für sich erzielen. Lediglich eine erhöhte Todesrate von Phenobarbital (19%) verglichen mit Propofol (8%) und Midazolam (2%) wird dokumentiert. (Ferlisi et al. 2012) In dem Review von Ferlisi wird jedoch auf die mangelhafte Präsenz großer, randomisierter Studien hingewiesen, die die Basis für allgemein gültige Behandlung des refraktären Status epilepticus bilden könnten. Wirtschaftlich betrachtet belaufen sich die stationären Behandlungskosten des SE in der Bundesrepublik Deutschland auf ca. 83 Millionen Euro pro Jahr. (Strzelczyk et al. 2013)

1.7 Diagnostik

1.7.1 Periodische lateralisierte epileptiforme Entladungen im EEG

Zu den häufigsten pathologischen Befunden des EEG werden periodische lateralisierte epileptiforme Entladungen gerechnet (PLEDs). (Chong et al. 2005; Hirsch et al. 2010) Dokumentiert wurden diese im Jahre 1964 von Chatrian, der ein Muster beschrieb, welches durch Spikes und Sharp Waves, gelegentlich mit langsamen Wellen auftretend, gekennzeichnet ist, das in periodischen Abständen zu beobachten ist. (Chatrian et al. 1964) Bei asynchronem Auftreten von PLEDs über beide Hemisphären wird der Terminus BIPLED bzw. GPED gewählt, wenn diese synchron und über mindestens die Hälfte der Zeit einer EEG-Aufnahme bestehen. (Andraus et al. 2012; Brenner et al. 1990) Gehäuft resultieren PLEDs aus akuten, unilateralen Schädigungen, die vor allem im Rahmen eines akuten Schlaganfalls entstehen. (Garcia-Morales et al. 2002) Verschiedene Publikationen der vergangenen Jahrzehnte belegen jedoch auch eine Relation zwischen PLEDs und dem Vorliegen viraler Entzündungen des Gehirns, Tumoren, Schädel-Hirn-Traumen, metabolischer Entgleisungen oder auch Prionenerkrankungen wie die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, die ätiologisch diskutiert werden. Ebenso sind PLEDs häufig mit der Entstehung von Anfällen assoziiert. (Andraus et al. 2012; Au et al. 1980; Chong et al. 2005; Neufeld et al. 1997; Pohlmann-Eden et al. 1996) Klinisch zeigen Patienten mit dieser Form von Anfallsmuster überwiegend eine Störung des Bewusstseins. (Hughes 2010) Im Rahmen des Themas dieser Arbeit stellt sich die Frage nach einer Beziehung zwischen SE und

PLEDs. Ob in diesem Zusammenhang jene Art von Anfallsmuster eher eine iktale, interiktale oder postiktale Erscheinungsform ist, wird in der Literatur diskutiert. (Chong et al. 2005) PET-Untersuchungen, die ein gehäuftes Vorliegen von PLEDs zusammen mit einem lokal verstärkten Glucosestoffwechsel belegten, der auch während eines Anfalls zu beobachten ist, untermauern ein eher iktales Geschehen und könnten auf einen partialen SE deuten. (Handforth et al. 1994) Garzon postuliert in seiner Arbeit zum SE und PLEDs, dass es sich hierbei um eine iktale Erscheinung handeln könne. (Garzon et al. 2001) Andere Autoren sehen PLEDs eher als eine Form des interiktalen Übergangs an. (Chong et al. 2005; Hirsch et al. 2010) Prospektive Analysen sind anzustreben, um weitere Erkenntnisse zum Thema PLEDs zu gewinnen. (Pohlmann-Eden et al. 1996)

1.7.2 Weitere Anfallsmuster

Neben PLEDs, die in dieser Arbeit besonders häufig dokumentiert wurden, wird in diesem Abschnitt kurz auf weitere Anfallsmuster eingegangen. Generalisierte periodische Entladungen lassen sich über beiden Hemisphären und mindestens über die Hälfte der Zeit einer EEG-Aufzeichnung nachweisen. (Andraus et al. 2012) Gemäß der Amerikanischen Gesellschaft für Neurophysiologie versteht man unter periodischen Entladungen allgemein „sich wiederholende Wellenformen mit ähnlicher Morphologie und Dauer […] zu annähernd gleichen Intervallen.“ Die Wellenform einer Entladung ist durch maximal drei Phasen oder einer Dauer von 0,5 sec gekennzeichnet. (Hirsch et al. 2013) Dieses generalisierte Muster wird häufig bei verschiedenen Komapatienten mit unterschiedlicher Genese beobachtet sowie bei Patienten mit non-konvulsivem SE. (Bauer et al. 2010; Foreman et al. 2012) Ein generalisiertes Muster mit einer Frequenz von 2 Hz und einer triphasischen Form, bezeichnet man als Triphasische Welle. (Hirsch et al. 2013) Erstmals dokumentiert wurde diese Form des Musters im Zusammenhang mit Enzephalopathien hepatischer Genese. (Bickford et al. 1955) Ebenso stellen renal bedingte Enzephalopathien oder hypoxische Schäden eine Ursache dar. (Brigo et al. 2011) Oftmals ist bei einer Bewusstseinsstörung eine Differenzierung zwischen Enzephalopathie und non-konvulsivem SE, der gelegentlich mit Triphasischen Wellen einhergehen kann, erschwert. (Boulanger et al. 2006) Spezifischer für die Diagnose eines NKSE im EEG sind epileptiforme Entladungen, die mit einer Frequenz von > 2,5 Hz auftreten, oder Nachweis spatiotemporaler Evolutionen, die Änderungen der Anfallsmuster in der Frequenz oder Lokalisation darstellen. (Trinka et al. 2015b)

1.7.3 Status-assoziierte Untersuchungsbefunde in der MRT

Die Magnetresonanztomographie ist im klinischen Alltag unverzichtbarer Bestandteil zur Detektion neurologischer Erkrankungen, die potenziell als Auslöser eines Status epilepticus möglich erscheinen. Die im Rahmen eines SE durchgeführten MRTs zeigen verschiedene radiologische Befunde, die mutmaßlich im Zusammenhang mit einem Statusgeschehen zu werten sind. Hierunter fallen unter anderem flüchtige Hyperintensitäten in der difffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) auf, die häufig in der peri-iktalen Phase zur Darstellung kommen. Korrespondierend zu den DWI-Veränderungen ließ sich gelegentlich ein Absinken des apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) nachweisen. (Engelhorn et al. 2007; Lansberg et al. 1999; Szabo et al. 2005) Neuroanatomisch werden diese Diffusionsrestriktionen je nach Literaturangabe im Bereich des Hippocampus, des Kortex oder im dorsalen Abschnitt des Thalamus, dem Pulvinar thalami, beobachtet. (Cartagena et al. 2014; Chatzikonstantinou et al. 2011; Cianfoni et al. 2013; Katramados et al. 2009) Kombinierte Diffusionsrestriktionen im Rahmen eines Status epilepticus, die sowohl kortikal als auch im Thalamus lokalisiert sind, geben Hinweis auf eine mögliche Vernetzung der anatomischen Regionen entlang der thalamokortikalen Bahnen. (Ohe et al. 2014) Die Inzidenz dieser radiologischen Auffälligkeiten variiert je nach Datenlage zwischen 4% und bis zu 50%. (Aellen et al. 2014; Cartagena et al. 2014; Goyal et al. 2009; Milligan et al. 2009) In diesem Zusammenhang muss jedoch auf stark variierende Kohortengrößen verwiesen werden. (Milligan n=10/86, Goyal n=7/43, Aellen=6/12, Cartagena n=9/203) Als mögliche Pathomechanismen, die sich in Form von DWI-Restriktionen bzw. des abgesenkten apparenten Diffusionskoeffizienten radiologisch detektieren lassen, werden veränderte Stoffwechselprozesse diskutiert. Durch Überaktivität neuronaler Zellverbände während eines Anfalls kommt es zu einem erhöhten Sauerstoff- und Energieverbrauch, der in einer Hyperperfusion mündet. Mit Erschöpfen dieser energieversorgenden Mechanismen treten nach einer gewissen Zeit anaerobe Prozesse in Kraft, die eine Abnahme von ATP, Anhäufen von Laktat oder Versagen der Na/K-ATPase mit Bildung eines zytotoxischen Ödems bedingen. (Di Bonaventura et al. 2009; Lansberg et al. 1999) Obwohl Status-assoziierte MRT-Befunde zumeist als reversibel einzustufen sind, (Betjemann et al. 2015; Szabo et al. 2005) werden vereinzelt Befunde wie fokale Atrophien oder hippocampale Sklerosen dokumentiert. (Bauer et al. 2006; Lewis et al. 2014) Bisher konnten einzelne Studien eine Korrelation zwischen der Detektion von DWI-Veränderungen und einer frühzeitig durchgeführten Bildgebung belegen. (Goyal et al. 2009) Eine lange Statusdauer scheint ebenso mit einem signifikant erhöhten Auffinden von DWI-Restriktionen

vergesellschaftet zu sein (Cole 2004). Zur Klärung möglicher Prädispositionen für das Ausbilden oder Fehlen von MRT-Auffälligkeiten während eines SE bedarf es allerdings weiterer Nachforschungen. (Milligan et al. 2009)

1.8 Zielsetzung

Trotz Publikation verschiedener Arbeiten zum Thema Status-assoziierte DWI-Restriktionen weisen die wenigsten Veröffentlichungen Untersuchungen zwischen Patienten mit bzw. ohne radiologisches Anfallskorrelat auf. Viele Arbeiten legen den Schwerpunkt auf die Untersuchung molekularer Ursachen zur Entstehung der DWI-Veränderungen, während andere sich auf die Beschreibung anatomischer Regionen beschränken, die gehäuft DWI-Veränderungen peri-iktal aufweisen. Eine Untersuchung klinischer Merkmale dieser Patientengruppe sowie ein Vergleich zu anderen Patienten sind bisher in Studien nicht erfolgt.

Vor diesem Hintergrund besteht eine wesentliche Zielsetzung dieser Dissertation in der Herausarbeitung klinischer Parameter wie Alter, Outcome, Statusätiologie, Semiologie, Statusmuster, Statusdauer bis zur MRT-Durchführung und Bewusstseinsstörungen, die retrospektiv erhoben wurden. Unter Berücksichtigung dieser Auswertungen und einem Vergleich zu Patienten ohne radiologisches Korrelat und fraglichem Anfallskorrelat sollte die Fragestellung geklärt werden, ob Patienten mit Status-assoziierten DWI-Veränderungen aufgrund ihrer klinischen Symptomatik und Verlaufes als eine besondere Patientengruppe innerhalb der Patienten mit der Diagnose SE zu werten sind. Eine mögliche Einschätzung sollte die Auswertung der Mortalität der einzelnen Patientenkohorten erbringen. Unter anderem galt es die Frage nach einer erhöhten Auftrittswahrscheinlichkeit der DWI-Veränderungen im Alter oder in Assoziation mit einer vorbekannten Epilepsie zu klären. Einen Mittelpunkt dieser Arbeit bildete ebenfalls die Beschreibung der DWI-Restriktionen, die im Bereich des Thalamus und kortikal zu beobachten waren. Diesbezüglich lassen verschiedene Arbeiten eine Bedeutung des Thalamus, speziell des Pulvinar thalami, in der Genese von Epilepsien und Bewusstseinsstörungen vermuten. Für eine Überprüfung dieser Aussagen wurden Patienten mit DWI-Veränderungen im Bereich des Thalamus hinsichtlich ihrer Bewusstseinsstörung und ihres Statusmusters untersucht, um eine mögliche Beteiligung des Thalamus entlang thalamo-kortikaler Bahnen als möglichen Pathomechanismus für die Entstehung von Anfällen oder Bewusstseinsstörungen auszumachen.

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Für die retrospektive Patientenstudie wurde bei der zuständigen Ethikkommission der Universität Ulm ein Ethikantrag eingereicht, welcher am 21.07.2014 unter der Referenznummer 237/15 bewilligt worden ist. Es bestanden keine ethisch begründbaren Bedenken zur Durchführung der Studie.

2.2 Patientenkollektiv

Die Datenanalyse der vorliegenden Doktorarbeit bezieht sich auf ein Patientenkollektiv, welches aufgrund eines bestehenden Status epilepticus in den Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm von Januar 2011 bis Februar 2014 behandelt wurde. Die Diagnose Status epilepticus ist durch Anamnese bzw. Fremdanamnese weitgehend klinisch gestellt worden. Bei allen Patienten wurde ein EEG durchgeführt.

Einschlusskriterium für das Patientenkollektiv war die Diagnose eines Status epilepticus, der durch die Durchführung eines EEG oder mehrerer Verlauf-EEGs belegt werden konnte. Neben der Diagnose Status epilepticus und der Durchführung eines EEG war die Durchführung einer Magnetresonanztomographie als Einschlusskriterium entscheidend.

2.3 Datenerhebungen

Die Patientendaten wurden vom Autor aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm hinsichtlich der Diagnose Status epilepticus filtriert und retrospektiv ausgewertet. Sämtliche Daten wurden aus Arztbriefen, Patientenakten, EEG-Befunden sowie befundeten MRT-Berichten entnommen und in eine Exeldatei übertragen. Im weiteren Verlauf wurden diese nach Korrektur mit dem Programm SPSS statistisch ausgewertet. Aus den Arztbriefen wurden neben den persönlichen Daten wie Alter und Geschlecht die Bewusstseinslage des Patienten, motorische Entäußerungen, die Augenreaktion und die Spracheproduktion entnommen und ausgewertet.

In diesem Zusammenhang wurde eine Unterscheidung zwischen bewusstseinsklaren Patienten und Patienten mit pathologischem Bewusstseinszustand getroffen. Diesbezüglich wurde die Einteilung nach Somnolenz, Sopor oder Koma vorgenommen, analog der Einteilung nach Hess und Bassetti. (Hess et al. 1994) In die Kategorie Somnolenz fielen Patienten mit verstärkter und ungewöhnlicher Schlaftendenz, verringerter Aufmerksamkeit, die sich jedoch durch äußere Stimuli aufheben ließ. Bei soporösen Patienten konnte nur

durch wiederholende, teils schmerzhafte Reize ein kurzzeitiges Erwecken erreicht werden. Unter den Begriff Koma fielen Patienten mit geschlossenen Augen, die weder Reaktion auf Schmerzreize zeigten, noch verbal verständlich kommunizieren konnten. Hinsichtlich der motorischen Entäußerungen wurde differenziert zwischen generalisierten tonisch-klonischen Entäußerungen sowie fokalen klonischen oder tonischen Entäußerungen des Gesichtes oder der Extremitäten.

Im Rahmen der Sprachproduktion wurde zwischen einer neu aufgetretenen und vorbestehenden Aphasie differenziert. Augenreaktionen wurden mit Blickdeviationen zur jeweiligen Seite beschrieben.

2.4 Elektroenzephalogramm

Das EEG wurde nach dem 10-20 System (21 Elektroden) über 30 Minuten mittels eines digitalen EEG-Aufnahme- und Analyseprogramms durchgeführt. (Natus Planegg, Deutschland) Die Befunde wurden jeweils von einem Assistenzarzt der Neurologie und anschließend von einem erfahrenen Epileptologen kontrolliert und verifiziert. Die EEG-Befunde wurden zusätzlich hinsichtlich Statuslokalisation und Muster überprüft. Das EEG wurde speziell im Anblick auf das Statusmuster ausgewertet. Es wurde bezüglich der Lokalisation (regional, lateral, generalisiert), des vorherrschenden Graphoelements (Spike Wave Komplexe, Polyspikes, Sharp Waves), sonstiger rhythmischer Aktivität, der Frequenz und dem Vorhandenseins von PLEDs bzw. intermittierender, abgrenzbarer Anfallsmuster analysiert. Als Anfallsmuster wurde eine Rhythmik gewertet, die sich über die Zeit verändert, beispielsweise an Frequenz zunimmt, oder räumlich ausbreitet, beispielsweise temporal beginnend mit Ausdehnung nach frontal. Letzteres wird als spatio-temporale Evolution bezeichnet. Abschließend erfolgte eine zeitliche Einteilung ≤24h bzw. >24h betreffend der Zeitspanne zwischen MRT- Durchführung und Nachweis eines Status im EEG.

2.4.1 Statusmuster- und Lokalisation im EEG

Der Status epilepticus wurde nach dem Muster in ein regionales, lateralisiertes oder generalisiertes Statusmuster unterteilt, welches weiter hinsichtlich seines Rhythmus und Pathologien (PLEDs, spatio-temporale Evolutionen) untersucht wurde.

Die Einteilung der Lokalisation erfolgte zunächst nach der jeweiligen Hirnhemisphäre sowie anschließend einer genaueren Zuordnung zu frontalen, parietalen, temporalen, okzipitalen und zentralen Hirnregionen. Bei der Überschneidung eines oder mehrerer Hirnregionen wurden die jeweiligen Regionen zusammengefügt. Abschließend wurden die Daten des durchgeführten EEG analysiert und mit den Daten der MRT-Aufnahme verglichen, um einen zeitlichen Verzug feststellen zu können.

2.5 Magnetresonanztomographie

Die Bildgebung wurde mittels eines 1.5 Tesla Tomographen durchgeführt. (TIM Symphony, Siemens Erlangen, Deutschland) Als Standardsequenzen wurde die T1 gewichtete Spin-Echo-Sequenz (SE), T2 gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE), T2*gewichtete Gradienten-Echo-Sequenz (GRE) und die diffusionsgewichtete Sequenz (DWI) mit Darstellung des apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) vorgesehen. Je nach Sequenz wurden die transversale, sagittale, oder die koronaren Schnittbildebenen gewählt.

2.5.1 MRT-Veränderungen

Die Patienten erhielten unmittelbar nach Eintreffen in der Klinik eine MR-Tomographie. In der MRT wurde neben der Akutpathologie und präexistenten Veränderungen vor allem das Vorliegen von DWI-Veränderungen untersucht. Bei der DWI-Sequenz handelt es sich um eine Form der MRT-Bildgebung, anhand derer Diffusionsbewegungen von Wassermolekülen gemessen werden können. (Grover et al. 2015) Die freie Diffusion der Wassermoleküle nach der Brownschen Molekularbewegung wird dabei beeinflusst von Myelinfasern und zellulären Bestandteilen, die einen Verbund bilden. Der apparente Diffusionskoeffizient des Wassers repräsentiert das Zusammenspiel der Diffusionsbewegungen des Wassers mit dem zellulären Gewebe. (Gass et al. 2001) Veränderte Eigenschaften des Gewebes, die eine eingeschränkte Diffusion bedingen (Diffusionsrestriktion), führen zu einer Verringerung des apparenten Diffusionskoeffizienten, die sich in der DWI-Bildgebung messen und als hyperintens darstellen lassen. (Sotak 2004) Dieses Phänomen lässt sich unter anderem im Rahmen eines

Schlaganfalls, einer Hypoglykämie oder eines Status epilepticus beobachten. (Albers 1998; Chatzikonstantinou et al. 2011; Hasegawa et al. 1996)

DWI-Restriktionen wurden dahingehend beurteilt, ob sie am ehesten als Folge eines Status epilepticus aufgetreten sind, oder durch eine andere Akutpathologie verursacht wurden, beispielsweise einen Schlaganfall oder eine Entzündung. Kriterien für eine Statusfolge waren die Folgenden: kortikales Band, keine Zuordnung zu einem Gefäßterritorium, Begrenzung auf den Hippocampus und das Pulvinar thalami. Anhand dieser peri-iktalen DWI Veränderungen wurden die Patienten in drei Gruppen (sicheres Anfallskorrelat, kein Anfallskorrelat, fragliches/überlagertes Anfallskorrelat bei anderer Akutpathologie) unterteilt.

Als weitere Kriterien für eine peri-iktale DWI-Restriktion mussten Artefakte ausgeschlossen, gegebenenfalls eine Reduktion des ADC vorliegen und sich ein hoher Kontrasthintergrund darstellen lassen. Hinsichtlich der Diffusionsstörungen wurden die Auffälligkeiten nach ihrer Lokalisation in den verschiedenen Hirnarealen beschrieben, speziell in den Bereichen des Thalamus, des Hippocampus und in kortikalen Regionen. Neben dem radiologischen Befund wurden die MRT-Befunde nach den obigen Kriterien vom Autor und der Betreuerin zusätzlich gesichtet und interpretiert.

2.6 Ätiologie

Die Ätiologie bzw. die mögliche Ursache des Status epilepticus wurde aus den jeweiligen Arztbriefen und darin aufgeführten Diagnosen zurückgeführt. Die am wahrscheinlichsten anzunehmende Ursache für den Status epilepticus wurde aus der Anamnese und dem MRT-Befund geschlossen, anhand derer eine Einteilung vorgenommen wurde. Konnte aufgrund von multiplen internistischen Vorerkrankungen und fehlender kortikaler Läsionen keine Ursache gefunden werden, wurde die Ursache als unklar gewertet. Das Vorliegen einer symptomatischen Epilepsie wurde gesondert aufgeführt.

2.7 Zeitspanne mutmaßlicher Statusbeginn und Durchführung der MRT

Bei allen Patienten wurden anhand der Anamnese und protokollierter zeitlicher Angaben seitens des Notarztes bzw. der Angehörigen Rückschlüsse auf den mutmaßlichen Beginn des Status gezogen. Diese wurden aus den jeweiligen Arztbriefen entnommen.

Unter Berücksichtigung der MRT-Protokolle und darin enthaltener zeitlicher Angaben wurde die zeitliche Diskrepanz zwischen mutmaßlichem Statusbeginn und Durchführung der MRT-Untersuchung errechnet. Da es sich teilweise um relativ ungenaue Angaben des Statusbeginns gehandelt hat, wurden diesbezüglich relativ große Zeitfenster gewählt, die in der unteren Tabelle dargelegt sind. Eine Auflistung der Zeitabstände ist bei der jeweiligen Kohorte aufgeführt.

Tabelle 1: Dargestellt ist die Anzahl der Zeitabstände in Stunden zwischen mutmaßlichen Statusbeginn und Durchführung der MRT der Gesamtkohorte. Die Daten stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

24h vor Status	0-6h	>6-12h	>12-24h	>24-48h	>48h	6-12h nach Status	>12-24h nach Status	>24-48h nach Status	>48h nach Status
n= 3	n= 25	n= 8	n= 6	n= 8	n= 14		n= 1		n= 4

2.8 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung der Patientendaten (n= 69) wurde mit dem Programm SPSS Statistics 21.0 (Statistical Package for Social Science) durchgeführt. (IBM Corporation, Armonk, USA) Die Patientenkohorte mit DWI-Korrelat (Gruppe 1, n=19) wurde mit folgenden Patientengruppen verglichen:

1) Patienten ohne DWI-Korrelat (Gruppe 2, n=33)
2) Einer Subgruppe der Patienten ohne DWI-Korrelat, die EEG und MRT innerhalb von 24h erhielten und ein Status-EEG aufwiesen (Gruppe 2a, n=19)
3) Patienten mit fraglichem DWI-Korrelat, bei denen eine Differenzierung zwischen Statuskorrelat und Akutpathologie erschwert war (Gruppe 3, n=17)

Hintergrund für einen Vergleich mit Gruppe 2a liegt in dem verringerten Auftreten des SE während der MRT mit Zunahme des Zeitabstandes zwischen EEG und MRT.

Als statistische Tests wurden der Chi-Quadrat-Test und der Exakte Test nach Fisher gewählt, um ein mögliches, statistisch gehäuftes Vorliegen/Auftreten der folgenden Parameter zwischen den Kohorten zu analysieren.

1) Geschlecht
2) Vorbekannte Epilepsie
3) Exitus letalis
4) Regionales Anfallsmuster (regional/unilateral vs. bilateral/generalisiert)
5) Fokale motorische Entäußerungen (konvulsiver Status)
6) Generalisierter tonisch-klonischer Anfall zu Beginn des Status
7) Präsenz von spatio-temporalen Evolutionen (intermittierendes Anfallsmuster)
8) Präsenz von PLEDs
9) Quantitative oder qualitative Bewusstseinsminderung
10) Medikamentöse Behandlung (Gabe von Benzodiazepinen zu Statusbeginn)
11) Abstand EEG/MRT <24
12) Zeitabstand zwischen Statusbeginn und MRT-Durchführung
13) Kortikale Läsionen

Um das Durchschnittsalter der jeweiligen Kohorte vergleichen zu können, wurde der Student's t-Test durchgeführt. Weitere Tests zur Normalverteilung waren der Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilks Test.

Bei der durchgeführten explorativen Datenanalyse galt ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In den Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm wurden im oben aufgeführten Zeitraum insgesamt 69 Patienten mit der Diagnose Status epilepticus behandelt und für diese Arbeit ausgewertet. Die Patientenkohorte umfasst insgesamt 49 weibliche (71 Prozent) und 20 männliche (29 Prozent) Patienten.

Zum Zeitpunkt der Analyse lag das durchschnittliche Lebensalter der Patienten bei 73 Jahren. Das Altersmaximum- und minimum beläuft sich auf 93 Jahren bzw. 29 Jahren. Die Standardabweichung beläuft sich auf 13, 117. Ende der siebten und Anfang der achten Lebensdekade kam es statistisch gesehen am häufigsten zum Auftreten eines Status epilepticus.

Histogramm der Altersverteilung der Gesamtkohorte

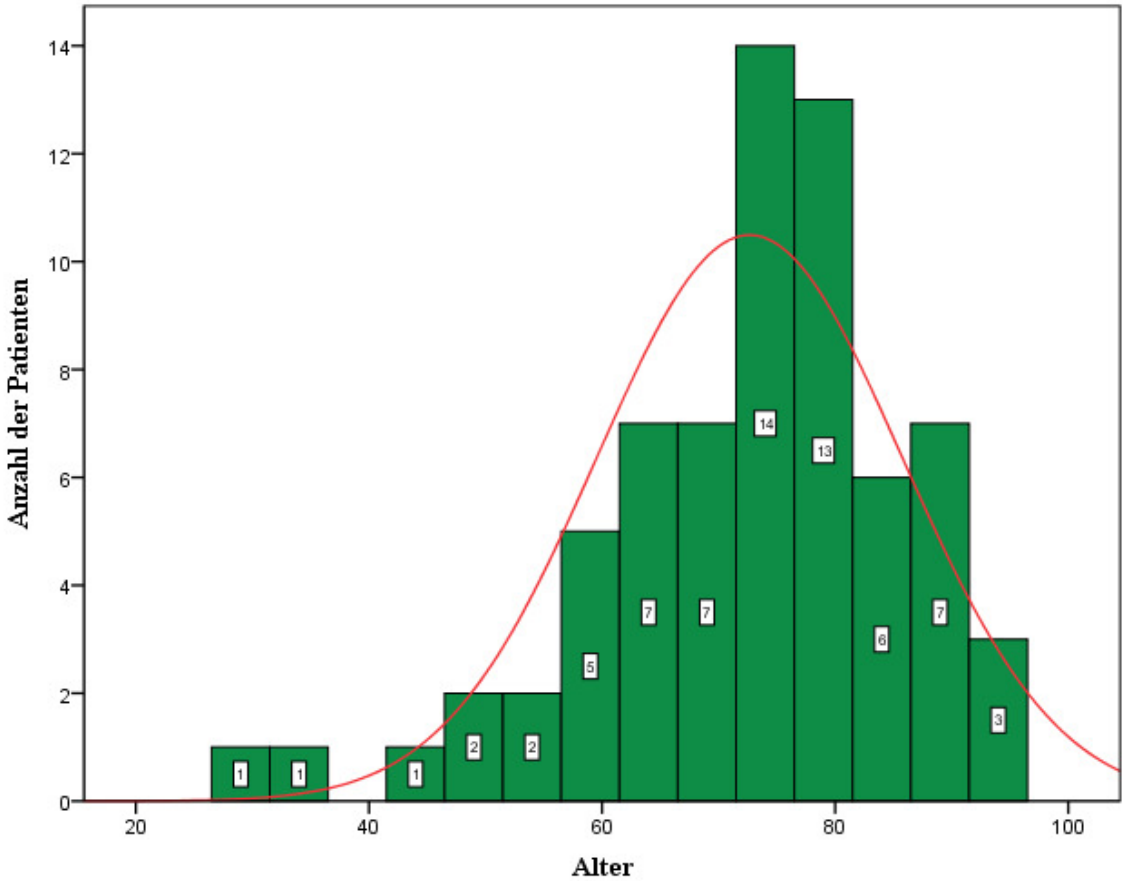

Abbildung 1: Dargestellt ist die Altersverteilung der Gesamtkohorte mit Status epilepticus. Die Daten stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

3.2 Patienten mit sicheren peri-iktalen Diffusionsrestriktionen im MRT

In der Gesamtkohorte wiesen insgesamt 19 von 69 SE-Patienten (28%) peri-iktale Diffusionsrestriktionen in der DWI auf. Ein Beispiel gibt Abbildung 2 wieder.

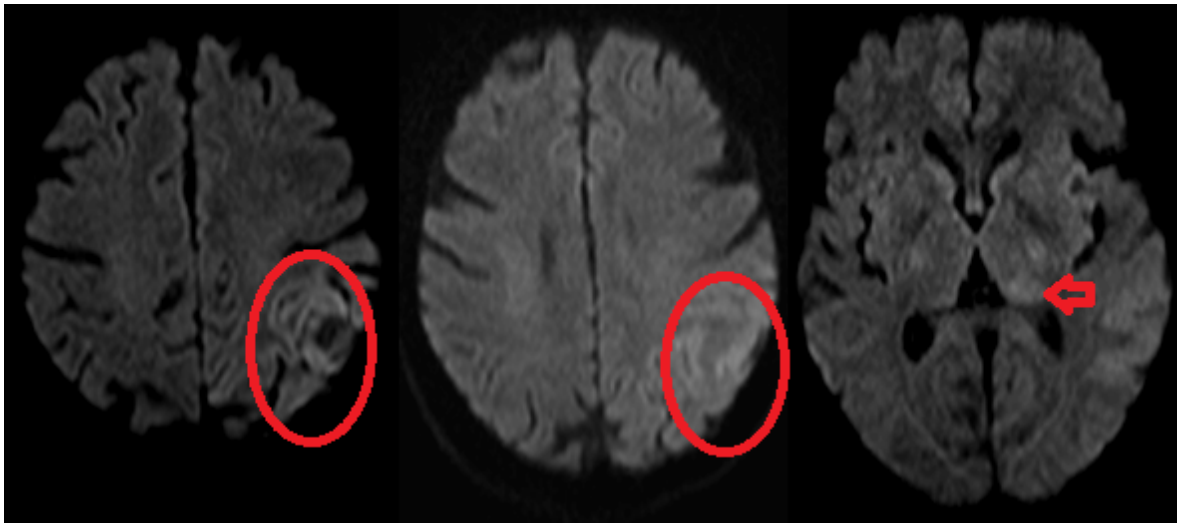

Abbildung 2: Das MRT einer 64-jährigen Patientin ist in der transversalen diffusionsgewichteten Sequenz dargestellt. Die roten Markierungen zeigen die kortikalen Restriktionen, der Pfeil zeigt eine Restriktion im Bereich des Thalamus. Die Patientin erlitt einen generalisierten Anfall bei vorbekanntem Meningeom. Die Aufnahmen stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

Das weibliche Geschlecht bildete in dieser Kohorte die Mehrheit mit 61%. Die Altersspanne lag zwischen 44 und 93 Jahren, das Durchschnittsalter bei 72 Jahren. Die Sterblichkeit n= 5 lag in dieser Subgruppe bei 26%.

Auffallend war das Vorliegen eines regionalen Anfallsmusters im EEG bei allen Patienten mit DWI-Restriktionen. Hierbei stellte sich eine Beteiligung des Temporallappens in 13 Fällen heraus. Generalisierte Statusmuster konnten zu keinem Zeitpunkt eruiert werden.

Die Durchführung einer MRT-Untersuchung sowie des EEGs ist bei 16 Patienten innerhalb von 24 Std erfolgt. Eine zeitliche Diskrepanz von >24h zwischen MRT und EEG zeigte sich bei drei Patienten. Unter Berücksichtigung der verschiedenen MRT-Sequenzen konnte in dieser Patientengruppe eine Senkung des apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) in 13 Patienten (68 %) radiologisch gesichert werden. Elektroenzephalographisch konnte bei einer Mehrheit der Patienten (11 Patienten) periodisch lateralisierte Komplexe (PLEDs) beobachtet werden. Ein Beispiel für PLEDs ist in Abbildung 3 aufgeführt. Spatio-temporale Evolutionen konnte in dieser Kohorte bei 13 Patienten erkannt werden. Rhythmische Beta-Aktivität ließ sich bei drei Patienten darstellen. Epilepsietypische Polyspikes, Spikes und Sharp Waves wurden in fünf Fällen dokumentiert. Die Verteilung des regionalen Anfallsmusters ist im unteren Diagramm 4 visualisiert.

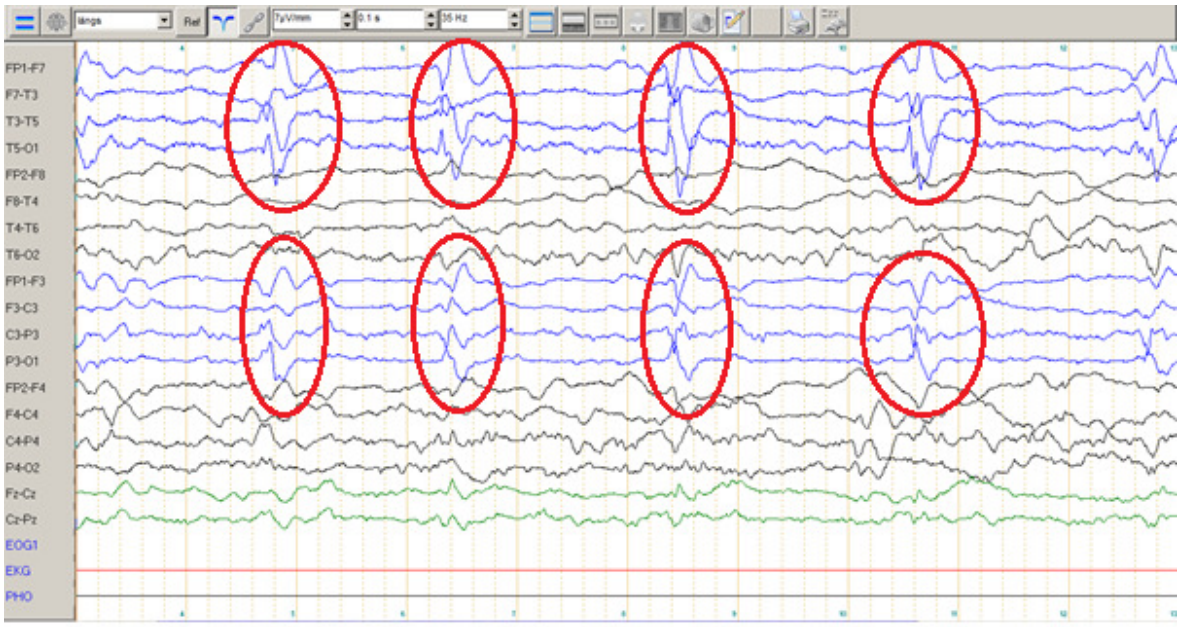

Abbildung 3: Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt der digitalen Aufzeichnung eines Elektroenzephalogramms. Rot hervorgehoben periodische lateralisierte Entladungen (PLEDs), mit linksseitig fronto-temporalem Maximum bei einem Patienten mit Status epilepticus. Die Aufzeichnungen stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationsklinken Ulm des Jahres 2014.

Verteilung des Statusmusters bei Patienten mit Statuskorrelat im MRT

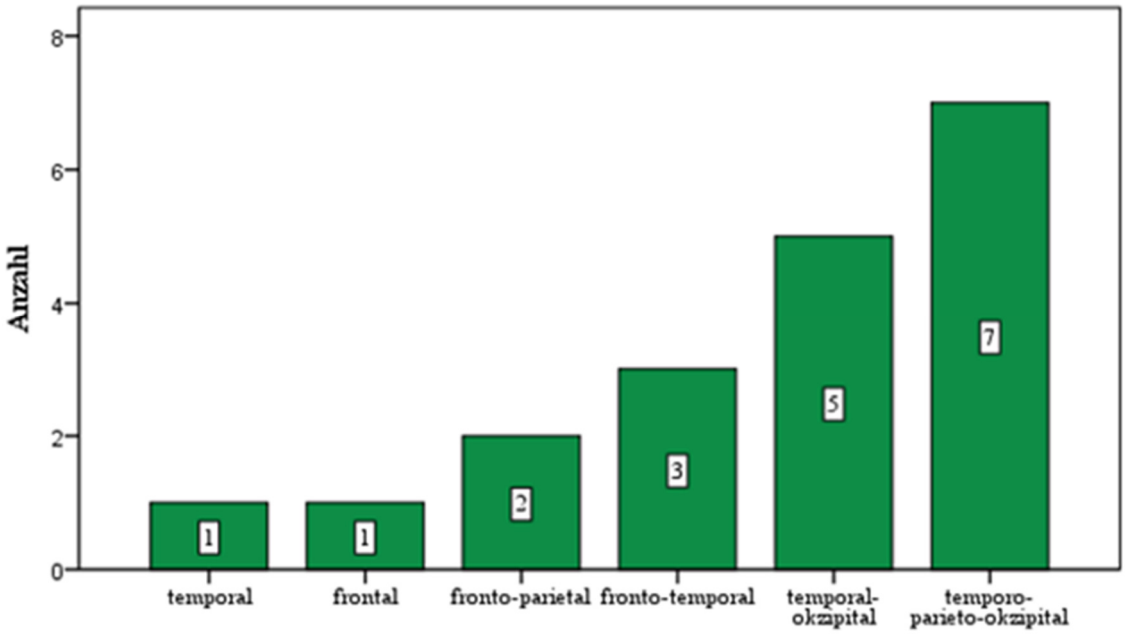

Abbildung 4: Dargestellt ist die Anzahl der regionalen Statusmuster im Elektroenzephalogramm bei Patienten mit Status epilepticus und peri-iktalen Hyperintensitäten in der diffusionsgewichteten MRT-Sequenz in Abhängigkeit der Lokalisation. Die Daten stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

Insgesamt war bei elf Patienten eine Epilepsie als Vorerkrankung bekannt. Bei 13 Patienten konnte die am wahrscheinlichsten in Betracht kommende Ätiologie anhand der MRT-Daten für den Status epilepticus eruiert werden. In sechs Fällen (33%) war eine vorausgegangene Ischämie mit residualer Gliose als Ursache vorliegend, in zwei Fällen war ein neoplastischer Prozess vorherrschend, in drei Fällen eine Blutung und zwei Patienten wiesen einen subakuten Schlaganfall auf. Als mögliche Ursache steht eine Mitochondropathie (MELAS-Syndrom) bei einem Patienten zur Diskussion. Vier Patienten konnten aufgrund verschiedener Ursachen, darunter subkortikale vaskuläre Enzephalopathien oder multipler internistischer Vorerkrankungen, nicht näher ätiologisch eingeordnet werden. Bei einem Patienten ließ sich anhand der MRT-Befunde keine Rückschlüsse auf eine mögliche Ursache ziehen.

Häufigkeiten der mutmaßlichen Ätiologie der Patienten mit Status-assoziierten MRT-Korrelat

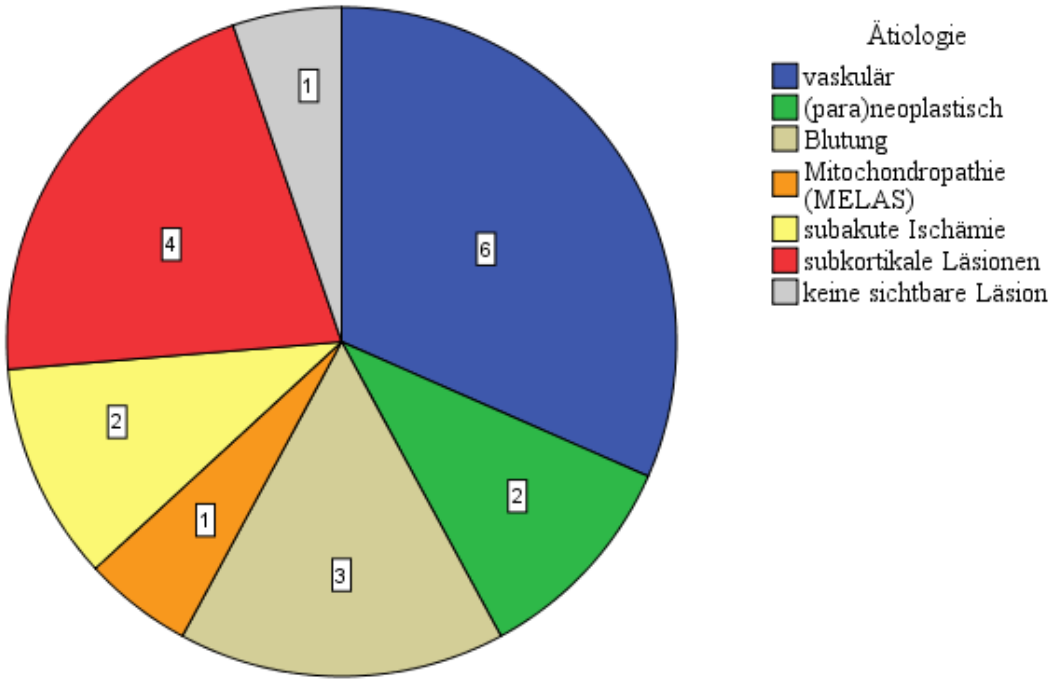

Abbildung 5: Das Kreisdiagramm gibt die vermutete Ätiologie der Patienten mit Status epilepticus wieder. Die Abkürzung MELAS steht für Mitochondriale Enzephalopathie, Laktatazidose und Schlaganfallähnliche Episoden. Die Daten stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

Die Zeitspanne zwischen mutmaßlichen Eintritt des Status bis zur Durchführung der MRT-Untersuchung ist im Balkendiagramm 6 wiedergegeben.

Semiologisch wurden bei acht Patienten generalisierte tonisch-klonische Anfälle prästationär oder im Krankenhausaufenthalt beobachtet, fokale Myoklonien hingegen konnten bei zehn Patienten beschrieben werden, wobei der Großteil der Myoklonien perioral begrenzt waren (n=8).

Die Bewusstseinslage konnte bei sechs Patienten als adäquat eingestuft werden. Die Patienten waren wach und nach Empfinden des Untersuchers zur Ort, Zeit und Person orientiert. Bei 68% (n=13) lag hingegen eine quantitative Bewusstseinsstörung vor. Ein komatöser Bewusstseinszustand konnte bei fünf Patienten (27,8%) beschrieben werden.

Antikonvulsiv wurden sieben Patienten mit Benzodiazepinen gemäß Erstlinientherapie prästationär bereits vorbehandelt. In 15 Fällen konnte unter Benzodiazepingabe oder Kombination anderer Antikonvulsiva ein Statusdurchbrechen erzielt werden.

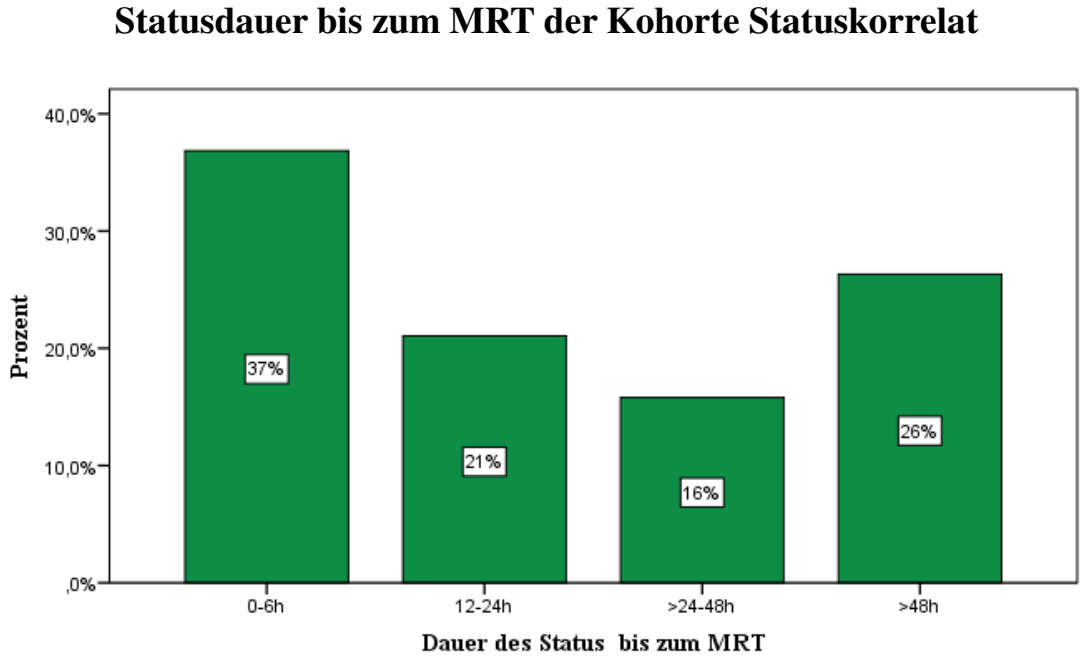

Abbildung 6: Die Zeitabstände zwischen mutmaßlichem Statusbeginn bzw. -dauer bis zur Durchführung des MRTs der Patienten mit Status epilepticus ist prozentual nach Häufigkeit veranschaulicht. Die Daten stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

3.3 Thalamische Beteiligung bei Patienten mit DWI-Restriktionen

Von 19 Patienten konnte bei 13 Patienten eine thalamische Beteiligung identifiziert werden (68%). Eine Reduktion des apparenten Diffusionskoeffizienten konnte bei 13 Patienten (19%) dokumentiert werden.

Auffallend war die regionale Begrenzung auf das Pulvinar thalami sowie zusätzlich eine ipsilaterale kortikale Beteiligung bei 12 Patienten. Die DWI-Restriktionen der Großhirnrinde ließen sich ipsilateral bei sechs Patienten im temporo-parieto-okzipitalen Kortex nachweisen, bei weiteren fünf Patienten konnten Hyperintensitäten ipsilateral im Hippocampus festgestellt werden. Hinsichtlich der Hippocampusbeteiligung konnte aufgrund von Atrophie bei einem Patienten, der allerdings eine parieto-okzipitaler Beteiligung aufwies, keine Aussage getroffen werden. Eine isolierte Beteiligung des Thalamus konnte bei einer Person nachgewiesen werden. Eine Patientin wies eine DWI-Restriktion im Bereich des dorsomedialen Nucleus sowie kortikal fronto-insulär auf. Beide Regionen sind über thalamo-kortikale Bahnen verbunden, dargestellt in Abbildung 8. Bei sechs Patienten ließen sich kortikale Hyperintensitäten tomographisch nachweisen, die in vier Fällen parieto-okzipital, in einem Fall frontal bzw. isoliert hippocampal lokalisiert waren. Ein Überblick zu der Lokalisation der DWI-Restriktionen zeigt die Abbildung 7.

Lokalisation der peri-iktalen Diffusionsrestriktionen im MRT bei Patienten mit Status epilepticus

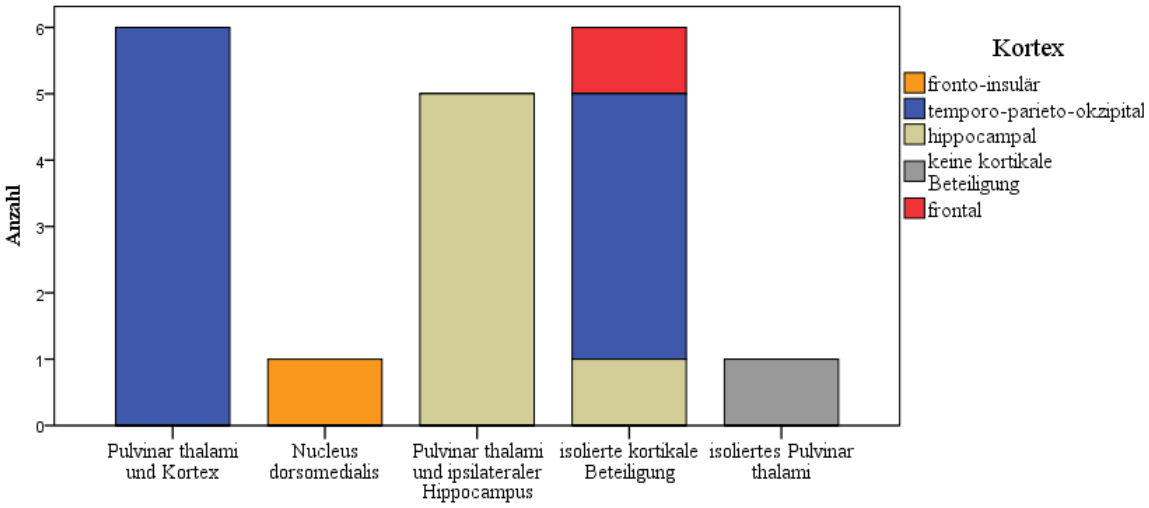

Abbildung 7: Graphisch dargestellt sind die anatomischen Strukturen, an denen eine Auffälligkeit in der diffusionsgewichteten MRT-Sequenz gezeigt werden konnte. Farblich hinterlegt sind die korrespondierenden Regionen der Großhirnrinde mit Diffusionsrestriktion. Die Daten stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

Ein gehäuftes Auftreten thalamischer Veränderungen (n=12) im Alter konnte ausgeschlossen werden, da sich vergleichend zur Gesamtgruppe keine Unterschiede bezüglich des Alters feststellen ließen. Das mittlere Alter war mit 74 Jahren datiert, die Altersspannweite lag zwischen 57 und 93 Jahren. Semiologisch wiesen von den zwölf Patienten mit kortikaler und thalamischer Beteiligung neun motorische Entäußerungen auf. Eine quantitative Bewusstseinsstörung war bei 9/12 Patienten vorhanden. Betrachtet man in diesem Zusammenhang die Sterblichkeit, wird offensichtlich, dass von den insgesamt 13 Todesfällen der Gesamtkohorte (18%) vier auf Patienten fallen, die eine nachgewiesene Thalamusbeteiligung im MRT zeigten (33%). Bei den verbliebenen 9/13 konnte eine Statusdurchbrechung mit Antikonvulsiva erzielt werden.

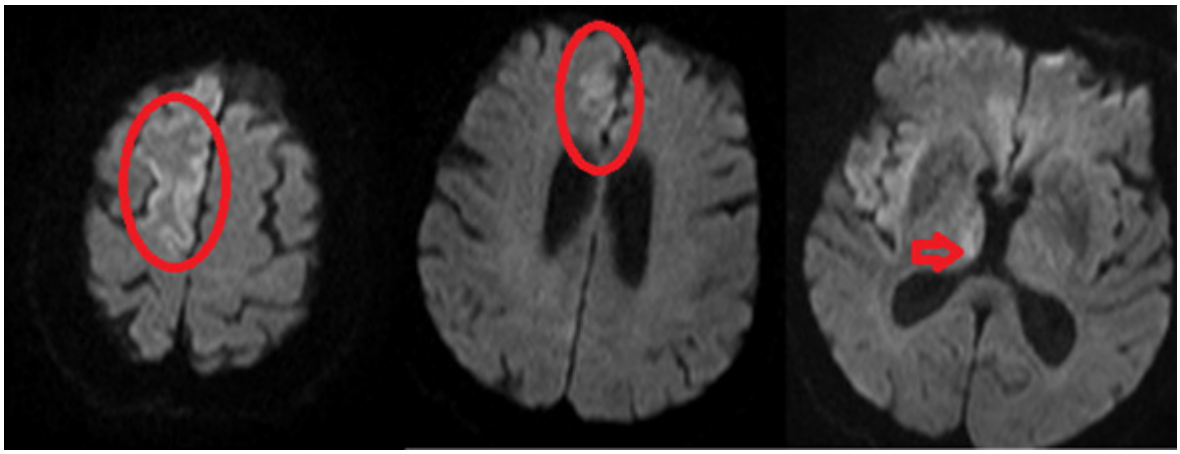

Abbildung 8: Dargestellt wird die MRT-Aufnahme einer 78-jährigen Patientin in der diffusionsgewichteten Sequenz und transversalen Schnittführung. Die Pfeilmarkierung kennzeichnet den Nucleus dorsomedialis des Thalamus, die rot markierten Kreise die korrespondierenden kortikalen Regionen. Die Aufnahmen stammen aus der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

3.4 Patienten ohne peri-iktale Diffusionsrestriktion

Der Anteil der Patienten ohne peri-iktale Diffusionsrestriktionen im MRT belief sich auf 33 Patienten (48%). Das Durchschnittsalter dieser Kohorte lag bei 72 Jahren, die Altersspanne zwischen 29 und 91 Jahren. Die Sterblichkeitsrate war im Vergleich zur Kohorte mit peri-iktalen Diffusionsrestriktionen und Thalamusbeteiligung mit 12% (n=4) geringer. Hinsichtlich des Statusmusters wiesen lediglich 13 Patienten ein regionales Muster auf. PLEDs blieben in zwei beobachteten Patienten-EEGs als vorherrschendes Statusmuster die Ausnahme. Spatio-temporale Evolutionen wurden bei neun Patienten ersichtlich. Bei der Mehrheit von 20 Patienten (61%) konnte ein generalisiertes/bilaterales Muster diagnostiziert werden. Neben generalisiert auftretenden Spike Wave Komplexen und Sharp Waves konnten gelegentlich generalisierte periodische epileptiforme Entladungen beobachtet werden. Einen Überblick geben Abbildung 9 und 10.

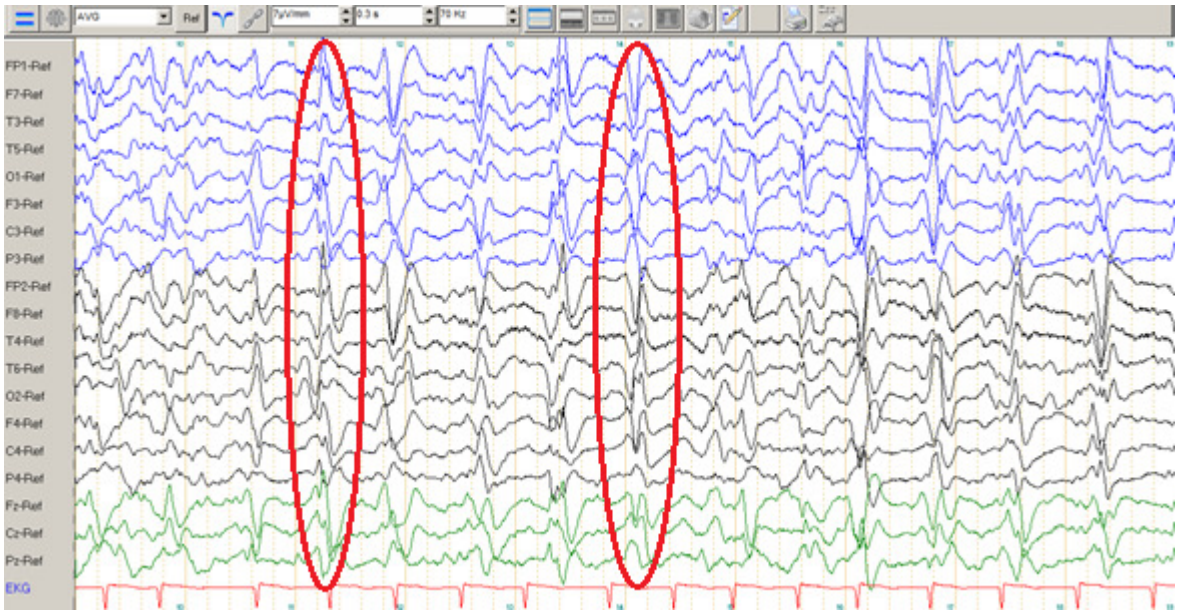

Abbildung 9: Der Ausschnitt einer digitalen Aufzeichnung eines Elektroenzephalogramms mit generalisierten periodischen epileptiformen Entladungen eines Patienten mit Status epilepticus ist dargestellt. In allen Ableitungen sind Spike Waves bzw. Sharp Waves durch rote Umrandung erkennbar. Die Aufzeichnung stammt aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

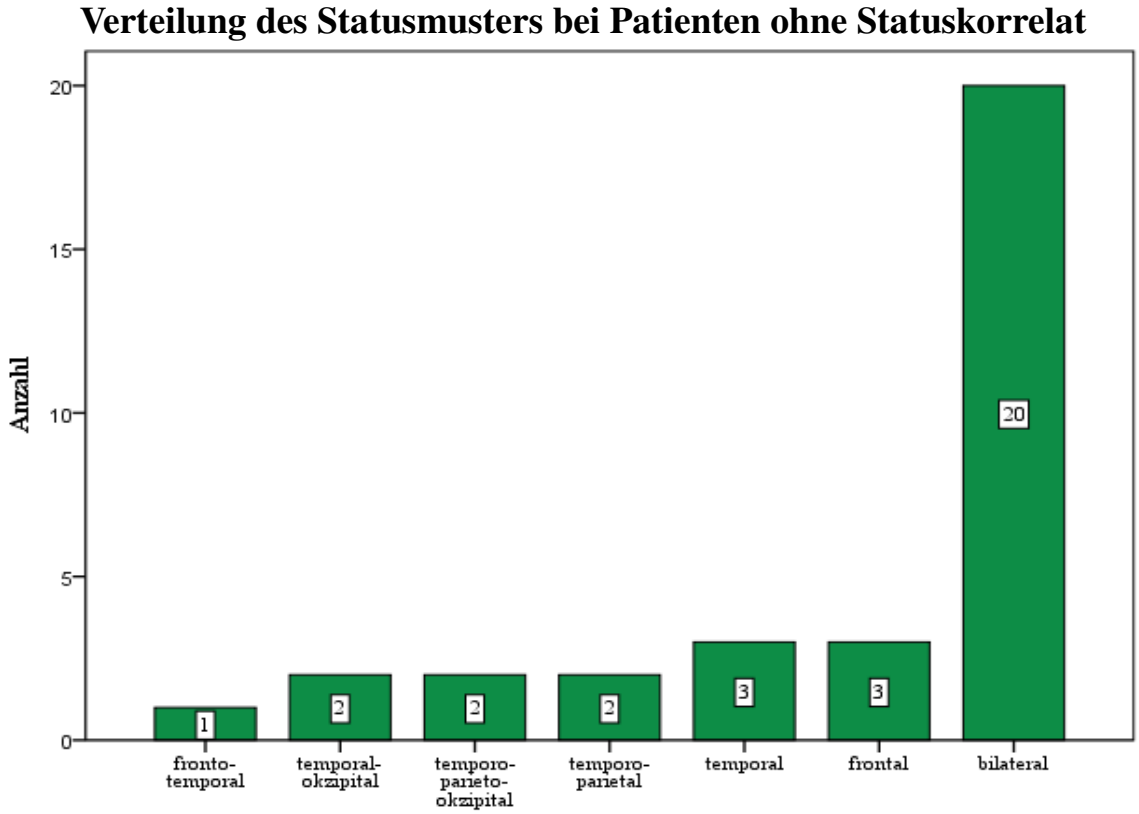

Abbildung 10: Die regionalen bzw. bilateralen/generalisierten Muster bei Patienten mit Status epilepticus und ohne Statuskorrelat in der diffusionsgewichteten MRT-Sequenz sind nach Häufigkeit und Lokalisation aufgeführt. Die Daten stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

Eine EEG-Diagnostik sowie eine MRT-Diagnostik konnte bei 27 Patienten innerhalb von 24h durchgeführt werden. 19 Patienten zeigten am Tag des MRTs einen manifesten Status epilepticus im EEG. Bei acht Patienten konnte am Tag des MRTs bereits kein Status epilepticus mehr nachgewiesen werden. Bei den verbleibenden sechs Patienten lag das Zeitintervall zwischen EEG und MRT >24h. Fünf Patienten erhielten postiktal ein MRT. Die Zeitspanne zwischen mutmaßlichem Beginn des Status bis zur MRT-Untersuchung ist in Abbildung 11 wiedergegeben.

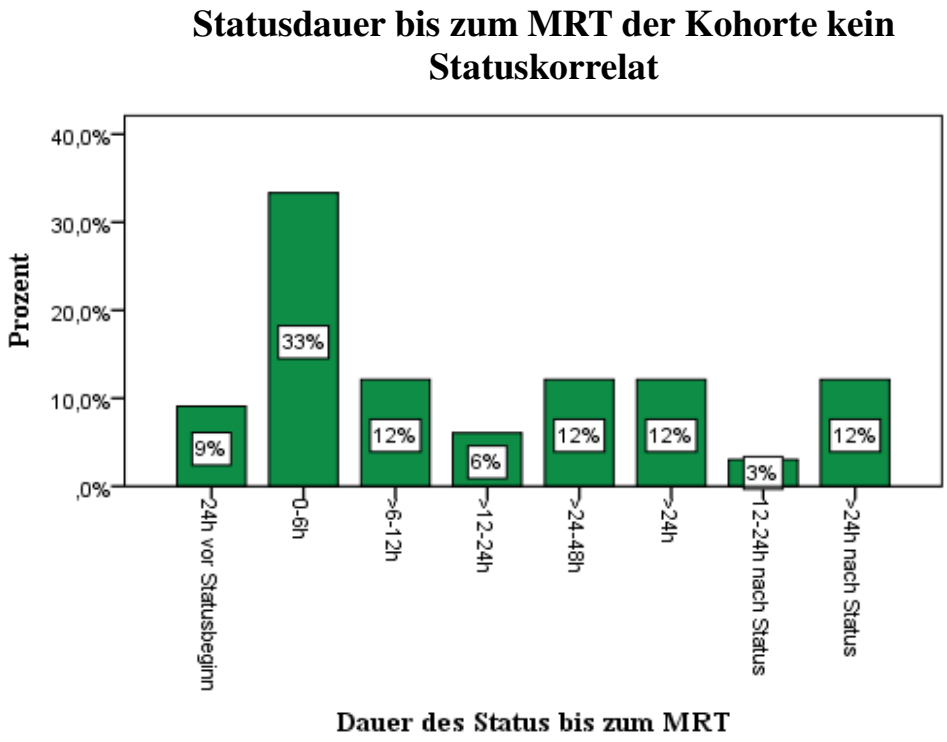

Abbildung 11: Die jeweiligen Zeitabstände zwischen mutmaßlichem Statusbeginn bzw. -dauer bis zur Durchführung des MRTs der Patienten mit Status epilepticus ist prozentual nach Häufigkeit veranschaulicht. Ein Teil der Patienten erhielt ein MRT nachdem der Status epilepticus bereits durchbrochen war. Die Daten stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

Hinsichtlich der Vorerkrankungen konnte bei 18 Patienten eine vorbekannte Epilepsie nachgewiesen werden. Anhand der im MRT festgestellten Pathologien konnte darauf basierend in 15 Fällen eine mutmaßliche Ursache für den Status epilepticus angenommen werden. Vaskuläre Ursachen im Sinne eines stattgefundenen Schlaganfalls konnten in fünf Fällen nachgewiesen werden. Posttraumatische Läsionen und intrazerebrale Hämorrhagien zeigten sich in jeweils zwei Fällen, neoplastische Prozesse in vier Fällen, eine entzündliche Genese in Form einer paraneoplastischen Enzephalitis sowie eine Hirnfehlbildung in jeweils

einem Fall. Läsionen im Sinne einer subkortikalen vaskulären Enzephalopathie konnten bei den verbleibenden 18 Patienten in neun Fällen nachgewiesen werden und als mögliche Ursache des SE vermutet werden. Für die restlichen neun Patienten, die auch an multiplen internistischen Vorerkrankungen litten, konnte anhand des MRTs keine eindeutige Aussage bezüglich Statusätiologie getroffen werden. Eine graphische Darstellung der mutmaßlichen Ätiologie zeigt die Abbildung 12. Semiologisch erlitten elf Patienten einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall prästationär oder im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes. Bei acht Patienten äußerte sich der Anfall durch fokale Kloni der oberen Extremität und des Gesichtes. Anhand der klinischen Beobachtung und Auswertung der Daten wurde in dieser Kohorte bei 12 Patienten eine quantitative Bewusstseinsstörung beschrieben. (36%) Die übrigen Patienten zeigten überwiegend qualitative Bewusstseinsstörungen. Präklinisch bzw. klinisch wurden 13 Patienten initial mit einem Benzodiazepin behandelt. Unter dieser Medikation oder der Kombination anderer Antikonvulsiva konnte mit Ausnahme von vier Fällen, die im Verlauf verstorben sind, der Status durchbrochen werden.

Häufigkeiten der mutmaßlichen Ätiologie der Patienten ohne Status-assoziiertes MRT-Korrelat

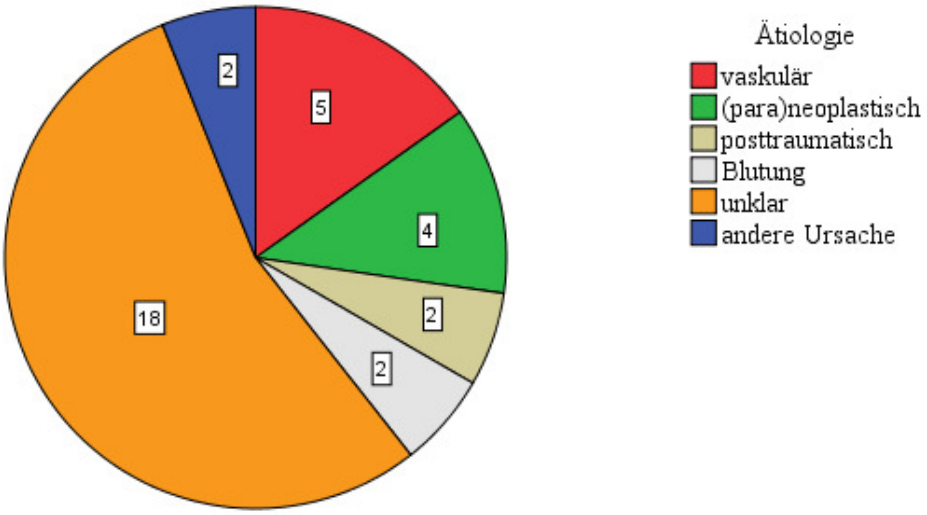

Abbildung 12: Das Diagramm gibt den Anteil der zu vermuteten Ätiologie des Status epilepticus wieder, die anhand des MRT-Befundes angenommen wird. Unter den Begriff "unklar" fallen subkortikale Läsionen (n=9) vor allem mikroangiopathische Veränderungen, Pathologien der Basalganglien sowie multiple internistische Grunderkrankungen, die eine kausale Ursache nicht eindeutig zulassen. Unter den Begriff "andere Ursachen" fallen eine Hirnfehlbildung und eine paraneoplastische Enzephalitis. Die Daten stammen aus der Datenbank der Universitäts-und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

3.5 Patienten mit fraglicher DWI-Restriktion im Rahmen eines SE

Die verbliebenen 17 Statuspatienten der Gesamtkohorte (24%) wiesen im MRT Diffusionsrestriktionen auf, die jedoch vorzugsweise einer Akutpathologie zuzuschreiben und nicht im Rahmen eines SE zu werten sind. Zwei Beispiele sind in den unteren MRT-Bildern veranschaulicht.

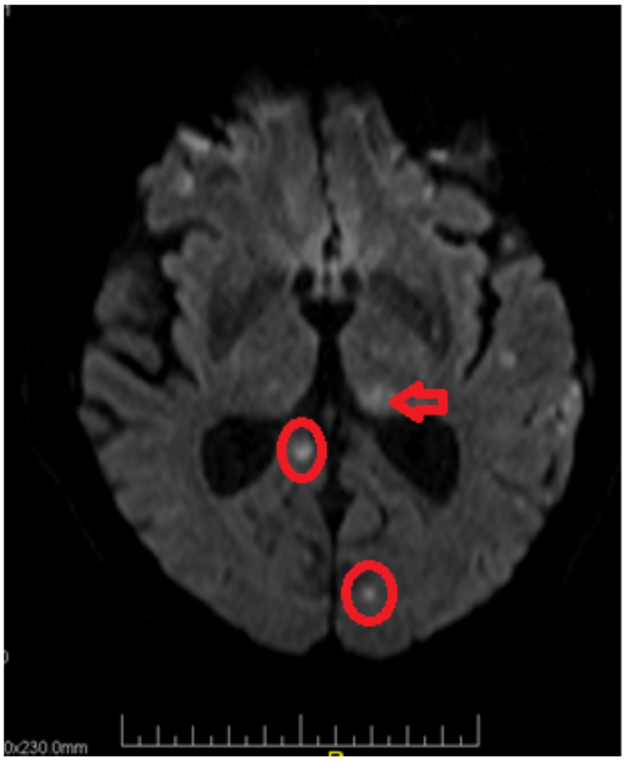

Abbildung 13: Die MRT-Aufnahme ist in der transversalen diffusionsgewichteten Sequenz dargestellt. Die roten Markierungen deuten auf zerebrale Metastasen des Patienten hin. Der Pfeil weist auf eine fragliche Diffusionsstörung im Bereich des Pulvinar thalami hin, differenzialdiagnostisch ist eine weitere Metastase zu erwägen. Der Befund eines Statuskorrelates lässt sich nicht eindeutig stellen. Die Aufnahme stammt aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

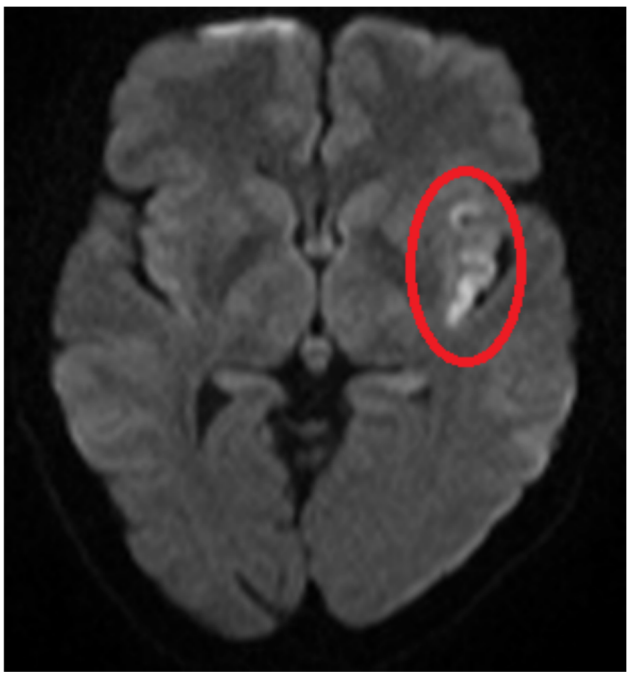

Abbildung 14: Diese Aufnahme in der diffusionsgewichteten Sequenz stellt den Schädel einer Patientin dar, bei der eine Herpes-Enzephalitis diagnostiziert wurde. Die rote Markierung deutet auf eine Diffusionsrestriktion in der Inselregion. Eine eindeutige Wertung als Statuskorrelat ist vor dem Hintergrund der entzündlichen Erkrankung nicht möglich. Die Aufnahme stammt aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

Die Alterspanne reichte von 49 Jahren bis 92 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 71 Jahren, wodurch es sich nicht wesentlich zu den anderen vorherigen Kohorten unterschied. Die Letalität ist mit n=4 (23%) beziffert. Bilaterale bzw. generalisierte Statusmuster konnten bei sechs Personen beobachtet werden, während der Rest ein unilaterales bzw. regionales Maximum aufwies. Aufgetragen sind die jeweiligen Maxima in Abbildung 15.

Verteilung der Statusmuster in der Kohorte überlagertes Korrelat in der MRT

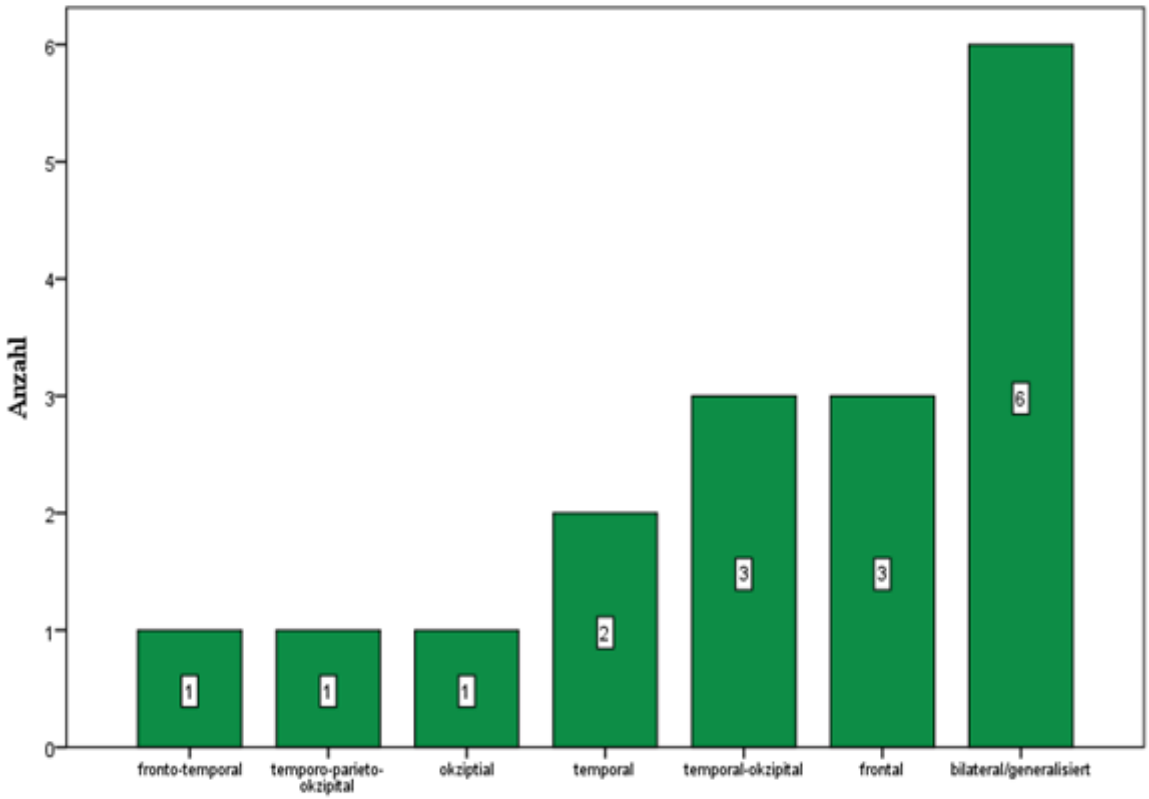

Abbildung 15: Die Statusmuster der Patienten mit Status epilepticus und überlagertem Korrelat in der diffusionsgewichteten MRT-Sequenz sind nach Häufigkeit und Lokalisation aufgeführt. Die Daten stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

Epilepsietypische rhythmische Sharp Waves konnten bei den regionalen Mustern bei sechs Patienten beobachtet werden, ebenso waren PLEDs bei vier Personen erkenntlich. Spatio-temporale Evolutionen ließen in dieser Kohorte bei sieben Fällen (41%) zeigen. Die Durchführung eines EEG und einer MRT-Untersuchung konnte bei 15 Personen zeitig innerhalb von 24h gewährleistet werden. Der zeitliche Abstand zwischen mutmaßlichem Auftreten des SE und der MRT-Untersuchung ist im Diagramm 16 aufgeführt.

Statusdauer bis zum MRT der Kohorte fragliches Statuskorrelat

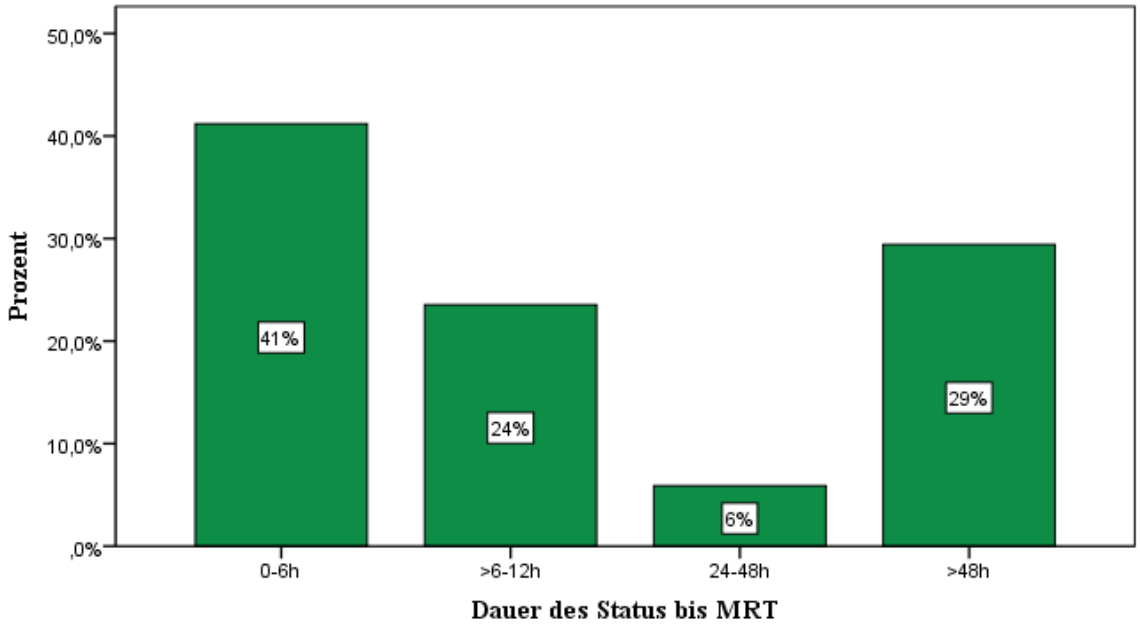

Abbildung 16: Die Zeitabstände zwischen mutmaßlichem Statusbeginn bzw.-dauer bis zur Durchführung des MRTs der Patienten mit Status epilepticus ist prozentual nach Häufigkeit veranschaulicht. Die Daten stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

Im Vergleich zu den anderen beiden Kohorten konnte in dieser Kohorte auf Basis der MRT-Diagnostik in allen Fällen eine hinreichende Ursache für den SE eruiert werden.

Eine akute Ischämie manifestierte sich bei acht Patienten, vier erkrankten an einer viralen Enzephalitis, bei zweien konnte die sporadisch auftretende Creutzfeld-Jakob-Erkrankung diagnostiziert werden, in einem Fall lag ein neoplastischer Prozess als Ursache vor und bei jeweils einem Patienten lag eine zerebrale Hypoxie bzw. ein posteriores reversibles Enzephalopathie Syndrom (PRES) vor. Eine graphische Darstellung gibt Abbildung 17 wieder. Vier Patienten litten bereits an einer vorbekannten Epilepsie. Hinsichtlich motorischer Entäußerungen wurde in zwei Fällen ein generalisierter tonisch-klonischer Anfall im präklinischen oder stationären Verlauf beobachtet. Fokale Kloni oder Myokloni wurden in fünf Fällen dokumentiert. Eine quantitative Bewusstseinsstörung bei Ankunft konnte in sechs Fällen beobachtet werden. Prästationär wurde in zehn Fällen ein Benzodiazepin verabreicht. Bei 13 Patienten konnte unter Gabe eines Antikonvulsivums oder einer Kombination verschiedener Präparate der Status durchbrochen werden.

Ätiologie der Patienten mit fraglichem Status-assoziiertem MRT-Korrelat

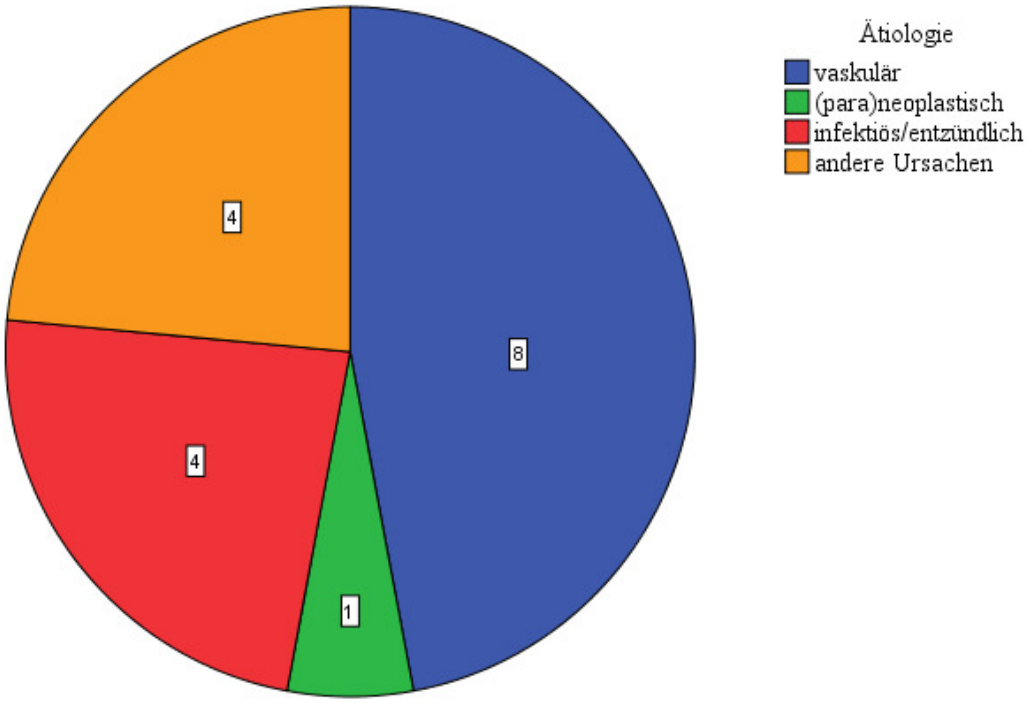

Abbildung 17: Auf Grundlage der MRT-Auswertung ist der numerische Anteil der zu vermuteten Ätiologie als Kreisdiagramm aufgeführt. Unter der Rubrik andere Ursachen zählen in dieser Kohorte jeweils ein Patient mit einem hypoxischen Hirnschaden und einem posterioren Enzephalopathie-Syndrom sowie zwei Patienten mit einer Prionenerkrankung. Die Daten stammen aus der Datenbank der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm des Jahres 2014.

3.6 Statistische Ergebnisse

Folgende Parameter waren zwischen den untersuchten Gruppen different:

1. Patienten mit peri-iktalen Diffusionsrestriktionen (Gruppe 1) wiesen signifikant häufiger regionale bzw. unilaterale EEG Muster auf als Patienten ohne Diffusionsrestriktionen (Gruppe 2) (p=0,001) bzw. EEG-MRT Intervall <24h (Gruppe 2a) (p= 0,001) oder mit fraglichem Anfallskorrelat (Gruppe 3) (p=0,017).

2. Patienten mit peri-iktalen Diffusionsrestriktionen zeigten vermehrt PLEDs als vorherrschendes EEG-Muster im Vergleich zu der Kohorte kein DWI-Korrelat (Gruppe 2) (p=<0,001) und der Subpopulation EEG-MRI Intervall <24 h (Gruppe 2a) (p=0,002).

3. Patienten mit peri-iktalen Diffusionsrestriktionen kennzeichnete ein häufigeres Auftreten von spatio-temporalen Evolutionen im Vergleich zu Patienten ohne DWI-Korrelat (Gruppe2) (p=0,009).

Der Gesamtkohorte von lediglich 69 Patienten ist geschuldet, dass bei den nachfolgenden Vergleichen keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden konnten, sich jedoch Tendenzen abzeichneten. Im Falle einer größeren Kohorte wäre eine statistische Signifikanz vermutlich ersichtlich geworden.

Quantitative Bewusstseinsstörungen konnten im Vergleich zu Patienten ohne DWI-Restriktion (Gruppe 2) vermehrt bei Patienten mit DWI-Restriktion beobachtet werden. (p= 0,05) Gleiches gilt für das Auftreten von fokalen klonischen und myoklonischen Entäußerungen (p=0,08).
Darüber hinaus wurden bei Patienten mit peri-iktalen DWI-Korrelat (Gruppe 1) vermehrt kortikale Läsionen beobachtet im Vergleich zur Kohorte fehlendes DWI-Korrelat (Gruppe 2; p=0,092, Gruppe 2a; p=0,05).

Es konnten keine statistische Signifikanz oder Trends zwischen den Kohorten hinsichtlich Alter, Vorerkrankungen, speziell Epilepsie in der Vorgeschichte, medikamentöse Behandlung, Zeitabstand zwischen Statusbeginn und MRT-Durchführung oder einer höheren Letalität nachgewiesen werden.

4. Diskussion

4.1 Bedeutung der Studie

Ein wesentlicher Schwerpunkt lag in der Charakterisierung klinischer Parameter von Patienten mit Status epilepticus, bei denen sich im MRT eine Diffusionsrestriktion zeigte, welche als bildgebendes Korrelat des Status epilepticus betrachtet wurde. Ein Vergleich erfolgte mit einer Patientengruppe ohne Diffusionsrestriktion sowie mit einer Patientengruppe, bei denen eine genaue Differenzierung zwischen einer Diffusionsrestriktion als Folge des Status epilepticus oder als Folge einer Akutpathologie nicht möglich war. Obwohl in der Literatur in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten zu diesem radiologischen Status-Korrelat veröffentlicht worden sind, beschränkten sich diese Arbeiten vorwiegend auf eine Beschreibung der MRT-Befunde. Nach dem aktuellen Stand der Literatur wurde bisher keine Arbeit veröffentlicht, die sich konkreter mit den klinischen Symptomen und dem EEG dieser Patienten befasst hat und insbesondere auch einen Vergleich zu Patienten ohne Statuskorrelat gezogen hat. (Rennebaum et al. 2016) Der Vergleich dieser drei verschiedenen Kohorten mit Fokus auf die MRT-Auswertungen, klinischen Symptome und das EEG-Anfallsmuster sollte mögliche Pathomechanismen und Vernetzungen anatomischer Regionen näher beleuchten und eine mögliche Beteiligung im Rahmen eines Status epilepticus untersuchen. Zusammenfassend sollte überprüft werden, ob der Nachweis einer Status-assoziierten DWI-Restriktion Auswirkungen auf die klinischen Symptome des Patienten und seine Prognose haben könnte und somit im Vergleich mit den anderen Gruppen verschiedene Statussubtypen herausgearbeitet werden können.

4.2 Ergebnisse im Kontext zu anderen Arbeiten

Im Vergleich zu anderen Kohortenstudien sind zu folgenden Parametern keine besonderen Differenzen in unserer Gesamtkohorte dokumentiert worden. Eine zunehmende Inzidenz des SE mit höherem Lebensalter, wie in aufgeführten Arbeiten postuliert, konnte auch in unserer Kohorte nachgewiesen werden, bei der der Status epilepticus am häufigsten in der siebten und achten Lebensdekade auftrat. Mit einer Sterblichkeitsrate von n= 13 (18%) weist die Kohorte ähnliche Werte wie in anderen Arbeiten auf (22%). (DeLorenzo et al. 1996) Wenn auch nicht statistisch signifikant, fällt eine höhere Sterblichkeit insbesondere in der Subgruppe mit einer Diffusionsrestriktion im Thalamus (33%) auf. Sicherlich ist nicht auszuschließen, dass diverse Vorerkrankungen und andere Faktoren eine Rolle spielten. Es sind allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten hinsichtlich

Ätiologie des Status oder des Alters auffallend. In der Literatur gibt es bislang keine Untersuchungen, welche sich mit der Frage einer erhöhten Sterblichkeit bei Patienten mit MRT-Statuskorrelat oder Thalamusbeteiligung befasst haben.

Ätiologisch konnten auf Grundlage der MRT vaskuläre Ereignisse als vorherrschende Ursache des SE gefunden werden, die auch in anderen Arbeiten als überwiegende Ursache des SE beschrieben werden. (postischämische Gliose, akut bzw. subakuter Schlaganfall in 30,4% n=21).(Garcia-Morales et al. 2002) Der geschlechtsspezifische Aspekt einer Häufung des SE beim männlichen Geschlecht konnte in unserer Arbeit nicht gezeigt werden. In der prospektiven Kohortenstudie von Knake lag die Inzidenz bei Männer mit 26,1/100.000 höher als bei Frauen mit 13,7/100.000. (Knake et al. 2001) In unserer Studie lag der Anteil der Frauen mit 71 % der Gesamtkohorte weitaus höher als der der Männer. Vergleicht man den prozentualen Anteil der Status-Patienten mit DWI-Restriktionen mit anderen Arbeiten, weist dieser mit 28% ebenfalls annähernde Werte mit anderen Datenauswertungen auf. (11,6% und 50%) (Aellen et al. 2014; Milligan et al. 2009; Rennebaum et al. 2016) In diesem Zusammenhang muss hier jedoch auch auf stark schwankende Kohortengrößen aufmerksam gemacht werden. DWI-Restriktionen im Thalamus, welche in unserer Kohorte in 68% aller Fälle mit DWI-Restriktionen gesehen wurden, waren allerdings deutlich häufiger, als in anderen Arbeiten beschrieben: 26% (Chatzikonstantinou et al. 2011), oder 42% (Nakae et al. 2016).

4.3 Bewusstseinsstörungen

Quantitative Bewusstseinsstörungen wie Sopor oder Koma traten deutlich häufiger bei Patienten mit als bei den Patienten ohne entsprechendes Korrelat auf. (p=0,05) Bei letzteren herrschten qualitative Bewusstseinsstörungen wie Desorientiertheit vor. Erklärungsansatz dieser Beobachtung könnte die unterschiedliche Beteiligung temporaler und ausgedehnter temporo-okzipitaler Hirnregionen sein. Es zeigte sich bei 84% der Patienten mit DWI-Korrelat im EEG ein regionales Anfallsmuster mit einem temporalen Maximum. Dem gegenüber steht die Kohorte ohne MRT-Korrelat mit lediglich 27% temporaler Anfallsmuster. (Rennebaum et al. 2016) Epileptische Aktivität im Temporallappen wurde bereits in der Literatur als möglicher Faktor diskutiert, welcher zu Bewusstseinsminderungen führen kann. (Blumenfeld 2012; Englot et al. 2010) Zum Thema Bewusstseinsstörungen postulierte Blumenfeld beispielsweise die These einer “Netzwerkhemmung“. Hypothetisch wird eine Unterdrückung des Aktivierungssystems des oberen Hirnstamms sowie des Thalamus vermutet, die durch fokale Anfälle im

Temporallappen ausgelöst wird. Demnach kommt es entlang anatomischer Vernetzungen zu einer Übertragung der neuronalen Hyperaktivität auf subkortikale inhibitorische Zellverbände, die die Aktivität des umliegenden Erweckungssystems verringern. (Blumenfeld 2012) Weitere Arbeiten legen zudem ein besonderes Augenmerk auf die Rolle des Thalamus im Zusammenspiel mit Bewusstseinsstörungen. Tierexperimentell konnte postiktal eine Nervenzellstimulation in Thalamuskernen eine Steigerung der Verhaltenserregung an Tieren sowie einen Abfall postiktal detektierter Slow Waves hervorrufen, was die These Blumenfelds unterstützen würde. (Gummadavelli et al. 2015) Des Weiteren wurde postuliert, dass das Maß der Bewusstseinsstörung im Rahmen von temporal begrenzten Anfällen mit der Synchronisation thalamischer und kortikaler Regionen korreliert. (Arthuis et al. 2009) Der große Anteil an Patienten mit thalamischer DWI-Restriktion (n=13) im Zusammenhang mit einer quantitativen Bewusstseinsstörung in der Kohorte unterstreicht die oben aufgeführten Mutmaßungen. Einschränkungen an der Erhebung von Bewusstseinsstörungen spiegeln sich zum einen in der subjektiven Erhebung des Bewusstseinsstatus seitens des Arztes wieder und damit einer geringeren Objektivierbarkeit, zum anderen in der präklinischen Applikation von Benzodiazepinen, welche ebenfalls iktal sowie postiktal zu einem somnolenten Bewusstseinszustand führen können. Eine genaue Differenzierung zwischen medikamentös-induzierter Bewusstseinsstörung oder Status-assoziierter Störung ist in diesem Zusammenhang nicht eindeutig möglich. Allerdings erhielten Patienten mit DWI-Restriktion im MRT nicht signifikant häufiger Benzodiazepine als die Patienten der anderen Gruppen.

4.4 Epileptische Anfallsmuster

PLEDs sind laut Literatur häufig assoziiert mit akuten unilateralen Schädigungen ischämischer, entzündlicher oder auch metabolischer Genese. (Andraus et al. 2012) Bemerkenswerterweise konnten PLEDs in unserer Serie häufiger bei Patienten mit peri–iktalen DWI-Restriktionen um eine chronische Hirnpathologie (in erster Linie einer alten Glia-Narbe nach einem Schlaganfall) nachgewiesen werden als bei Patienten mit einem Status epilepticus aufgrund einer Akuterkrankung (frischer Schlaganfall, Entzündung). Vergleichend zu dieser Kohorte mit fraglicher DWI-Restriktion, in der Schlaganfälle oder Enzephalitiden dominierten, zeigte sich ein Trend (p= 0,08), wobei PLEDs bei Akutpathologien seltener auftraten. Statistisch signifikant häufiger traten PLEDS bei Patienten mit Status-assoziierter DWI-Restriktion im Vergleich zu solchen ohne DWI-

Restriktion auf. Insgesamt muss auf eine eventuell unvollständige Evaluation von metabolischen Entgleisungen wie Leber- oder Nierenschädigungen hingewiesen werden, die sich aufgrund der Patientendaten nicht immer vollständig eruieren ließen. Als sichere metabolische Störung konnte lediglich bei einem Patienten ein MELAS-Syndrom nachgewiesen werden. Mutmaßlich spielen demnach auch iktal bedingte, lokale metabolische Störungen eine Rolle, die speziell in der Gruppe sicheres DWI-Korrelat zur Bildung einer Diffusionsrestriktion im MRT und PLEDs geführt haben könnten. (Rennebaum et al. 2016) Als mögliche lokale Ursache wird ein Versagen der NA/K-ATPase durch neuronale Überaktivität angenommen, die zur Bildung eines zytotoxischen Ödems führen kann. (Di Bonaventura et al. 2009) Diese Überlegung würde beispielsweise das gehäufte Auftreten von PLEDs in der Gruppe mit DWI-Restriktionen im Vergleich zur DWI-negativen Kohorte erklären. (p=<0,001) (Rennebaum et al. 2016) Eine ältere und häufig zitierte Arbeit von Cobb und Hill, die PLEDs als Ausdruck einer Trennung von subkortikalen und kortikalen Strukturen interpretiert hat, sollte dementsprechend hinterfragt werden. (Cobb et al. 1950) Stattdessen ließe sich auf Grundlage der häufigen Vergesellschaftung von PLEDs mit DWI-Restriktionen im Kortex und im Thalamus eher eine Aktivierung kortiko-thalamischer Bahnen bei Patienten unserer Studie vermuten. Eine weitere Auffälligkeit stellt zudem das Fehlen von bilateralen oder generalisierten epileptischen Entladungen dar, die in der Gruppe mit Status-assoziierter DWI-Restriktion nicht nachgewiesen wurden. Stattdessen ließen sich generalisierte periodische epileptiforme Entladungen (GPEDs) ausschließlich in der Kohorte ohne DWI-Restriktion bzw. in der mit fraglichem Korrelat detektieren. Obwohl diese Form des Anfallsmusters im Rahmen eines SE auftritt, werden solche Muster auch bei Enzephalopathien unterschiedlicher Genese beobachtet. (Andraus et al. 2012) Anhand des EEG-Musters kann somit bei Koma mit generalisierten periodischen Mustern ohne zeitliche und räumliche Evolution nicht sicher zwischen einer Enzephalopathie oder einem SE unterschieden werden. (Brenner 2002) Unter Berücksichtigung der Semiologie (initiale oder intermittierende Kloni) in der klinischen Beobachtung konnte bei 13 Patienten (65%) mit periodischen Mustern eine epileptische Ursache als sehr wahrscheinlich erachtet werden. Indessen war eine klare Abgrenzung zwischen SE oder Enzephalopathie bei sieben Patienten nicht sicher möglich. Metabolische Störungen als mögliche Ätiologie einer Enzephalopathie konnten allerdings nicht gefunden werden. Angesichts der Bildgebung lag in diesen Fällen überwiegend eine subkortikale vaskuläre Enzephalopathie vor. (Rennebaum et al. 2016)

4.5 Peri-iktale DWI-Veränderungen und zeitlicher Abstand der MRT

Peri-iktale DWI-Restriktionen fanden sich bei 19 Patienten der Gesamtkohorte (28%). Eine zusätzliche Absenkung des apparenten Diffusionskoeffizienten (ADC) konnte bei 13 Patienten nachgewiesen werden. Diese Befunde decken sich mit Auswertungen anderen Arbeiten, die die Absenkungen des ADC auf Grundlage eines zytotoxischen Ödems betrachten. (Di Bonaventura et al. 2009; Szabo et al. 2005) Die Absenkung des ADC resultiert peri-iktal vermutlich durch einen erhöhten Fluss von Wasser aus dem Interstitium in die Zellen mit Bildung eines Ödems, das durch anaerobe Prozesse in dem überaktiven Nervenzellverbund entsteht. Die Detektion peri-iktaler DWI-Restriktionen mit zusätzlicher Senkung des apparenten Diffusionskoeffizienten lassen sich gemäß einer Untersuchung von Goyal gehäuft mit einer frühzeitigen Durchführung der MRT-Untersuchung in Verbindung bringen. (Goyal et al. 2009) In diesem Zusammenhang erfolgte in dieser Studie die Auswertung des Zeitabstandes zwischen mutmaßlichen Statusbeginn und Durchführung der MRT-Untersuchung. Bei der Mehrheit der Patienten war der Zeitraum zwischen Statusbeginn und MRT-Durchführung gering. In 39 Fällen wurde innerhalb von 24h, in 22 Fällen innerhalb von 24-48h ein MRT durchgeführt. Da es zwischen den drei verschiedenen Patientengruppen keine statistisch relevanten Zeitunterschiede gab, konnte eine Häufung peri-iktaler DWI-Restriktionen im Zusammenhang mit einer frühen MRT-Durchführung nicht belegt werden. Mögliche Probleme in der Erfassung von zeitlichen Faktoren liegen in den anamnestisch relativ ungenauen Angaben zum Statusbeginn, der oft nur durch Beobachtungen epileptischer Anfälle oder Bewusstseinsstörungen abgeschätzt werden konnte. Ebenso ließe sich vermuten, dass zelluläre Prozesse, die eine peri-iktale DWI-Restriktion hervorrufen, insgesamt von kurzer Dauer sind, und möglicherweise nicht mehr diagnostisch nach 24h im MRT nachgewiesen werden können. Dagegen spricht jedoch die Beobachtung, dass einige Patienten mit Statusdauer >24h noch DWI-Restriktionen aufwiesen. Zur generellen Diagnosesicherung, aber auch zur Klärung des zeitlichen Verlaufs dieser peri-iktalen DWI-Veränderungen sollte die Zeitspanne zwischen Statusbeginn und MRT-Diagnostik gering gehalten werden. Anhand der Durchführung weiterer Follow-up-MRTs ließen sich der Zeitverlauf sowie die Reversibilität der DWI-Veränderung näher überprüfen, was bei dieser retrospektiven Patientenserie nicht systematisch untersucht werden konnte.

4.6 Thalamische Beteiligung im Rahmen des Status epilepticus

Der Subgruppe mit kortiko-thalamischer Beteiligung wurde besondere Beachtung geschenkt. Dass DWI-Restriktionen im Bereich des Thalamus beim Status epilepticus eine Rolle in der Genese epileptischer Anfälle zu spielen scheinen, wurde bereits von Katramados beschrieben. (Katramados et al. 2009) Innerhalb des Thalamus war überwiegend das Pulvinar thalami, der dorsal gelegene Anteil des Thalamus, in die DWI-Restriktion involviert. Entgegen anderer Literaturangaben, die eine häufige Assoziation von DWI-Restriktionen des Thalamus mit solchen im ipsilateralen Hippocampus beschrieben haben (Chatzikonstantinou et al. 2011), war in unserer Kohorte die DWI-Restriktion im Thalamus mit DWI-Restriktionen im ipsilateralen Temporallappen allgemein mit oder ohne überlappenden angrenzenden Regionen zu beobachten (9/13 Patienten). (Rennebaum et al. 2016) Eine wesentliche Beobachtung, die die Rolle des Pulvinar thalami im Rahmen epileptischer Anfälle bzw. eines SE unterstützt, liegt in dem Vorliegen regionaler Anfallsmuster im EEG, die sich in der Kohorte DWI-Korrelat überwiegend temporo-parieto-okzipital nachweisen ließen. Die Begrenzung der kortikalen DWI-Restriktionen vor allem temporal und okzipital in Kombination mit der ipsilateralen Beteiligung des Thalamus sowie das Vorliegen epileptischer Aktivität im EEG in den posterioren Hirnregionen deuten auf eine relevante Involvierung des Pulvinar thalami in der Genese regionaler epileptischer Aktivität im Gehirn. (Rennebaum et al. 2016) Anatomisch betrachtet ist das Pulvinar über den Tractus thalamocorticalis efferent und afferent mit kortikalen Regionen des Temporal-, Parietal- und Okzipitallappens verbunden. Das Fehlen einer thalamischen Diffusionsrestriktion bei generalisierten oder bilateralen Anfallsmustern lässt vermuten, dass der Thalamus bei dieser Form von Anfallsmustern bzw. Status anscheinend eine andere Rolle zu spielen scheint. Als mögliche Pathomechanismen für generalisierte periodische Muster werden verschiedene Überlegungen aufgeführt, die in einem aktuellen Review diskutiert wurden. (Trinka et al. 2015b) Zum einen könnte eine Fehlfunktion kortikal hemmender Neurone durch schwere metabolische Störungen zu generalisierten Anfallsmustern führen, zum anderen wird eine Unterbrechung oder Schädigung der Signalwege zwischen Thalamus und Kortex angenommen. Das seltenere Auftreten qualitativer Bewusstseinsstörungen in der Kohorte ohne DWI-Korrelat in Kombination mit häufigerem Vorliegen von generalisierten Anfallsmustern würde die These einer Netzwerkhemmung nach Blumenfeld unterstützen. Diese These basiert auf der Annahme, dass eine Übertragung kortiko-neuronaler Aktivität entlang der kortiko-thalamischen Bahnen zu einer Aktivierung inhibitorischer Neurone führt, die Bereiche des

Erweckungssystems und des Thalamus hemmen. Schussfolgernd kann aufgrund des vermehrten Vorliegens von GPEDs, selteneren quantitativen Bewusstseinsstörungen und das Fehlen von DWI-Restriktionen in der Kohorte ohne DWI-Restriktion die Hypothese aufgestellt werden, dass andere neuronale Netzwerke aktiviert werden als bei den Patienten mit DWI-Restriktion. Neben der überwiegenden Involvierung des Pulvinar thalami in der Kohorte DWI-Restriktion konnte in einem Fall eine Diffusionsrestriktion im Nucleus dorsomedialis des Thalamus detektiert werden, bei der zusätzlich eine Restriktion im Bereich des fronto-insulären Kortex beobachtet wurde, welcher ebenfalls über afferente und efferente Bahnen mit dem Nucleus dorsomedialis des Thalamus eng vernetzt ist. Bis dato gibt es in der Literatur noch keine Beschreibung dieser anatomischen Konstellation im Zusammenhang mit einem epileptischen Status. (Rennebaum et al. 2016) Eine Diffusionsstörung des Nucleus anterior des Thalamus wurde in unserer Untersuchung und in der Literatur nicht beobachtet. Dieser Abschnitt des Thalamus als Teil des limbischen Systems ist häufig assoziiert mit pharmako-refraktären Epilepsiesyndromen, bei denen durch Stimulation des Nucleus anterior die Anfallshäufigkeit reduziert werden kann. (Fisher et al. 2010) Die Klärung einer möglichen Assoziation thalamischer Veränderungen in der DWI-Sequenz im Zusammenhang mit einer vorbekannten Epilepsie war ebenfalls Gegenstand dieser Auswertungen. Von den 19 Patienten mit DWI-Korrelat litten insgesamt 11 Patienten an einer vorbekannten Epilepsie. Unter der Berücksichtigung der beiden anderen Kohorten (Gruppe 2 n=18, Gruppe 3 n=4) lässt sich vermuten, dass Patienten mit vorbekannter Epilepsie kein erhöhtes Risiko für DWI-Restriktionen speziell im Bereich des Thalamus haben.

4.7 Limitierungen der Arbeit

Zum Abschluss dieser Diskussion wird auf Limitierungen dieser Studie Bezug genommen. Wie bei allen retrospektiven Datenanalysen muss auch in diesem Fall auf die im Vergleich zu prospektiven Analysen geringere Aussagekraft hingewiesen werden. (Rennebaum et al. 2016) Trotz einer vergleichsweise größeren Kohorte konnten jedoch deskriptiv interessante Beobachtungen abgeleitet werden. Weiterhin ließen sich anhand der Datensätze oftmals differenzialdiagnostisch mögliche Ätiologien, speziell metabolische Störungen, nur unzureichend auswerten. Gleiches gilt für die Auswertung der MRT-Daten. Oft konnten bei älteren Patienten aufgrund zahlreicher Vorerkrankungen und altersbedingter angiopathischer ZNS-Veränderungen wie subkortikaler vaskulärer Enzephalopathien die

Ursache des SE nicht geklärt werden. In manchen Fällen war eine eindeutige Zuordnung zu einem konvulsiven oder non-konvulsiven Status nicht möglich, da sich klinische Symptome des Patienten im Verlauf änderten. Beispielsweise wurde der SE oft durch einen Grand mal-Anfall eingeleitet, verlief im weiteren Verlauf aber non-konvulsiv. Darüber hinaus wurden teilweise während der Klinikaufenthalte klinisch-wechselnde Darbietungen beobachtet, die eine sichere Einordnung erschwert haben. Weiterhin sind bei den zeitlichen Angaben zwischen mutmaßlichem Statusbeginn und Durchführung der MRT-Untersuchung relativ große Intervalle gewählt worden, weil sich der genaue Beginn des SE nicht eruieren ließ, da die Patienten oft erst von Angehörigen oder Pflegepersonal im Altersheim bewusstseinsgemindert aufgefunden wurden. Teilweise war die zeitliche Terminierung aufgrund unzureichender Angaben nicht exakt möglich. Eine Überprüfung des zeitlichen Verlaufs und der Reversibilität der DWI-Restriktionen durch Follow-up-MRTs wurde ebenfalls nicht routinemäßig durchgeführt. Ebenso basiert die Auswertung nicht auf quantitativen Messmethoden wie beispielsweise auf einem Diffusion-Tensor-Modell, wodurch möglicherweise weitere Patienten mit nur geringer ausgeprägten Diffusionsrestriktionen hätten identifiziert werden können. (Rennebaum et al. 2016)

5. Zusammenfassung

In der retrospektiven Studie wurden insgesamt 69 Patienten mit der Diagnose Status epilepticus untersucht. Besonderes Interesse galt einem Teil der Patientenkohorte, die sich mit einer Diffusionsrestriktion als peri-iktales Statuskorrelat präsentierte. Diese Kohorte wurde anhand verschiedener Parameter wie Alter, Ätiologie, Bewusstseinsstörungen, regionales/generalisiertes Anfallsmuster im Elektroenzephalogramm, periodische lateralisierte epileptiforme Entladungen, motorischer Entäußerungen und Outcome untersucht und zwei Kohorten 1.) ohne Korrelat in der diffusionsgewichteten Sequenz und 2.) mit fraglich peri-iktalem DWI-Korrelat gegenübergestellt. Die Studie legte ein signifikant häufigeres Auftreten von regionalen Anfallsmustern in der Kohorte mit peri-iktaler DWI-Restriktion offen, welches sich überwiegend temporal-okzipital nachweisen ließ. Ebenso präsentierten sich Patienten dieser Kohorte signifikant häufiger mit PLEDs. Quantitative Bewusstseinsstörungen wurden grenzwertig signifikant häufiger beobachtet. Generalisierte EEG-Muster waren hingegen in der Kohorte ohne peri-iktale DWI-Restriktion vorherrschend, sodass bei den unterschiedlichen Subgruppen verschiedene zugrundeliegende Pathomechanismen zur Diskussion stehen. Der Thalamus war in insgesamt 13 Fällen involviert. Die dorsale Thalamusbeteiligung im Bereich des Pulvinar thalami war zumeist assoziiert mit Diffusionsrestriktionen in temporal und okzipital gelegenen Kortexregionen, was vermutlich auf die enge Verknüpfung des Pulvinar thalami über afferente und efferente Bahnen mit diesen Kortexregionen zurückzuführen ist. In einem Fall war der Nucleus dorsomedialis des Thalamus involviert, assoziiert mit einer DWI-Restriktion in Teilen der fronto-insulären Rinde, die eng mit diesem Bereich des Thalamus verknüpft ist. Das Auftreten regionaler Anfallsmuster im posterioren Kortex zusammen mit thalamo-kortikalen DWI-Restriktionen im MRT deutet auf eine größere Rolle des Thalamus in der Genese eines regionalen Status epilepticus hin als bei generalisierten Statusmustern. Das Vorliegen peri-iktaler Diffusionsrestriktionen generell scheint nicht mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert zu sein. Treten solche jedoch im Thalamus auf, weisen die Daten auf eine etwas höhere Sterblichkeit hin, die jedoch aufgrund der kleinen Patientenzahlen nicht signifikant war. Zusammenfassend wurden mithilfe dieser Auswertung unterschiedliche klinische Charakteristika von Patienten mit und ohne Status-assoziierter DWI-Restriktionen sowie im Rahmen einer Akutpathologie herausgearbeitet. Die Identifizierung dieser verschiedenen Subtypen ist bezüglich der Pathogenese des Status epilepticus interessant und bietet Voraussetzungen zur weiteren Erforschung dieses Status-assoziierten Phänomens.

6. Literaturverzeichnis

1. Aellen, J., Abela, E., Buerki, S.E., Kottke, R., Springer, E., Schindler, K., Weisstanner, C., El-Koussy, M., Schroth, G., Wiest, R., Gralla, J., Verma, R.K. Focal haemodynamic patterns of status epilepticus detected by susceptibility weighted imaging (SWI)24: 2980–2988 (2014)

2. Agarwal, P., Kumar, N., Chandra, R., Antony, A.R., Garg, N. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. Seizure 16: 527–532 (2007)

3. Albers, G.W. Diffusion-weighted MRI for evaluation of acute stroke. Neurology 51: 47–49 (1998)

4. Alldredge, B.K., Am Gelb, Isaacs, S.M., Corry, M.D., Allen, F., Ulrich, S., Gottwald, M.D., O'Neil, N., Neuhaus, J.M., Segal, Lowenstein, D. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. New England Journal of Medicine 345: 631–637 (2001)

5. Andraus, M.E., Andraus, C.F., Alves-Leon, S.V. Periodic EEG patterns: importance of their recognition and clinical significance. Arq Neuropsiquiatr 70: 145–151 (2012)

6. Appleton, R., Sweeney, A., Choonara, I., Robson, J., Molyneux, E. Lorazepam versus diazepam in the acute treatment of epileptic seizures and status epilepticus. Developmental Medicine and Child Neurology 37: 682–688 (1995)

7. Arthuis, M., Valton, L., Regis, J., Chauvel, P., Wendling, F., Naccache, L., Bernard, C., Bartolomei, F. Impaired consciousness during temporal lobe seizures is related to increased long-distance cortical-subcortical synchronization. Brain 132: 2091–2101 (2009)

8. Au, W.J., Gabor, A.J., Vijayan, N., Markand, O.N. Periodic lateralized epileptiform complexes in Creutzfeld Jakob disease. Neurology 30: 611–617 (1980)

9. Bauer, G., Gotwald, T., Dobesberger, J. Transient and permanent magnetic resonance imaging abnormalities after complex partial status epilepticus. Epilepsy and Behaviour 8: 666–671 (2006)

10. Bauer, G., Trinka, E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. Epilepsia 51: 177–190 (2010)

11. Beniczky, S., Hirsch, L.J., Kaplan, P.W., Pressler, R., Bauer, G., Aurlien, H., Brogger, J.C., Trinka, E. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status

epilepticus. Epilepsia 54: 28–29 (2013)

12. Betjemann, J.P., Lowenstein, D. Status epilepticus in adults. Lancet Neurology 14: 615–624 (2015)

13. Bickford, R.G., Butt, H. Hepatic coma: the electroencephalographic pattern. Journal of Clinical Investigation 34: 790–799 (1955)

14. Blume, W.T., Lüders, H.O., Mizrahi, E. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force. Epilepsia 42: 1212–1218 (2001)

15. Blumenfeld, H. Impaired consciousness in epilepsy. Lancet Neurology 11: 814–826 (2012)

16. Boulanger, J.M., Deacon, C., Lecuyer, D., Gosselin, S., Reiher, J. Triphasic waves versus nonconvulsive status epilepticus: EEG distinction. Canadian Journal of Neurological Sciences 33: 175–180 (2006)

17. Brenner, R. Is it status? Epilepsia 43: 103–113 (2002)

18. Brenner, R., Schaul, N. Periodic EEG patterns: classification, clinical correlation and pathophysiology. Journal of Clinical Neurophysiology 7: 249–267 (1990)

19. Brigo, F., Storti, M. Triphasic waves. American Journal of Electroneurodiagnostical Technology 51: 16–25 (2011)

20. Brigo, F., Storti, M., Del Felice, A., Fiaschi, A., Bongiovanni, L. Iv valproate in generalized convulsive status epilepticus: A systematic review. European Journal of Neurology 19: 1180–1191 (2012)

21. Cartagena, A., Young, G.B., Lee, D.H., Mirsattari, S.M. Reversible and irreversible cranial MRI findings associated with status epilepticus. Epilepsy Behaviour 33: 24–30 (2014)

22. Chatrian, G.E., Shaw, C.M., Leffman, H. The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG: an electrografic, clincal and pathological study. Electroencephalography and clinical Neurophysiology 17: 177–193 (1964)

23. Chatzikonstantinou, A., Gass, A., Förster, A., Hennerici, M.G., Szabo, K. Features of acute DWI abnormalities related to status epilepticus. Epilepsy Research 97: 45–51 (2011)

24. Chin, R.F., Neville, B.G., Scott, R.C. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. European Journal of Neurology 11: 800–810 (2004)

25. Chong, R.F., Hirsch, L.J. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and elated patterns. Journal of Clinical Neurophysiology 22: 79–91 (2005)

26. Cianfoni, A., Caulo, M., Cerase, A. Seizure-induced brain lesions: a wide spectrum of variably reversible MRT abnormalities. European Journal of Radiology 82: 194–197 (2013)

27. Cobb, W., Hill, D. Electroencephalogram in subacute progessive encephalitis. Brain 73: 392–404 (1950)

28. Coeytaux, A., Jallon, P., Galobardes, B. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland. Neurology 55: 693–697 (2000)

29. Cole, A.J. SE and peri-ictal imaging. Epilepsia 45: 72–77 (2004)

30. Commission on Epidemiology and Prognosis, ILAE. Guidlines for epidemiologic studies on epilepsy. Epilepsia 34: 592–596 (1993)

31. Cooper, A.D., Britton, J.W., Rabinstein, A.A. Functional and cognitive outcome in prolonged refractory status epilepticus. Archives of Neurology and Psychiatry 66: 1505–1509 (2009)

32. Cranford, R.E., Leppik, I.E., Patrick, B., Anderson, C.B., Kostick, B. Intravenous phenytoin in acute treatment of seizures. Neurology 29: 1474–1479 (1979)

33. DeLorenzo, R.J., Garnett, L.K., Towne, A.R. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. Epilepsia 40: 164–169 (1999)

34. DeLorenzo, R.J., Pellock, J.M., Towne, A.R. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. Neurology 46: 1029–1035 (1996)

35. DeLorenzo, R.J., Pellock, J.M., Towne, A.R., Boggs, J.G. Epidemiology of Status epilepticus. Journal of Clinical Neurophysiology 12: 316–325 (1995)

36. Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2012. Status epilepticus im Erwachsenalter http://www.dgn.org/leitlinien/2303-ll-2a-2012-status-epilepticus-im-erwachsenenalter (12.12.2015)

37. Dham, B., Hunter, K., Rinco, F. The Epidemiology of Status epilepticus in the United States. Neurocritical Care 20: 476–483 (2014)

38. Di Bonaventura, C., Bonini, F., Fattouch, J., Mari, F., Petrucci, S., Carni, M., Tinelli, E., Patano, P., Bastianello, S., Maraviglia, B., Manfredi, M., Prencipe, M., Giallonardo, A.T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with partial status epilepticus. Epilepsia 50: 45–52 (2009)

39. Drislane, F.W. Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy Behaviour 1: 301–314 (2000)

40. Drislane, F.W., Blum, A.S., Lopez, Gautam, S., Schomer, D.J. Duration of refactory status epilepticus and outcome: loss of prognostic utility after several hours. Epilepsia 50: 1566–1570 (2009)

41. Engelhorn, T., Hufnagel, A., Weiss, J., Baehr, M., Doerfler, A. Monitoring of acute generalized status epilepticus using multilocal diffusion MR imaging: early prediction of regional neuronal damage. American Journal of Neuroradiology 28: 321–327 (2007)

42. Englot, D.J., Yang, L., Hamid, H., Danielson, N., Bai, X, Marfeo, A, Yu, L., Gordon, A. Impaired consciousness in temporal lobe seizures: role of cortical slow activity. Brain 133: 3764–3777 (2010)

43. Espinosa, P.S., Bensalem-Owen, B.K., Fee, D.B. Sporadic Creutzfeld-Jakob disease presenting as nonconvulsive status epilepticus case report and review of the literature. Clinical Neurology and Neurosurgery 112: 537–540 (2010)

44. Ferlisi, M., Shorvon, S. The outcome of therapies in refactory and super-refactory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. Brain 135: 2314–2328 (2012)

45. Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., Ommen, K., Osorio, I., Nazzaro, J., Labar, D., Kaplitt, M., Sperling, M., Sandok, E., Neal, J., Handforth, A., Grebin, J., Coffey, R., Graves, N. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refactory epilepsy. Epilepsia 51: 899–908 (2010)

46. Foreman, B., Claasen, J., Abou Khaled, K., Jirsch, J., Alschuler, D.M., Wittman, J. Generalized periodic discharges in the critically ill: a case-control study of 200 patients. Neurology 79: 1951–1960 (2012)

47. Garcia-Morales, I., Garcia, M.T., Galan-Davila, L. Periodic lateralized epileptiform discharges: etiology, clinical aspects, seizure, and evolution in 130 patients. Journal of

Clinical Neurophysiology 19: 172–177 (2002)

48. Garzon, E., Fernandes, R.M., Sakamoto, A.C. Serial EEG during human status epilepticus: evidence for PLEDs as an ictal pattern. Neurology 57: 1175–1183 (2001)

49. Gass, A., Niendorf, T., Hirsch, J.G. Acute and chronic changes of the apparent diffusion coefficient in neurological disorders-biophysical mechanisms and possible underlying histopathology. Journal of Neurological Sciences 186: 15–23 (2001)

50. Goyal, M.K., Sinha, S., Ravishankar, S., Shivshankar, J.J. Peri-ictal signal changes in seven patients with status epilepticus: interesting MRI observations. Neuroradiology 51: 151–161 (2009)

51. Grover, V.P., Tognarelli, J.M., Crossey, M.M., Cox, I.J., Taylor-Robinson, S.D., McPhail, M.J. Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicans. Journal of Clinical and Experimental Hepatology 5: 246–255 (2015)

52. Gummadavelli, A., Motelow, J.E., Smith, N., Zhan, Q., Schiff, N.D., Blumenfeld, H. Thalamic stimulation to improve level of consciousness after seizures; evaluation of electophysiology and behaviour. Epilepsia 56: 114–124 (2015)

53. Handforth, A., Cheng, J.T., Mandelkorn, M.A., Treiman, D.M. Markedly increased mesiotemporal lobe metabolism in a case with PLEDs: further evidence that PLEDs are a manifestation of partial status epilepticus. Epilepsia 35: 876–881 (1994)

54. Hasegawa, Y., Formato, J.E., Latour, L.L., Gutierrez, J.A., Liu, K.F., Garcia, J.H., Sotak, C.H., Fisher, M. Severe transient hypoglycemia causes reversible change in the apparent diffusion coefficient of water. Stroke 27: 1648–1655 (1996)

55. Hess, C.W., Bassetti, C. Neurologie des Bewusstseins und der Bewusstseinsstörungen. Schweizer Rundschau für Medizin 83: 212–219 (1994)

56. Hirano, M., Pavlakis, S.G. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): current concepts. Journal of Child Neurology 9: 4–13 (1994)

57. Hirsch, L.J., Brenner, R. Atlas of EEG in critical care. Periodic discharges and other controversial EEG patterns. Wiley-Blackwell, Chichester: 129-160 (2010)

58. Hirsch, L.J., LaRoche, S.M., Gaspard, N., Gerard, E., Svoronos, A., Herman, S.T. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology 2012. Journal of Clinical Neurophysiology 30: 1–27 (2013)

59. Holtkamp, M., Othman, J., Buckheim, K., Meierkord, H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 76: 534–549 (2005)

60. Hughes, J.R. Periodic lateralized epileptiform discharges: Do they represent an ictal pattern requiring treatment. Epilepsy and Behaviour 18: 162–165 (2010)

61. Kaplan, P.W. The clinical features, diagnosis, and prognosis of nonconvulsive status epilepticus. Neurologist 11: 348–361 (2005)

62. Katramados, A., Burdette, D., Patel, S.C., Schultz, L.R., Gaddam, S., Mitsias, P.D. Peri-ictal diffusion abnormalities of the thalamus in partial status epilepticus. Epilepsia 50: 265–275 (2009)

63. Knake, S., Rosenow, F., Vescovi, M., Oertel, W.H., Mueller, H.H., Wirbatz, A., Katsarou, N., Hamer, H.M. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. Epilepsia 42: 714–718 (2001)

64. Lansberg, M.G., O'Brien, M.V., Am Norbash, Moseley, M.E., Morrell, M., Albers, G.W. MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. Neurology 52: 1021–1027 (1999)

65. Leppik, I.E., Derivan, A.T., Homan, R.W., Walker, J., Ramsay, R.E., Patrick, B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. Journal of American Medical Association 249: 1452–1454 (1983)

66. Lewis, D.V., Shinnar, S., Hesdorffer, D.C. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBASTAT study. Annals of Neurology 75: 178–185 (2014)

67. Litt, B., Wityk, R.J., Hertz, S.H., Mullen, P.D., Weiss, H., Ryan, D.D., Henry, T.R. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. Epilepsia 39: 1194–1202 (1998)

68. Longroscino, G., Hesdorffer, D.C., Cascino, G., Hauser, W.A., Coeytaux, A., Galobardes, B., Morabia, A., Jallon, P. Mortality after a first episode of status epilepticus in the united states and europe. Epilepsia 46: 46–48 (2005)

69. Lowenstein, D.H., Alldredge, B.K. Status epilepticus. New England Journal of Medicine 338: 970–976 (1998)

70. Lowenstein, D.H., Bleck, T, Macdonald, RJ. It is time to revise the definition of status epilepticus. Epilepsia 40: 120–122 (1999)

71. Meierkord, H., Holtkamp, M. Non-convulsive Status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. Lancet Neurology 6: 329–339 (2007)

72. Meldrum, B.S., Brierley, J.B. Prolonged epileptic seizures in primates. Ischemic cell change and its relation to ictal physiological events. Arch Neurology 28: 10–17 (1973)

73. Milligan, T.A., Zamani, A., Bromfield, E. Frequency and patterns of MRI abnormalities due to status epilepticus. Seizure 18: 104–108 (2009)

74. Nakae, Y., Kudo, Y., Yamaoto, R., Dobashi, Y., Kawabata, Y., Ikeda, S., Yokoyama, M., Higashiyama, Y., Doi, H., Johjura, K., Tanaka, F. Relationship between cortex and pulvinar abnormalities on diffusion-weighted imaging in status epilepticus. Journal of Neurology 263: 127–132 (2016)

75. Neufeld, M.Y., Vishnevskaya, S., Treves, T.A., Reider, I., Karepov, V., Bornstein, N.M., Korzyn, A.D. PLEDs following stroke are associated with metabolic abnormalities. Electroencephalographical Clinical Neurophysiology 102: 295–298 (1997)

76. Nevander, G., Ingvar, M., Auer, R., Siesjo, B.K. Status epilepticus in well-oxygenated rats causes neuronal necrosis. Ann Neurology 18: 281--290 (1985)

77. Neville, B.G., Chin, R.F., Scott, R.C. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. Acta Neurologica Scandinavica 186: 21–24 (2007)

78. Novy, J., Longroscino, G., Rossetti, A.O. Refractory status epilepticus: a prospective observational study. Epilepsia 51: 251–256 (2010)

79. Ohe, Y., Hayashi, T., Deguchi, I., Fukuoka, T., Horiuchi, Y., Maruyama, H., Kato, Y., Nagoya, H., Uchino, A., Tanahashi, N. MRI abnormalities of the pulvinar in patients with status epilepticus. Journal of Neuroradiology 41: 220–226 (2014)

80. Pohlmann-Eden, B., Hoch, D.B., Cochius, J.I., Chiappa, K.H. Periodic lateralized epileptiform discharges: a critical review. Journal of Clinical Neurophysiology 13: 519–530 (1996)

81. Rennebaum, F., Kassubek, J., Pinkhardt, E., Hübers, A., Ludolph, A.C., Schocke, M., Fauser, S. Status epilepticus: Clinical characteristics and EEG patterns associated with and without MRI diffusion restriction in 69 patients. Epilepsy Research 120: 55–64 (2016)

82. Rona, S., Rosenow, F., Arnold, S. A semiological classification of status epilepticus. Epileptic Disorder 7: 5–12 (2005)

83. Rossetti, A.O., Hurwitz, S., Longroscino, G., Bromfield, E.B. Prognosis of status epilepticus: role of etiology, age, and consciousness impairment at presentation. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 77: 611–615 (2006)

84. Shorvon, S., Baulac, M., Cross, H., Trinka, E., Walker, M. The drug treatment of status epilepticus in europe: Consensus document from a workshop at the first London colloquium on status epilepticus. Epilepsia 49: 1277–1285 (2008)

85. Silbergleit, R., Durkalski, V., Lowenstein, D.H., Conwit, R., Pancioli, A., Palesch, Y., Barsan, W., Investigators, N. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. New England Journal of Medicine 366: 591–600 (2012)

86. Sokic, D.V., Jankovic, S.M., Vojvodic, N.M., Ristic, A.J. Etiology of a short-term mortality in the group of 750 patients with 920 episodes of status epilepticus within a period of 10 years (1988-1997). Seizure 18: 215–219 (2009)

87. Sotak, C.H. Nuclear magnetic resonance measurement of the apparent diffusion coefficient (ADC) of the tissue water and its relationship to cell volume changes in pathological states. Neurochemistry International 45: 569–582 (2004)

88. Strzelczyk, A., Knake, S., Oertel, W.H., Rosenow, F., Hamer, H.M. Inpatient treatment costs of status epilepticus in adults in Germany. Seizure 45: 569–582 (2013)

89. Sutter, R., Marsch, S., Fuhr, P., Ruegg, S. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: A 7 year observational study. Epilepsia 54: 502–511 (2013)

90. Szabo, K., Pohlmann-Eden, B., Hirsch, J.G., Back, T., Sedlaczek, O., Hennerici, M.G., Gass, A. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. Brain 128: 1369–1376 (2005)

91. Towne, A.R. Epidemiology and outcomes of status epilepticus in the elderly. International Review of Neurobiology 81: 111–127 (2007)

92. Towne, A.R., Pellock, J.M., Ko, D. Determinants of mortality in status epilepticus. Epilepsia 35: 27–34 (1994)

93. Treiman, D.M., Meyers, P.D., Walton, N.W., Collins, JF, Colling, C., Rowan, A.J., Handforth, A., Faught, E., Calabrese, VP, Uthman, BM, Ramsay, R.E. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans affairs status

epilepticus cooperative study. New England Journal of Medicine 339: 792–798 (1998)

94. Trinka, E., Dobesberger, J. New treatment options in status epilepticus: a critical review on levetiracetam. Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2: 79–91 (2009)

95. Trinka, E., Hesdorffer, D.C., Rossetti, A.O., Scheffer, I., Shinnar, S., Shorvon, S., Lowenstein, D.H. A definition and classification of status epilepticus- report of the task force on classification of SE. Epilepsia 56: 1515–1523 (2015a)

96. Trinka, E., Höfler, J., Zerbs, A. Causes of status epilepticus. Epilepsia 53: 127–138 (2012)

97. Trinka, E., Höfler, J., Zerbs, A., Brigo, F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: a systematic review. CNS drugs 28: 623–639 (2014)

98. Trinka, E., Leitninger, M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy Behaviour 49: 203–222 (2015b)

99. Vignatelli, L., Tonon, C, D'Alessandro, R. Incidence and short term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. Epilepsia 44: 964–968 (2003)

100. Yasiry, Z., Shorvon, S.D. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. Seizure 23: 167–174 (2014)

7. Anhang

Abbildungsverzeichnis		
Abb. 1	Altersverteilung der Gesamtkohorte Histogramm	15
Abb. 2	DWI-Bildgebung mit Beispiel einer DWI-Restriktion im Bereich des Thalamus und kortikal	16
Abb. 3	Digitaler EEG Ausschnitt mit Darstellung von PLEDs	17
Abb. 4	Regionale Statusmuster der Kohorte peri-iktales Korrelat mit Darstellung der EEG-Maxima	17
Abb. 5	Kreisdiagramm mit Darstellung der Ätiologie des SE der Kohorte peri-iktales Korrelat	18
Abb. 6	Balkendiagramm mit Darstellung der Statusdauer bis zum Erhalt des MRT der Kohorte peri-iktales Korrelat	19
Abb. 7	Balkendiagramm zur Lokalisation der DWI-Restriktionen der Kohorte peri-iktales Korrelat	20
Abb. 8	DWI-Bildgebung mit Darstellung einer Restriktion im Nucleus dorsomedialis und frontal	21
Abb. 9	Digitaler EEG-Ausschnitt mit Darstellung von GPEDs	22
Abb. 10	Balkendiagramm zum Statusmuster und der EEG-Maxima der Kohorte kein peri-iktales Korrelat	22
Abb. 11	Balkendiagramm mit Darstellung der Statusdauer bis zum Erhalt des MRT der Kohorte kein peri-iktales Korrelat	23
Abb. 12	Kreisdiagramm zur Ätiologie des SE der Kohorte kein peri-iktales Korrelat	24
Abb. 13	DWI-Bildgebung mit fraglichem Statuskorrelat (multiple Metastasen)	25
Abb. 14	DWI-Bildgebung mit fraglichem Statuskorrelat (Herpes-Enzephalitis)	25
Abb. 15	Balkendiagramm zum Statusmuster und der EEG-Maxima der Kohorte fragliches peri-iktales Korrelat	26
Abb. 16	Balkendiagramm mit Darstellung der Statusdauer bis zum Erhalt des MRT der Kohorte fragliches peri-iktales Korrelat	27
Abb. 17	Kreisdiagramm mit Darstellung der Ätiologie des SE der Kohorte fragliches peri-iktales Korrelat	28

Tabellenverzeichnis

Tbl. 1	Übersicht der Zeitspanne zwischen Statusbeginn und MRT-Durchführung der Gesamtkohorte	13

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name:	Florian Rennebaum
Geburtstag/-ort:	21. Mai 1990 in Menden (Sauerland)
Staatsangehörigkeit:	Deutsch

Schulische Laufbahn

1996-2000	Gemeinschaftsgrundschule Steinenbrück
2000-2006	Bergische Realschule Overath
2006-2009	Dietrich Bonhoeffer-Gymnasium Bergisch Gladbach
26.06.2009	Abitur
01.Juli 2009- 31. März 2010	Ableistung des neunmonatigen Zivildienstes in der interdisziplinären Notfallambulanz des Vinzenz Pallotti Hospitals Bensberg
Sommer 2010	Dreimonatige Ausbildung zum Rettungssanitäter
Oktober 2010	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität Ulm zum Wintersemester 2010/2011
September 2012	Abschluss des ersten Staatsexamens
Oktober 2015	Abschluss des zweiten Staatsexamens
November 2016	Abschluss des dritten Staatsexamens
Dezember 2016	Erhalt der Approbation

Veröffentlichung

Dezember 2015

Teile dieser Dissertation wurden bereits im folgenden Artikel veröffentlicht:

Rennebaum, F., Kassubek, J., Pinkhardt, E., Hübers, A., Ludolph, A.C., Schocke, M., Fauser, S. "Status epilepticus: Clinical characteristics and EEG patterns associated with and without MRI diffusion restriction in 69 patients." *Epilepsy Research 120*: 55-64 (2016)

Reprinted from Epilepsy Research 120, Rennebam, F., Kassubek, J., Pinkhardt, E., Hübers, A., Ludolph, A.C., Schocke, M., Fauser, S., Clinical characteristics and EEG patterns associated with and without MRI diffusion restriction in 69 patients., page 55-64, 2016, with permission from Copyright Clearance Center/Elsevier.

DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.12.004

Danksagung

Ich danke allen Personen, die an der Anfertigung dieser Doktorarbeit beteiligt waren. Vor allem möchte ich meiner Betreuerin Frau PD. Dr. Susanne Fauser und meinem Doktorvater Prof. Dr. Jan Kassubek für die gute Betreuung und Unterstützung danken.
Mein Dank gilt ebenfalls der langjährigen MTA Frau Boschka, die bei der Auswertung der EEGs stets hilfreich war.
Ebenso möchte ich allen Personen danken, die an der Fertigstellung des Papers beteiligt waren.