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

Die Zusammensetzung des Liquor cerebrospinalis bei epileptischen Anfällen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von

Catherine Jobs
geboren in Aachen

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth
1. Berichterstatter: Prof. Hayrettin Tumani
2. Berichterstatter: PD Dr. Nenad Vasic
Tag der Promotion: 12.07.2012

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis I
1 Einleitung 1
1.1 Epileptische Anfälle 1
1.2 Liquor cerebrospinalis 5
1.3 Schrankenstörung 7
1.4 Die Liquorparameter 7
1.5 Aufgabenstellung, Zielsetzung und Fragestellung 9
2 Material und Methoden 11
2.1 Patientengut 11
2.2 Klassifikation der Patientengruppen 11
2.3 Liquorproben 14
2.4 Messung des Tau-Proteins 15
2.5 Statistische Verfahren 18
3 Ergebnisse 20
3.1 Dauer zwischen Anfall und Lumbalpunktion 20
3.2 Pathologische Werte 20
3.3 Art der Anfälle 22
3.4 Ätiologie der Anfälle 29
3.5 Art der Epilepsie 35
3.6 Alterskorrelierter Vergleich: Gelegenheitsanfall, psychogener Anfall 40
3.7 Werte beim Gelegenheitsanfall 42
3.8 Dauer des Anfalls 43
3.9 Zusammenfassung 47
4 Diskussion 49
4.1 Bedeutung der Studie 49
4.2 Methodenkritik 49
4.3 Pathologische Liquorwerte bei epileptischen Anfällen 51
4.4 Einfluss der Liquorwerte auf die Art der Anfälle 52
4.5 Ätiologie der Anfälle 55
4.6 Art der Epilepsie 57
4.7 Alterskorrelierter Vergleich: Gelegenheitsanfall, psychogener Anfall 59
4.8 Werte beim Gelegenheitsanfall 60
4.9 Dauer des Anfalls 61
4.10 Schlussfolgerung 62
5 Zusammenfassung 64
6 Literaturverzeichnis 66

Abkürzungsverzeichnis

EEG	Elektroenzephalographie
ELISA	Enyzm-linked immunoassay
CK	Kreatininkinase
CSF	Cerebrospinal fluid
IBE	International Bureau of Epilepsy
IgA	Immunglobulin A
IgM	Immunglobulin M
IgG	Immunglobulin G
ILAE	International League Against Epilepsy
Min.	Minute
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Normalität, Äquivalente pro Liter
Primär gen.	Primär generalisiert
p-Wert	Signifikanz
S. e.	Status Epilepticus
S. e. con.	Status Epilepticus convulsivus
Sekundär gen.	Sekundär generalisiert
S.e. non-con.	Status Epilepticus non-convulsivus
TMB	Tetramethylbenzidin

1 Einleitung

1.1 Epileptische Anfälle

Durch pulsatile Entladungen der Nervenzellen entstehen epileptische Anfälle, die bei circa fünf Prozent der Menschen vorkommen [16]. Damit gehören die epileptischen Anfälle zu den häufigsten neurologischen Ereignissen. Nicht nur beim Menschen, sondern auch bei Tieren wie Hunden oder seltener Katzen können epileptische Anfälle auftreten.

Epilepsie und epileptische Anfälle sind kein umschriebenes Krankheitsbild. Schon die Ätiologie der epileptischen Anfälle ist vielseitig. Sie können durch morphologische Veränderungen wie zum Beispiel Tumoren oder Narben nach Schädel-Hirn-Traumen hervorgerufen werden, aber auch durch metabolische Entgleisungen wie zum Beispiel bei Hypoglykämien [44]. Auch Medikamente wie Anästhetika oder toxische Substanzen können einen Anfall induzieren [57]. Anfälle, bei denen die Ursache bekannt ist, werden symptomatische Anfälle genannt. Allerdings kann man bei vielen epileptischen Anfällen keine Ursache erkennen. Diese kryptogenen Anfälle sind in der vorliegenden Arbeit von Interesse, da die Veränderungen im Liquor keiner Grunderkrankung zuzuschreiben sind. Auch verschiedene genetische Komponenten fördern die Entstehung einer Epilepsie [24].

Die Pathophysiologie der epileptischen Anfälle besteht unter anderem aus einem Missverhältnis zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Potenzialen der neuronalen Zellen. Vor allem GABAerge Neuronen und Glutamatrezeptoren scheinen eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese epileptischer Anfälle zu spielen [2, 59]. Dabei kommt es zu einer pathologisch verstärkten multizellulären Synchronisation von Neuronen.

Epileptische Anfälle haben Auswirkungen auf das Blutplasma. So sind das Prolactin und die Kreatininkinase nach einem epileptischen Anfall im Blutplasma erhöht [8].

Eine erfolgreiche Behandlung hängt von der korrekten Diagnose ab, da die Therapie unter anderem von der Art des epileptischen Syndroms und der epileptischen Anfälle abhängt. Die Diagnose der epileptischen Anfälle wird sowohl durch Eigen- und Fremdanamnese als auch mittels Blutuntersuchung, Untersuchung des Liquors, Magnetresonanztomographie (MRT) und Elektroenzephalographie (EEG) gestellt. Die Diagnosestellung ist allerdings nicht immer einfach. So ist die Eigenanamnese aufgrund der meist vorhandenen Amnesie oft schwierig [28], und auch eine Fremdanamnese ist oft nicht möglich. Nicht immer erinnern sich Patienten an ihre Anfälle. Vor allem Patienten mit einem Fokus des linken Temporallappen und Patienten mit nächtlichen Anfällen können sich oft nicht an ihre Anfälle erinnern [32]. MRT,

EEG und Blutuntersuchung können auch Hinweise auf eine bestehende Grunderkrankung zeigen.

1.1.1 Definition Epilepsie und epileptischer Anfall

Die Krankheit Epilepsie ist von epileptischen Anfällen zu unterscheiden. Die International League Against Epilepsy (ILAE) und das International Bureau for Epilepsy (IBE) definieren die Epilepsie als eine Störung des Gehirns, die durch eine dauerhafte Neigung, epileptische Anfälle zu entwickeln, charakterisiert ist. Aber auch die neurobiologischen, kognitiven, psychologischen und sozialen Konsequenzen spielen eine Rolle bei der Definition der Epilepsie. Es muss mindestens ein epileptischer Anfall aufgetreten sein, um die Diagnose Epilepsie stellen zu können [22].

Im Unterschied zur Epilepsie beschreiben die ILAE und das IBE einen epileptischen Anfall als das vorübergehende Auftreten von Befunden und/oder Symptomen aufgrund einer pathologisch exzessiven oder synchronen neuronalen Aktivität im Gehirn [22]. Eine Epilepsie unterscheidet sich also von einem epileptischen Anfall darin, dass bei der Epilepsie eine dauerhafte epileptogene Störung vorhanden ist, während der epileptische Anfall auch ohne dauerhafte Störung auftreten kann.

1.1.2 Die verschiedenen Arten von Anfällen

Epileptische Anfälle laufen sehr unterschiedlich ab. Die Symptome unterscheiden sich unter anderem davon, welcher Bereich des Gehirns betroffen ist. Die Klassifikation der Anfälle richtet sich nach Anfallsmuster, Ursache, auslösenden Faktoren und elektroenzephalographischen Befunden (EEG-Befunde).

Die International League Against Epilepsy (ILAE) veröffentlichte sowohl eine Klassifikation für epileptische Anfälle als auch eine Klassifikation für die Epilepsie.

1.1.3 Klassifikation der epileptischen Anfälle durch die ILAE

Die ILAE brachte die verbreitetste und aktuell gültige Klassifikation der epileptischen Anfälle 1981 heraus. In dieser Arbeit wird darauf Bezug genommen. In der Klassifikation werden fokale Anfälle von generalisierten Anfällen unterschieden. Die fokalen Anfälle werden weiter in einfach-fokale, komplex-fokale und sekundär-generalisierte Anfällen eingeteilt. Diese Einteilung der epileptischen Anfälle durch die ILAE ist in Abbildung 1 verdeutlicht [9].

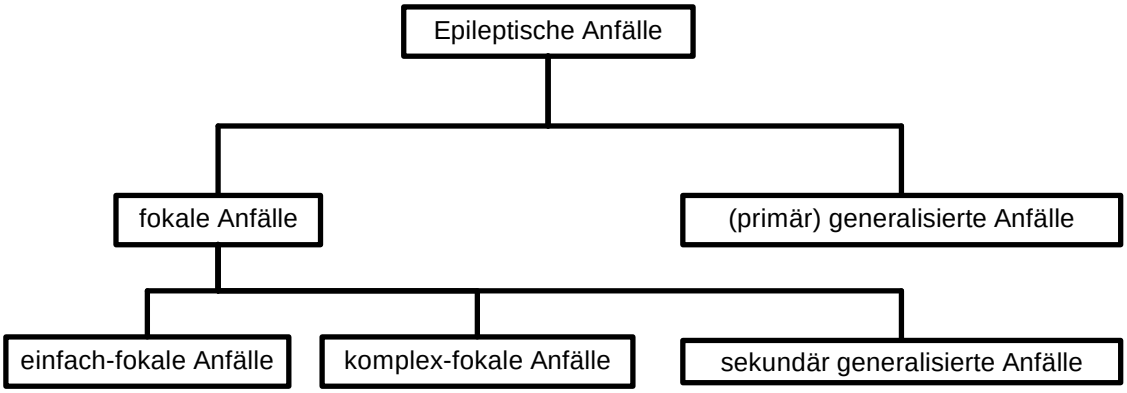


Abbildung 1: Klassifikation der Anfallsarten durch die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) [9]

Fokale Anfälle betreffen nur eine Hemisphäre des Gehirns. Apparative Diagnostik wie EEG und MRT wie auch die Symptome können Hinweise auf die Areale geben. Klinisch sieht man unwillkürliche Bewegungen einzelner Muskelgruppen.

Einfach-fokale Anfälle gehen ohne Bewusstseinsstörung einher, während komplex-fokale Anfälle eine Bewusstseinsstörung hervorrufen. Fokal eingeleitete Anfälle, die auf das gesamte Gehirn übergreifen, werden sekundär-generalisierte Anfälle genannt und zählen noch zu den fokalen Anfällen.

Im Gegensatz dazu sind generalisierte Anfälle nicht auf eine Hemisphäre begrenzt. Sie können aus einem Fokus entstehen oder sofort beide Hemispheren betreffen. Anfälle ohne fokalen Fokus werden als primär-generalisierte Anfälle bezeichnet [9].

Klinisch werden die generalisierten Anfälle sowohl tonische Anfälle (Streckkrämpfe), klonische Anfälle (Ruderkrämpfe), tonisch-klonische Anfälle, myoklonische Anfälle (Muskelzuckungen ohne Bewegung des Gelenks), atonische Krämpfe (Erschlaffung der Muskulatur) und Absencen (Bewusstseinseintrübung mit Amnesie) eingeteilt [58].

Eine Sonderform der epileptischen Anfälle stellt der Status epilepticus dar. Er kann sowohl fokal als auch generalisiert auftreten. Ein Status epilepticus ist entweder ein generalisierter Anfall, der mindestens fünf Minuten anhält, oder ein fokaler Anfall, der über 20 Minuten anhält, oder eine Sequenz von mehreren Anfällen mit der gleichen Mindestdauer, zwischen denen klinisch und enzephalographisch keine vollständige Restitution erfolgt. Der Status Epilepticus wird in einen convulsiven Status und einen non-convulsiven Status eingeteilt. Beim convulsiven Status stehen im Gegensatz zum non-convulsiven Status die Krämpfe im Vorder-

grund [3]. Der non-convulsive Status geht oft mit fluktuierender psychomotorischer Verlangsamung, Desorientiertheit und anderen kognitiven Defiziten einher.

1.1.4 Klassifikation der Epilepsien durch die ILAE

Die wichtigste Klassifikation der Epilepsien stammt von der ILAE 1989. Darin werden die Epilepsien in lokalisationsbezogene Epilepsien (fokale, lokale, partielle Epilepsien), generalisierte Epilepsien und Syndrome, Epilepsien und Syndrome, die nicht als fokale oder generalisiert bestimmbar sind, und spezielle Syndrome unterteilt.

Die fokalen und generalisierten Epilepsien werden weiter in idiopathische Epilepsien (mit altersgebundenem Beginn) symptomatische Epilepsien (mit bekannter Ursache) und kryptogene Epilepsien (mit unbekannter Ätiologie) unterteilt (siehe Abbildung 2). Epilepsien, die nicht als fokal oder generalisiert bestimmbar sind, sind sowohl Epilepsien mit generalisierten und fokalen Anfällen wie zum Beispiel Neugeborenenkrämpfe oder die schwere myoklonische Epilepsie des Kleinkindesalters, aber auch Epilepsien ohne eindeutige generalisierte oder fokale Zeichen wie zum Beispiel viele Fälle von Schlaf-Grand Mal. Zu den speziellen Syndromen werden die Gelegenheitsanfälle gerechnet [13].

Ein Gelegenheitsanfall tritt bei bestimmten Situationen wie Flackerlicht oder Alkoholentzug oder ohne erkennbare Ursache auf. Auch Menschen ohne Vorerkrankungen können einen Gelegenheitsanfall erleiden. Er kann also bei jedem Menschen vorkommen. Er hat keinen pathologischen Wert und bewirkt somit auch keine anhaltende Funktionsstörung. Der Gelegenheitsanfall ist damit klar von den anderen Epilepsieformen abzugrenzen, die durch Pathologien entstehen.

Die Klassifikationen der Anfälle und der Epilepsien wurde mehrmals revidiert, zum Beispiel in den Jahren 2001 und 2006 von Engel et al und im Jahr 2009 von Berg et al [5, 20, 21]. Da im Klinikalltag meistens noch die alten Klassifikationen von 1981 und 1989 Verwendung finden, wird in dieser Arbeit auf die alten Klassifikationen Bezug genommen. Und auch zum Zeitpunkt, als die Patienten aufgenommen wurden, wurde diese Klassifikation angewandt.

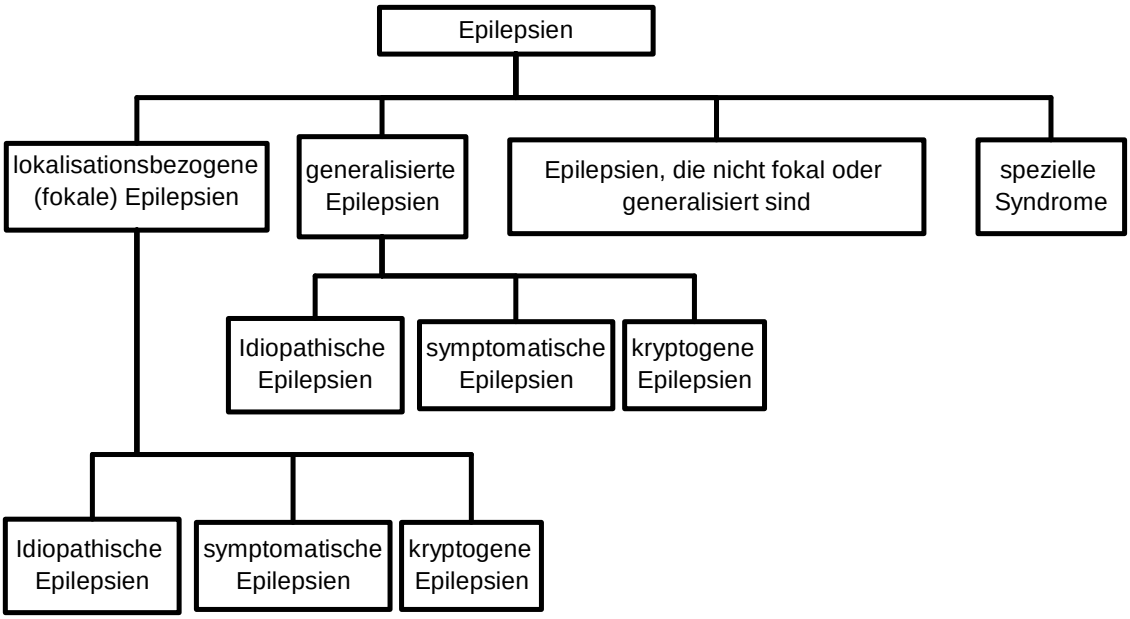


Abbildung 2: Klassifikation der Epilepsien durch die internationale Liga gegen Epilepsie [13]

Psychogene Anfälle gehören nicht zu den epileptischen Anfällen. Sie besitzen keine abnormale elektrische Aktivität im EEG und liegen einer psychiatrischen Krankheit zugrunde. Durch klinische Beobachtungen können jedoch psychogene Anfälle nicht zweifelsfrei von epileptischen Anfällen unterschieden werden. Da die psychogenen Anfälle eine große Spanne an Symptomen aufweisen, werden mehrere Diagnosekriterien benötigt [15]. In der vorliegenden Arbeit wurden die psychogenen Anfälle aufgrund der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, des klinischen Bildes, den Blutuntersuchungen, des Liquorbefundes, des EEGs und des weiteren Verlaufes (Überweisung in die Psychiatrie) identifiziert.

1.2 Liquor cerebrospinalis

Der Liquor cerebrospinalis, kurz Liquor genannt, ist eine klare Flüssigkeit, die wenig Zellen und Metaboliten enthält. Die Proteinkonzentration beträgt 0,5% des Blutes. Alle Proteine, die im Blut vorkommen, sind auch im Liquor cerebrospinalis vorhanden, allerdings mit einem Konzentrationsquotienten, der von der Molekülgröße abhängt. 20% der Proteine stammen aus dem Gehirn. Der Gehalt an Lipiden, Aminosäuren und Elektrolyten ist vom Metabolismus und vom Austausch der Substanzen zwischen Blut oder Gehirn und Liquor abhängig [45]. Eine veränderte Zusammensetzung des Liquors kann durch pathologische Prozesse im Gehirn bedingt sein. Die Analyse des Liquors hat daher in der Neurologie eine große Bedeutung. Die Funktionen des Liquors bestehen unter anderem aus dem mechanischen Schutz des Gehirns,

der intrazerebralen Transportfunktion, dem Aufbau eines inneren Milieus und dem lymphatischen System [38].

1.2.1 Zirkulation des Liquors cerebrospinalis

Insgesamt sind ca. 150-170 ml Liquor vorhanden. Da täglich ca. 500 ml Liquor entstehen, wird der Liquor 3-4 mal am Tag ausgetauscht. Durch die Pulsation des Blutes in den Plexus choroidei und durch die Zilien des Ependyms wird ein Fluss des Liquors erreicht. Der Liquor fließt von den Seitenventrikeln über den III. Ventrikel durch den Aquaeductus mesencephali in den IV. Ventrikel. Von dort fließt er durch die beiden Aperturae laterles ventriculi IV und der Apertura mediana ventriculi IV in die Cisterna magna hinter der Medulla. Von dort verteilt er sich über den gesamten Subarachnoidalraum und somit die gesamte Oberfläche des zentralen Nervensystems.

Die Absorption des Liquors erfolgt durch die arachnoidalen Zotten ins Blut. Die Zotten ermöglichen durch Öffnungen in ihren endothelialen Zellen einen relativ freien Fluss von Liquor und Proteinmolekülen ins venöse Blut [25]. Umgekehrt ist kein Fluss vom Blut in den Liquor möglich, da die Zotten als „Ein-Klappen-System“ fungieren, das durch die hydrostatische Druckdifferenz geregelt ist. Eine weitere Absorptionsquelle sind die Venen und Lymphbahnen in der Nähe der Spinalnerven. Der intracranielle Druck ist eine der bestimmenden Größen der Absorption. Im Gegensatz dazu ist die Produktion des Liquors unabhängig vom intracraniellen Druck. Bei einem Druck von 7 cm H_2O beginnt die Absorption des Liquors und nimmt linear bis zu einem Druck von 25 cm H_2O zu. Bei 11 cm H_20 stellt sich ein Gleichgewicht zwischen Bildung und Absorption ein [38].

1.2.2 Zusammensetzung des Liquors cerebrospinalis

Der Liquor cerebrospinalis entsteht zu 80-90% aus dem Blutplasma, das durch den Plexus choroideus ultrafiltriert wird. Die Plexus bestehen aus blumenkohlartig geschlungenen Kapillarschlingen, die in alle vier Ventrikel hineinragen. Ein aktiver Transport von Natriumionen durch die epithelialen Zellen des Plexus choroideus unterstützt die Ultrafiltration [25].

Die restlichen 10-20% des Liquors cerebrospinalis entstehen sowohl aus den Blutgefäßen des Gehirns und des Subarachnoidalraumes als auch aus den Extrazellularräumen des Hirnparenchyms.

Der Liquor cerebrospinalis unterscheidet sich somit vom Blutplasma in seiner Zusammensetzung. Proteine des Gehirns können sich im Liquor cerebrospinalis anreichern und ihn damit verändern. Die Art und Menge der Proteine und die Zusammensetzung des Liquors können

Hinweise auf pathologische Prozesse, Krankheitsaktivität und Therapieeffekte geben. Aber auch die Lokalisation des pathologischen Prozesses zeigt Auswirkungen auf die Konzentration von Liquorproteinen [55].
Der Liquor wird in der Regel durch eine Lumbalpunktion gewonnen. Dabei wird der Duralraum zwischen dem 4. und 5. Lendenwirbel punktiert, und Liquor wird entnommen.

1.3 Schrankenstörung

Der Stoffaustausch von Blut zu Liquor ist durch verschiedene Schranken eingeschränkt. Es existieren sowohl eine Blut-Hirn-Schranke als auch eine Blut-Liquor- und eine Hirn-Liquor-Schranke.

Die Blut-Hirn-Schranke trennt die Blutkapillaren vom Extrazellularraum des Gehirns. Sie besteht aus den Endothelzellen der Blutkapillaren, Perizyten und Astrozyten. Im Gegensatz zu Endothelzellen außerhalb des Gehirns besitzen die Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke keine Fenestrierungen und sind somit nicht so durchlässig wie andere Endothelien. Nur im Plexus choroideus und den circumventrikulären Organen wie zum Beispiel der Hypophyse ist eine Fenestrierung der Endothelien vorhanden.

Die Blut-Liquor-Schranke besteht aus den Ependymzellen des Plexus choroideus, dem Neurothel des Subarachnoidalraumes und den Epithelzellen leptomeningealer Gefäße. Die Hirn-Liquorschranke wird von den auskleidenden Epithelzellen des Liquorsystems gebildet [56].

Die Blut-Liquor-Schranke ist bei einer Reihe von neurologischen, aber auch nicht-neurologischen Erkrankungen gestört. So kann sowohl eine Entzündung des Gehirns wie auch ein Diabetes mellitus die Blut-Liquor-Schranke beeinflussen [29, 49]. Durch Störungen der Blut-Liquor-Schranke wird auch die Zusammensetzung des Liquors beeinflusst [56].

1.4 Die Liquorparameter

Im Liquor gibt es eine Vielzahl von Bestandteilen, die standardmäßig in der Liquordiagnostik bestimmt werden. Zum Basisprogramm der Liquordiagnostik gehören Zellzahl, Gesamteiweiß, Laktat, Glucose im Liquor und Serum, Albumin, IgG, IgA, IgM, entsprechende Quotienten und oligoklonale IgG. Nicht zum Diagnostikprogramm gehört jedoch in der Regel die Bestimmung des Tau-Proteins im Liquor.

Im Rahmen der Arbeiten wurden folgende Liquorparameter in die Untersuchungen einbezogen:

- Zellzahl
- Albuminquotient
- Laktat
- Tau-Protein

1.4.1 Zellzahl

Eine Zellzahlerhöhung liegt bei >4 Zellen/µl vor und wird als Pleozytose bezeichnet [26]. Eine Zellzahlerhöhung kann durch entzündliche Krankheiten, intrakranielle Blutungen, Tumoren oder durch Infiltration bei hämatologischen Erkrankungen hervorgerufen werden. Im normalen Liquor finden sich nur mononukleäre Zellen und keine Erythrozyten. Die Zusammensetzung der verschiedenen Zellarten im Liquor kann Hinweise auf die Art der pathologischen Prozesse des Gehirns geben. So sind neutrophile Granulozyten zum Beispiel ein Hinweis auf eine bakterielle Infektion oder eine akute Malazie. Eine mononukleäre Pleozytose tritt bei viralen Infektionen auf, eine lymphoplasmozytäre Pleozytose eher bei chronisch bakteriellen Infektionen und eine Eosinophilie bei parasitären oder protozoären Infektionen. Erythrozyten kann man bei Blutkontamination oder einer frischen Blutung im zentralen Nervensystem finden.

1.4.2 Albuminquotient

Albumin wird nicht im Gehirn, sondern in der Leber synthetisiert. Mit einem Molekulargewicht von 66248 Dalton stellt das Albumin ein Makromolekül dar, das die Blut-Hirn-Schranke nur in geringem Maße penetrieren kann. Somit weist der Quotient zwischen Albumin im Serum und Albumin im Liquor auf eine Störung der Blut-Hirn-Schranke hin. Verschiedene Erkrankungen wie Tumoren oder Infarkte können eine Schrankenstörung verursachen. Der Referenzwert wird durch die Formel $[(\text{Alter}/15)+4]\text{x}10^{-3}$ berechnet und ist somit altersabhängig [46].

1.4.3 Laktat

Das Laktat zeigt eine altersabhängige Verteilung. Kinder unter dem fünfzehnten Lebensjahr haben Laktatwerte unter 1,8 mmol/l. Bei Erwachsenen bis zum 50. Lebensjahr gelten Laktatwerte bis 2,1 mmol/l als normwertig, bei über Fünfzigjährigen sogar Werte bis 2,6 mmol/l [33]. Das Laktat ist ein Endprodukt des anaeroben Glucoseabbaus und gibt somit Hinweise

auf eine Verarmung an Energie im Gehirn. Erhöhte Laktatwerte können deshalb unter metabolischen Krankheiten oder entzündlichen Erkrankungen wie Meningitis, aber auch bei malignen Tumoren vorkommen [11].

1.4.4 Tau-Protein

Das Tau-Protein kommt vor allem in neuronalen Zellen vor. Es stabilisiert die neuronalen Zellen, indem es an die Mikrotubuli des Zytoskeletts bindet [1, 41]. Sterben neuronale Zellen, wird das Tau-Protein freigesetzt und ist im Liquor messbar. Das Tau-Protein ist somit ein Marker für neurodegenerative Erkrankungen, vor allem bei der Alzheimer Krankheit [23]. Aber auch in frühen Formen der Multiplen Sklerose ist das Tau-Protein im Liquor erhöht [7]. Der Referenzwert des Tau-Proteins liegt bei 300 pg/ml [39].

1.5 Aufgabenstellung, Zielsetzung und Fragestellung

Obwohl die Untersuchung des Liquors bei verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen ein gängiges Verfahren in der Klinik ist, weiß man wenig über die Veränderungen des Liquors bei epileptischen Anfällen.

Es ist bisher nicht untersucht, ob die Zusammensetzung des Liquors bei epileptischen Anfällen Hinweise auf den Pathomechanismus des epileptischen Anfalls geben kann und zur Diagnosefindung beitragen kann. Da aber viele epileptische Anfälle mit Bewusstseinsstörung einher gehen und nicht durch Dritte beobachtet werden, ist die Diagnosefindung und somit die Einleitung einer geeigneten Therapie oft erschwert.

Die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung von Liquorparametern bei verschiedenen Formen epileptischer Anfälle. Untersucht werden die Parameter Laktat, Zellzahl, Albuminquotient und Tau-Protein.

Die Zielsetzung der Arbeit besteht darin, zu untersuchen, ob die Liquorparameter durch den epileptischen Anfall, durch die Anfallsart, durch die Ätiologie des Anfalls, durch die Epilepsie oder durch die Dauer des Anfalls beeinflusst werden. Folgende Fragestellungen sollen im einzelnen in dieser Arbeit bearbeitet werden:

- Gibt es überhaupt pathologische Liquorparameter bei epileptischen Anfällen?

- Gibt es Unterschiede in den Liquorparametern zwischen einfach-fokalen, komplex-fokalen, primär generalisierten, sekundär generalisierten, Status epilepticus convulsivus, Status epilepticus non-convulsivus und psychogenen Anfällen?

- Sind pathologische Werte durch das Grundleiden oder durch den Anfall erklärbar, bzw. gibt es Unterschiede in der Häufigkeit pathologisch veränderter Liquorparameter bei kryptogenen und symptomatischen Anfällen?
- Kann man Epilepsiekranke von Patienten mit Gelegenheitsanfällen und psychogenen Anfällen anhand des Liquorbefundes unterscheiden?
- Kann man einen Gelegenheitsanfall von einem psychogenen Anfall unterscheiden?
- Welche Liquorwerte sind für einen Gelegenheitsanfall noch normal?
- Hat die Dauer des Anfalls Einfluss auf die Liquorparameter?

2 Material und Methoden

2.1 Patientengut

Für die Untersuchung der Aussagefähigkeit von Liquordaten zur Bestimmung epileptischer Anfälle standen an der Universität Ulm als Patientengut sowohl individuelle Anamnesedaten aus den Arztbriefen als auch Labordaten mit zugehörigen eingefrorenen Liquorproben zur Verfügung. Über einen Zeitraum von 9,5 Jahren war zwischen Juni 1999 und Dezember 2008 der Liquor cerebrospinalis von 319 Patienten aus der Neurologischen Universitätsklinik Ulm untersucht worden. Davon hatten 309 Patienten einen epileptischen Anfall erlitten. Zehn Patienten waren aufgrund psychogener Anfälle behandelt worden.

Die Diagnose der Patienten war jeweils aufgrund der Anamnese, bzw. Fremdanamnese (z.B. fokale Entäußerungen) und der EEG- und MRT-Befunde gestellt worden. Im Rahmen der Arbeit wurde eine Datenbank mit den Patientenparametern erstellt. Eine entzündliche Genese war durch klinische Beurteilung und Blutuntersuchungen (C-reaktives Protein, Leukozyten) ausgeschlossen worden.

Der Mittelwert des Zeitabstandes zwischen Anfall und Liquorgewinnung bzw. Lumbalpunktion war 1,74 Tage. Die Standardabweichung betrug 2,631 Tage. Der größte Zeitabstand betrug 14 Tage.

2.2 Klassifikation der Patientengruppen

In der vorliegenden Arbeit wurden fünf verschiedene Gruppenklassifikationen untersucht.

2.2.1 Nach Art der Anfälle

Die erste Klassifikation bezieht sich auf die Art der Anfälle. Sie teilt die Anfälle in einfach-fokale, komplex-fokale, primär-generalisierte, sekundär-generalisierte Anfälle und in Status epilepticus convulsivus und Status epilepticus nonconvulsivus ein. Die primär generalisierten Anfälle waren ausschließlich tonisch-klonische, myoklonische oder atonische Anfälle. Absencen kamen nicht vor. Als Kontrollgruppe dienten zehn Patienten mit psychogenen Anfällen (siehe Abbildung 3).

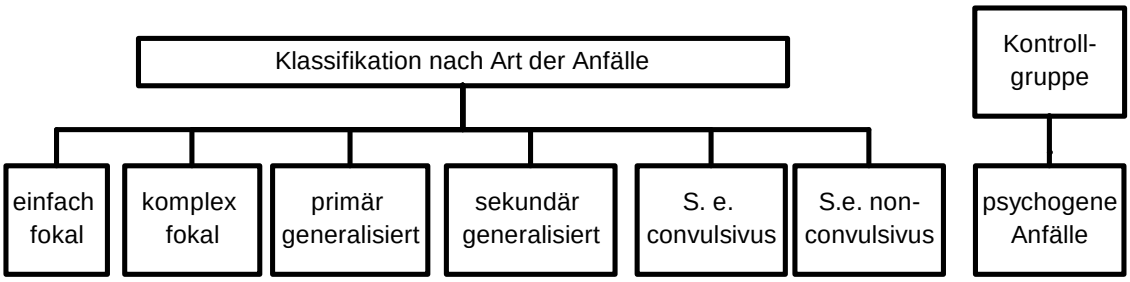


Abbildung 3: Klassifikation nach Art der Anfälle

2.2.2 Nach Ätiologie der Anfälle

Eine weitere Klassifikation bezieht sich auf die Ätiologie der Anfälle. Sie werden in kryptogene, symptomatische und psychogene Anfälle eingeteilt. Die kryptogenen und symptomatischen Anfälle werden nochmals in fokal (einfach-fokal, komplex-fokal, sekundär-generalisiert) und generalisiert (primär generalisiert) unterteilt. In dieser Klassifikation findet der Status epilepticus keine Berücksichtigung. Auch hier wurden die zehn Patienten mit psychogenen Anfällen als Kontrollgruppe verwendet (siehe Abbildung 4).

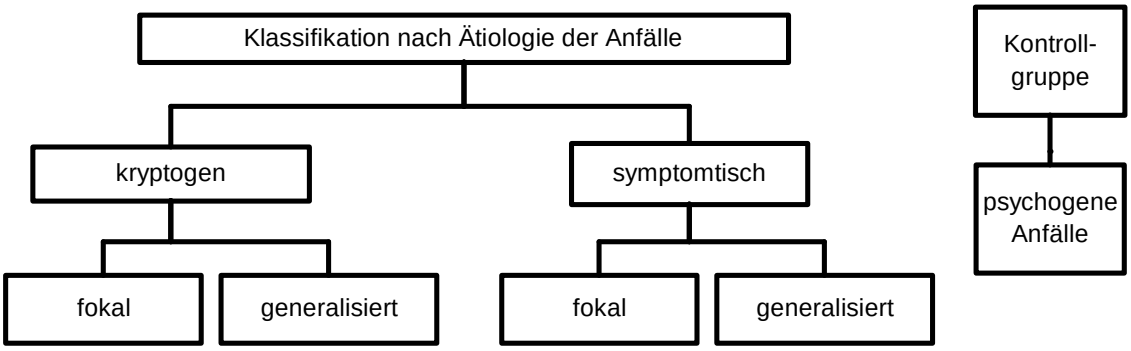


Abbildung 4: Klassifikation nach der Ätiologie der Anfälle

2.2.3 Nach Art der Epilepsie

Die dritte Klassifikation bezieht sich auf Epilepsie-Patienten. Die Epilepsie-Patienten werden nochmals in fokale (einfach-fokal, komplex-fokal, sekundär-generalisiert) und generalisierte (primär generalisiert) Epilepsie-Patienten unterteilt. Diesen Patienten wurden die Patienten mit Gelegenheitsanfällen und psychogenen Anfällen gegenüber gestellt (siehe Abbildung 5).

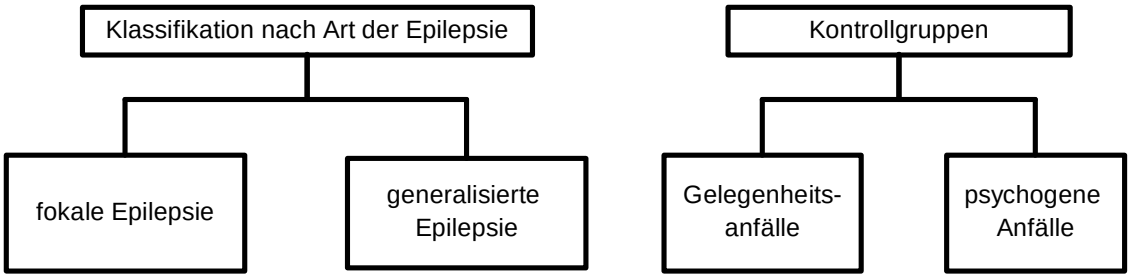


Abbildung 5: Klassifikation nach Art der Epilepsie

2.2.4 Nach Gelegenheitsanfall oder psychogenem Anfall

Da ein Gelegenheitsanfall ein epileptischer Anfall ist, der oft wenig Interferenzen mit anderen neurologischen Krankheiten hat, wurde der Gelegenheitsanfall mit den psychogenen Anfällen verglichen. Da sich beide Gruppen vom Alter her unterscheiden, wurde jeder Patient mit psychogenem Anfall mit einem Patienten mit Gelegenheitsanfall und ähnlichem Alter gematcht. Somit hat der Gelegenheitsanfall einen Altersmedian von 24,4 Jahren und der psychogene Anfall einen Altersmedian von 24,7 Jahren.

Der Gelegenheitsanfall wurde noch einmal einzeln betrachtet, um das Liquorprofil besser beurteilen zu können.

2.2.5 Nach Dauer des Anfalls

Da die Dauer des Anfalls einen Einfluss auf die Liquorparameter haben kann, wurden die Anfälle nach ihrer Dauer verglichen. Allerdings konnte nur in 77 der 309 Anfälle die Dauer nach anamnestischen Daten eruiert werden. Die Einteilung erfolgte in Anfälle unter einer Minute, Anfälle zwischen 1-2 Minuten und Anfälle zwischen 2-5 Minuten (siehe Abbildung 6).

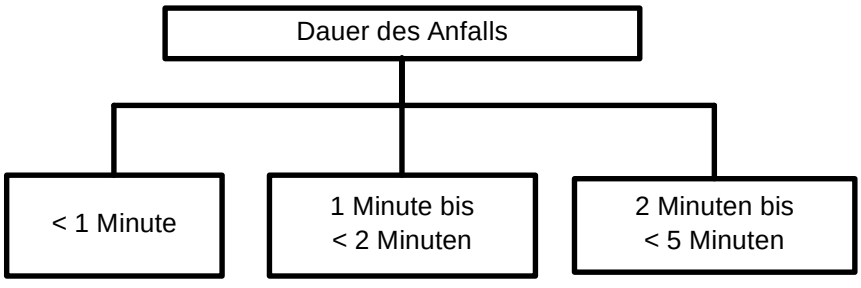


Abbildung 6: Klassifikation nach Dauer des Anfalls

Somit wird in den Klassifikationen auf die Art der Anfälle, auf die Ätiologie, auf die Epilepsie als wiederkehrende Krankheit, auf den Gelegenheitsanfall als spezielles Syndrom und auf die Dauer des Anfalls eingegangen.

2.3 Liquorproben

Die Lumbalpunktion der Patienten war nach einer Magnetresonanztomographie des Kopfes und einer Blutentnahme durchgeführt worden, um Kontraindikationen wie einen erhöhten intrakraniellen Druck oder eine erhöhte Blutungsgefahr auszuschließen. Beim sitzenden und vornübergebeugten Patienten wird zunächst unter sterilen Bedingungen eine Führungskanüle (Introducer 1,20x30 mm, PAJUNK GmbH Medizintechnologie, Geisingen) zwischen dem vierten und fünften Processus spinosus eingeführt und anschließend mittels einer atraumatischen Punktionsnadel (Sprotte Standard Needle 20 Gauge, PAJUNK GmbH Medizintechnologie, Geisingen) der Duralsack punktiert. Da das Rückenmark im ersten Lendenwirbel endet, besteht keine Gefahr, das Rückenmark zu verletzen.

Die Bestimmung der Zellzahl, des Laktats und des Albuminquotienten erfolgte anschließend über das neurochemische Labor der Neurologischen Universitätsklinik Ulm.

Die Zellzahl wurde innerhalb von zwei Stunden nach Lumbalpunktion im Nativliquor mikroskopisch mittels der Fuchs-Rosenthal-Zählkammer bestimmt. Anschließend wurde das Laktat mittels enzymatischem, optischem Test gemessen. Die Bestimmung des Albuminquotienten erfolgte nephelometrisch.

Die Messungen erfolgten in den ersten drei Stunden nach Entnahme des Liquors.

Bei einem Patienten mit symptomatischem komplex-fokalem Anfall lag keine Laktatbestimmung vor, und bei drei Patienten waren keine Liquorproben für die Bestimmung des Tau-Proteins mehr vorhanden, so dass diese Parameter nicht in die Auswertung mit einfließen konnten. Zwei Patienten ohne Liquorproben litten unter symptomatischen komplex-fokalen Anfällen und ein Patient unter einem Status Epilepticus convulsivus.

Die Bestimmung des Tau-Proteins ist im Gegensatz zu Zellzahl, Albuminquotient und Laktat-Wert nicht Bestandteil der standardmäßigen Liquordiagnostik. Das Tau-Protein wurde deshalb für die vorliegende Arbeit aus den gefrorenen Liquorproben nachträglich gemessen.

2.4 Messung des Tau-Proteins

2.4.1 Vorbereitung

Nach der Bestimmung des Laktats, der Zellzahl und des Albuminquotienten war der restliche Liquor in Eppendorfröhrchen (Eppendorfröhrchen, Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Wesseling) alliquotiert und bei –80° Celsius eingefroren worden. Es standen deshalb tiefgefrorene Liquorproben zur nachträglichen Messung des Tau-Proteins zur Verfügung.

Unmittelbar vor der Messung des Tau-Proteins wurde jeweils ein Eppendorfröhrchen pro Patient in einem Wasserbad aufgetaut und für circa fünf Sekunden durchgerüttelt (Vortexer M52 Minishaker, IKA Works Inc. Wilmington USA). Anschließend standen die Proben für die Messung bereit.

Das Tau-Protein wurde mittels dem INNOTEST hTAU Ag-Kit der Firma INNOGENETICS, Gent, Belgien gemessen. Das Testprinzip besteht aus einem soliden phase enzyme-linked Immunoassay (ELISA) für die quantitative Bestimmung des Tau-Proteins im Liquor. Ursprünglich ist es zur Früh-Diagnostik von Alzheimerpatienten oder anderen spezifischen klinischen Syndromen herausgegeben worden [31].

Die verwendeten Reagenzien und die Mikrotiterplatte mit der soliden Phase wurden bei einer Temperatur von 5° Celsius gelagert. 30 Minuten vor Benutzung wurden sie mit einem Wasserbad auf Raumtemperatur gebracht.

2.4.2 Reagenzien

Sample Diluent	Phosphatpuffer mit stabilisierenden Proteinen, 0,05% Proclin 300 als Konservierungsmittel
Conjugate 1	2 monoklonale, biotin-markierte anti-hTau Antikörper (HT7, BT2), Phosphatpuffer mit stabilisierenden Proteinen, 0,03% Proclin 300 als Konservierungsmittel
Conjugate Diluent	Phosphatpuffer mit stabilisierenden Proteinen, 0,03% Proclin 300 als Konservierungsmittel
Conjugate working solution 1	Conjugate 1 und Conjugate Diluent im Verhältnis 1:99

Waschlösung	Phosphatpuffer 0,15% Proclin 300
Conjugate 2	Peroxidase-markiertes Streptavidin 0,03% Proclin 300 als Konservierungsmittel
Conjugate working solution 2	Conjugate 2 und Conjugate Diluent im Verhältnis 1:99
Substrat	Tetramethylbenzidin (TMB) in Dimethyl-Sulfoxid gelöst
Substratpuffer	Phosphatcitratpuffer 0,02% Hydrogenperoxid
Substrat working solution	Substrat und Substratpuffer im Verhältnis 1:99
Stop Lösung	0,9 N Schwefelsäure

2.4.3 Erstellen des Standards

Um später die gemessenen Werte eichen zu können, wurde bei jeder Messung eine Standardkurve erstellt. Die Referenzsubstanz bestand aus gefriergetrocknetem rekombinantem humanem Tau-Protein, welches in 500 µl Sample Diluent gelöst wurde. (Standard A) (Pipetten: Eppendorf Reference, Eppendorf AG, Hamburg, Pipettenspitzen: ep T.I.P.S., EppendorfAG, Hamburg). Die Verdünnungsreihe entstand durch das Hinzugeben von 200 µl des vorherigen Standards zu 200 µl Sample Diluent, so dass die Standards folgende Konzentrationen enthielten:

Standard A: 1200 pg/ml

Standard B: 600 pg/ml

Standard C: 300 pg/ml

Standard D:150 pg/ml

Standard E: 75 pg/ml

Standard F: Sample Diluent

2.4.4 Assay-Prozedur

Das Tau-Protein wurde auf Tau-Protein-bindenden monoklonalen Antikörper AT120 beschichteten Mikroplatten gemessen. Pro Teststreifen der Mikrotiterplatte wurden acht Patientenliquores gleichzeitig gemessen. Zum Erstellen der Standardkurve wurde der erste Teststreifen benutzt.

1. Im ersten Schritt wurden in jede Vertiefung der Mikrotiterplatte 75 µl der Conjugate working solution 1 pipettiert. Anschließend wurden 25 µl Patientenliquor, bzw. 25 µl Standard dazugegeben.
   Die Mikrotiterplatte wurde mit Klebefolie verschlossen und für ca. 14-16 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert.
   Die lange Inkubationszeit wurde sowohl zur Bindung des Tau-Proteins an den Antikörper AT120 der Mikrotiterplatten als auch zur Bindung der Antikörper HT7 und BT2 der Conjugate working solution an das Tau-Protein benötigt.
2. Im Anschluss fand eine manuelle Waschprozedur statt. Die Waschlösung wurde zuerst 25fach mit destilliertem Wasser (Ecotainer Aqua B. Braun, Braun, Melsungen) verdünnt und anschließend mit jeweils 400 µl in jede Vertiefung gegeben. Danach wurde die Mikrotiterplatte abgeklopft, sodass nur die bindenden Substanzen in den Vertiefungen blieben. Die Waschprozedur bestand aus vier Zyklen.
3. Im nächsten Schritt wurden 100 µl der Konjugat working solution 2 in jede Vertiefung pipettiert, die Mikrotiterplatte mit Folie abgeklebt und 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert, so dass das Streptavidin an die Antikörper binden konnte.
4. Im Anschluss erfolgte ein weiterer manueller Waschvorgang mit vier Zyklen.
5. Nun wurde 100 µl Substrat working solution in jede Vertiefung pipettiert, die Platte mit Folie abgeklebt und im Dunkeln und bei Raumtemperatur für 30 Minuten inkubiert. Das TMB des Substrats verändert das Streptavidin, so dass dieses eine blaue Farbe annimmt. Positive Proben verfärbten sich während der Inkubationszeit somit blau.
6. Um die Reaktion zu stoppen, werden am Ende der Inkubationszeit 100 µl einer Stop-Lösung hinzu pipettiert und die Extinktion sofort photometrisch bestimmt.

2.4.5 Messung der Extinktion

Die Messung der Extinktion der Mikrotiterplatte wurde mit dem Gerät Spectra Rainbow, Tecan® Trading AG, Zürich, Schweiz durchgeführt. Der Messfilter hatte eine Wellenlänge von 450 nm und der Referenzfilter eine Wellenlänge von 690 nm. Die Auswertung der Extinktionen erfolgte mit dem Programm Easyfit, SLT Labinstruments Deutschland GmbH, Crailsheim, das die Standardkurve erstellte und daraus die Konzentrationen der Proben errechnete.

2.4.6 Aussagekraft der Messung

Die Standardkurve des Tau-Proteins liegt in einem Bereich von 75 pg/ml bis 1200 pg/ml. Tau-Werte, die über die Standardkurve reichten, wurden mit Sample Diluent verdünnt, und das Testergebnis wurde durch den Verdünnungsquotienten geteilt. Somit konnten die erhöhten Tau-Werte auch ohne größere Standardkurve gemessen werden.

Die Variation des Tests wird vom Hersteller mit einem Intra-assay Variation Koeffizienten von 1,2 bis 5,9% angegeben. Die Inter-assay-Variation liegt in einem Bereich von 1,7 bis 6,0% [31].

Um die Inter-assay-Variation zu bestätigen, wurde jedes Mal eine Probe des vorherigen Tests mitgemessen.

2.5 Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm Sigma Stat Version 3.5 (Systat Software Inc. Point Richmond, USA). Berechnet wurden sowohl die Mediane, die 25% und 75% Perzentile wie auch die Signifikanz zwischen den Gruppen (p-Werte).

Bei einer Auswertung von mehreren Gruppen wurde der Kruskal-Wallis Analysis of Ranks Test mit einem Alpha von 0,05 angewendet. Wurden nur zwei Gruppen miteinander verglichen, kamen sowohl der Student's t-test (α=0,05) als auch der Mann-Whitney Rank Sum Test zur Anwendung. Im Unterschied zum Student's t-test wurde der Mann-Whitney Rank Sum Test bei nicht normalverteilten Daten angewendet. p-Werte, die kleiner als 0,05 waren, wurden als signifikant angesehen.

Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov Test mit einem p-Wert von 0,05 und einer Varianz von 0,05 erfasst.

Korrelationen zwischen den Gruppen wurden mit dem Pearsons Product Moment Korrelationstest erfasst. Damit konnten sowohl der Korrelationskoeffizient als auch der p-Wert berechnet werden [50].

3 Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden das Laktat, der Albuminquotient, die Zellzahl und das Tau-Protein bei Patienten mit Anfällen verglichen. Die Patientendaten wurden jeweils nach der Art der Anfälle, der Ätiologie der Anfälle, der Epilepsie als wiederkehrende Ereignisse, dem Gelegenheitsanfall als speziellem Syndrom und der Dauer des Anfalls analysiert.

Auf die Ergebnisse wird im Folgenden eingegangen.

3.1 Dauer zwischen Anfall und Lumbalpunktion

Die Dauer zwischen epileptischen Anfall und Lumbalpunktion hatte einen Mittelwert von 1,74 Tagen mit einer Standartabweichung von 2,63 Tagen. Das Maximum waren 14 Tage. Eine Korrelation zwischen der Dauer zwischen Anfall und Lumbalpunktion und der Zellzahl, dem Albuminquotienten, dem Laktat-Wert und dem Tau-Protein bestand nicht (Albuminquotient-Korrelationskoeffizient: 0,03, p-Wert: 0,6, Laktat-Wert-Korrelationskoeffizient: -0,254, p-Wert: $6{,}37 \times 10^{-6}$, Tau-Protein-Korrelationskoeffizient: 0,154, p-Wert: $6{,}94 \times 10^{-3}$).

3.2 Pathologische Werte

Die Auswirkungen eines epileptischen Anfalls erstrecken sich von typischen EEG-Veränderungen bis hin zu unspezifischen Veränderungen wie zum Beispiel einer CK-Erhöhung im Blut. Auch im Liquorbefund sind bis jetzt keine spezifischen Veränderungen beschrieben. Ob ein Anfall überhaupt pathologische Werte im Liquor hervorruft, wird in diesem Abschnitt untersucht.

Bei der Untersuchung auf pathologische Werte wurden Patienten mit psychogenen Anfällen nicht berücksichtigt, da diese Art von Anfällen nicht als epileptischer Anfall gilt. Auch die Patienten mit Status Epilepticus wurden nicht beachtet, da die Grunderkrankungen bei diesen Patienten den Liquorbefund zu sehr beeinflussen.

Die Referenzbereiche für normale Liquorwerte zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle 1: Referenzbereiche für Zellzahl, Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein

	Referenzbereich	Einheit
Zellzahl	<5	Zellen / µl
Albuminquotient	(Alter/15)+4	$x10^{-3}$
Laktat	0-15 J. : <1,9 16-50 J.: <2,2 > 50 J. <2,7	mmol/l
Tau-Protein	0-300	pg/ml

Die Auswertung ergibt eine Erhöhung des Laktat-Wertes in 13% der Fälle. Der Albuminquotient ist in 30% pathologisch über dem Alterswert erhöht und das Tau-Protein zeigt sogar in 37% der Fälle pathologische Werte mit über 300 pg/ml auf. Eine Pleozytose ist nur in 4% der Fälle zu sehen (siehe Abbildung 7).

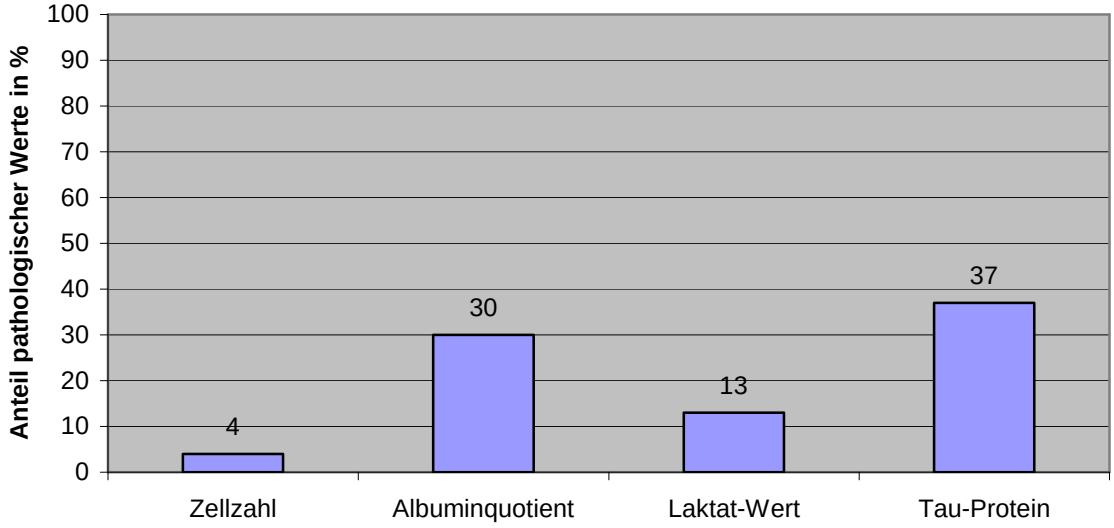


Abbildung 7: Der Anteil an pathologischen Werten für Zellzahl, Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein bei Patienten mit epileptischen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008)

Der Median des Laktat-Wertes beträgt 1,8 mmol/l und die Spannweite (Range) des Laktat-Wertes beträgt 4,7 mmol/l. Der Albuminquotient hat einen Median von 6,1 x 10^{-3} und eine Spannweite von 33 x 10^{-3}. Beim Tau-Protein wurde ein Median von 225 pg/ml und eine Spannweite von 2533 pg/ml gemessen. Der Median der Zellzahl beträgt 1/µl bei einer Spannweite von 24/µl (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Die Anzahl der pathologischen Werte in Prozent, der Median und die Spannweite bei epileptischen Anfällen bei Patienten mit einfach-fokalen, komplex-fokalen, primär-generalisierten und sekundär-generalisierten Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008) Ausgenommen sind Patienten mit Status epilepticus convulsivus und non-convulsivus.

	Laktat	Albuminquotient	Tau-Protein	Zellzahl
Pathologische Anzahl	13%	30%	37%	4%
Spannweite (Range)	4,7 mmol/l	33×10^{-3}	2533 pg/ml	24/µl
Median	1,8 mmol/l	$6{,}100 \times 10^{-3}$	225 pg/ml	1/µl

3.2.1 Reizpleozytose

Weil eine Reizpleozytose in einem Abstand von mehreren Stunden vom epileptischen Anfall auftreten kann, wurde die Korrelation zwischen Zellzahl und zeitlichem Abstand zwischen Anfall und Lumbalpunktion bei kryptogenen Anfällen bestimmt. Bei einem Korrelationskoeffizient von $-1{,}53 \times 10^{-2}$ und einem p-Wert von 0,861 waren keine Korrelationen feststellbar.

3.3 Art der Anfälle

Ein epileptischer Anfall läuft nicht immer gleich ab. Es gibt verschiedene Arten von Anfällen, die sich nicht nur durch die klinischen Symptome unterscheiden, sondern zum Beispiel auch im EEG. Es stellt sich hierbei die Frage, inwieweit sich die verschiedenen Anfallsarten durch die Liquorparameter unterscheiden.

In der vorliegenden Arbeit wurde zwischen einfach-fokalen Anfällen, komplex-fokalen Anfällen, primär generalisierten Anfällen, sekundär generalisierten Anfällen, Status epilepticus convulsivus und Status epilepticus non-convulsivus unterschieden. Als Kontrollgruppe wurden Patienten mit psychogenen Anfällen herangezogen.

3.3.1 Art der Anfälle: Zellzahl

Bei der Zellzahl sind mit einem p-Wert von 0,177 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen feststellbar. Die Mediane der einzelnen Gruppen liegen zwischen 0 Zellen/µl und 1 Zelle/µl. Das 25%-Perzentil beträgt in allen Gruppen 0 Zellen/µl und das 75%-Perzentil liegt bei 1 Zelle/µl bzw. 2 Zellen/µl (siehe Tabelle 3, Abbildung 8).

Tabelle 3: Die Zellzahl bei den verschiedenen Anfallsarten bei Patienten mit epilepitschen und psychogenen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Es ist kein Unterschied zwischen den Anfallsarten durch die Zellzahl feststellbar.

Art des Anfalls	Zellzahl Median Zellen/µl	Zellzahl 25%-Perzentil Zellen/µl	Zellzahl 75%-Perzentil Zellen/µl
Einfach fokal	1	0	1,75
Komplex fokal	1	0	2
Primär generalisiert	1	0	2
Sekundär generalisert	1	0	2
s.e. convulsivus	0,5	0	2
s.e. non-convulsivus	1	0	2
psychogen	0	0	1

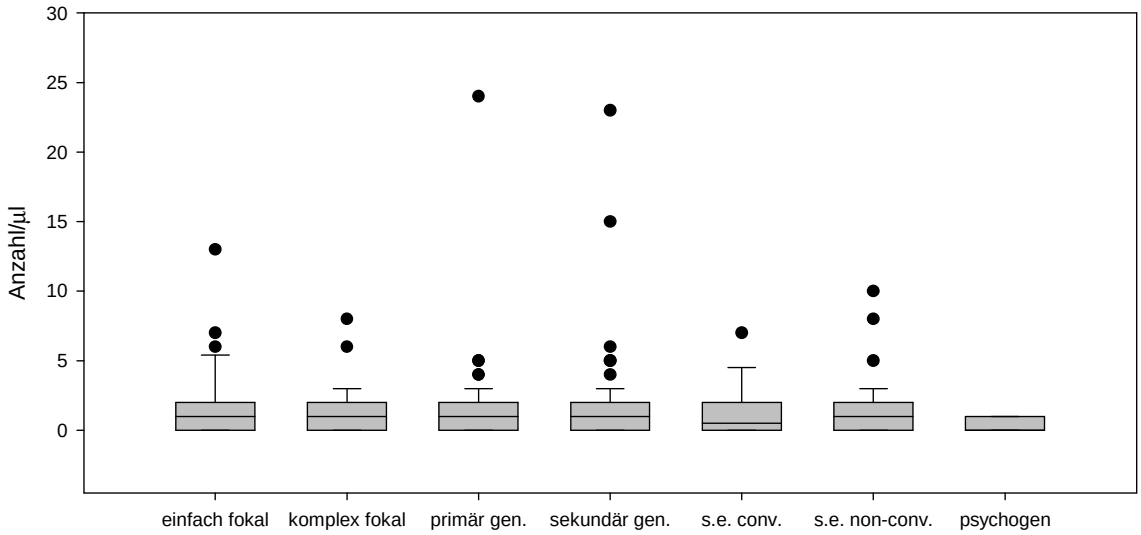


Abbildung 8: Die Zellzahl bei verschiedenen Anfallsarten bei Patienten mit epileptischen und psychogenen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Ein Unterschied zwischen den Anfallsarten ist nicht erkennbar.

3.3.2 Art der Anfälle: Albuminquotient

Der Albuminquotient wies mit einem p-Wert <0,001 signifikante Unterschiede in den Gruppen auf. Die höchsten Mediane waren beim Status epilepticus und komplex fokalen Anfällen

feststellbar. Die psychogenen Anfälle als Kontrollgruppe hatten die zweitniedrigsten Werte nach den einfach-fokalen Anfällen (siehe Tabelle 4, Abbildung 9).

Tabelle 4: Der Albuminquotient bei verschiedenen Anfallsarten bei Patienten mit epileptischen und psychogenen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Die einfach-fokalen und psychogenen Anfälle zeigen die niedrigsten Werte, der Status epilepticus die höchsten Werte.

	Albuminquotient Median x 10^{-3}	Albuminquotient 25%-Perzentil x 10^{-3}	Albuminquotient 75%-Perzentil x 10^{-3}
Einfach fokal	4,9	3,925	9,925
Komplex fokal	7,25	5,1	10,3
Primär generalisiert	5,9	4,175	7,525
Sekundär generalisert	5,9	4,575	8,125
s.e. convulsivus	6,5	4,5	10,1
s.e. non-convulsivus	8,5	6,25	11,2
psychogen	5,4	3,3	6,5

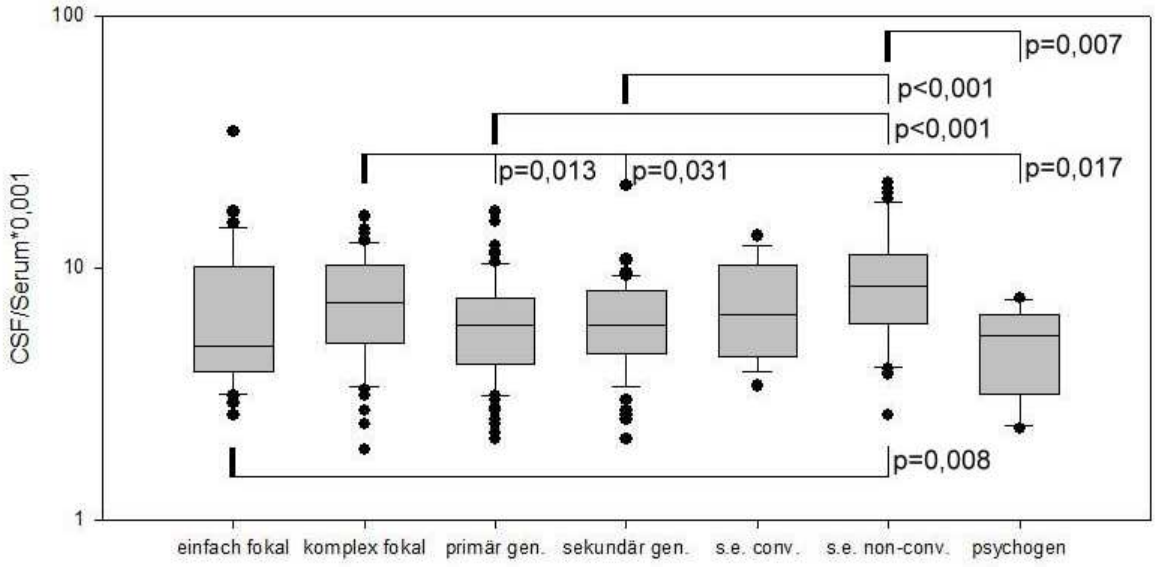


Abbildung 9: Logarithmische Darstellung des Albuminquotienten bei verschiedenen Anfallsarten bei Patienten mit epileptischen und psychogenen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Die einfach-fokalen und psychogenen Anfälle zeigen die niedrigsten Werte, der Status epilepticus die höchsten Werte.

Um die signifikanten Unterschiede der einzelnen Gruppen zu identifizieren, wurden die einzelnen p-Werte zwischen zwei Gruppen berechnet. Die einfach fokalen Anfälle unterscheiden sich signifikant vom Status epilepticus non-convulsivus (P=0,008). Die komplex-fokalen Anfälle weisen signifikante Unterschiede zwischen den primär-generalisierten Anfällen (P=0,013), den sekundär-generalisierten Anfällen (P=0,031) und den psychogenen Anfällen (P=0,017) auf. Die primär generalisierten Anfälle zeigen eine Signifikanz gegenüber dem Status epilepticus non-convulsivus (P>0,001). Die sekundär-generalsierten Anfälle zeigen signifikante Unterschiede gegenüber dem Status epilepticus non-convulsivus (P>0,001), und der Status epilepticus weist Signifkanzen gegenüber den psychogenen Anfällen auf (P=0,007).

3.3.3 Art der Anfälle: Laktat-Wert

Auch der Laktat-Wert weist mit einem p-Wert<0,001 signifikante Unterschiede zwischen den Arten der Anfälle auf. Dabei zeigen die Patienten mit psychogenen Anfällen die niedrigsten Werte, während die Patienten mit einem Status epilepticus höhere Werte als die restlichen Gruppen aufwiesen. Die weiteren Gruppen zeigen keine stärkeren Unterschiede (siehe Tabelle 5, Abbildung 10).

Tabelle 5: Der Laktat-Wert bei verschiedenen Anfallsarten bei Patienten mit epileptischen und psychogenen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Die einfach-fokalen und psychogenen Anfälle zeigen die niedrigsten Werte, der Status epilepticus die höchsten Werte.

Art des Anfalls	Laktat Median mmol/l	Laktat 25%-Perzentil mmol/l	Laktat 75%-Perzentil mmol/l
Einfach fokal	1,7	1,5	1,9
Komplex fokal	1,8	1,5	2,3
Primär generalisiert	1,9	1,6	2,2
Sekundär generalisert	1,8	1,5	2,1
s.e. convulsivus	2,25	1,8	2,7
s.e. non-convulsivus	2,15	1,8	2,7
psychogen	1,5	1,3	1,9

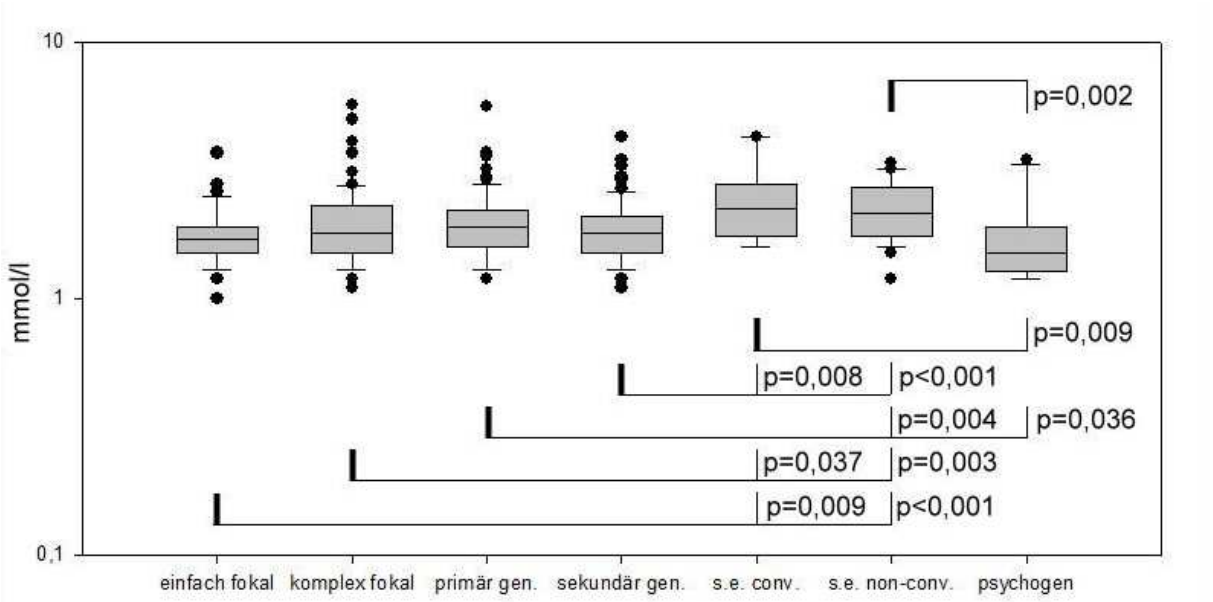


Abbildung 10: Logarithmische Darstellung des Laktat-Wertes bei verschiedenen Anfallsarten bei Patienten mit epileptischen und psychogenen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Die einfach-fokalen und psychogenen Anfälle zeigen die niedrigsten Werte, der Status epilepticus die höchsten Werte.

Um die Signifikanz der einzelnen Gruppen vergleichen zu können, wurden die p-Werte einzeln miteinander verglichen. Dabei zeigte der einfach-fokale Anfall signifikante Unterschiede

beim Status epilepticus convulsivus (P=0,009) und dem Status epilepticus non-convulsivus (P<0,001). Auch die komplex-fokalen Anfälle weisen Signifikanzen zum Status epilepticus convulsivus (P=0,037) und dem Status epilepticus non-convulsivus (P=0,003) auf. Die primär-generalisierten Anfälle zeigen signifikante Unterschiede zwischen dem Status epilepticus non-convulsivus (P=0,004) und den psychogenen Anfällen (P=0,036). Die sekundär-generalisierten Anfälle weisen Signifikanzen zum Status epilepticus convulsivus (P=0,008) und dem Status epilepticus non-convulsivus (P<0,001) auf. Weiterhin besteht eine Signifikanz zwischen dem Status epilepticus convulsivus und den psychogenen Anfällen (P=0,009), sowie zwischen dem Status epilepticus non-convulsivus und den psychogenen Anfällen (P=0,002).

3.3.4 Art der Anfälle: Tau-Protein

Auch das Tau-Protein weist signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf (P<0,001). Ebenso wie beim Albuminquotienten und Laktat-Wert sind die höchsten Werte beim Status epilepticus zu sehen. Mit über 300 pg/ml zeigen die Tau-Proteine beim Status epilepticus sogar pathologische Mediane. Den niedrigsten Median weisen die Patienten mit einfach-fokalen und psychogenen Anfällen auf (siehe Tabelle 6, Abbildung 11).

Tabelle 6: Das Tau-Protein bei verschiedenen Anfallsarten bei Patienten mit epileptischen und psychogenen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Die einfach-fokalen und psychogenen Anfälle zeigen die niedrigsten Werte, der Status epilepticus die höchsten Werte.

Art des Anfalls	Tau-Protein Median pg/ml	Tau-Protein 25%-Perzentile pg/ml	Tau-Protein 75%-Perzentile pg/ml
Einfach fokal	183	120	283
Komplex fokal	272	181	389
Primär generalisiert	213	158	310
Sekundär generalisiert	224	136	323
s.e. convulsivus	319	230	429
s.e. non-convulsivus	317	222	474
psychogen	139	99	182

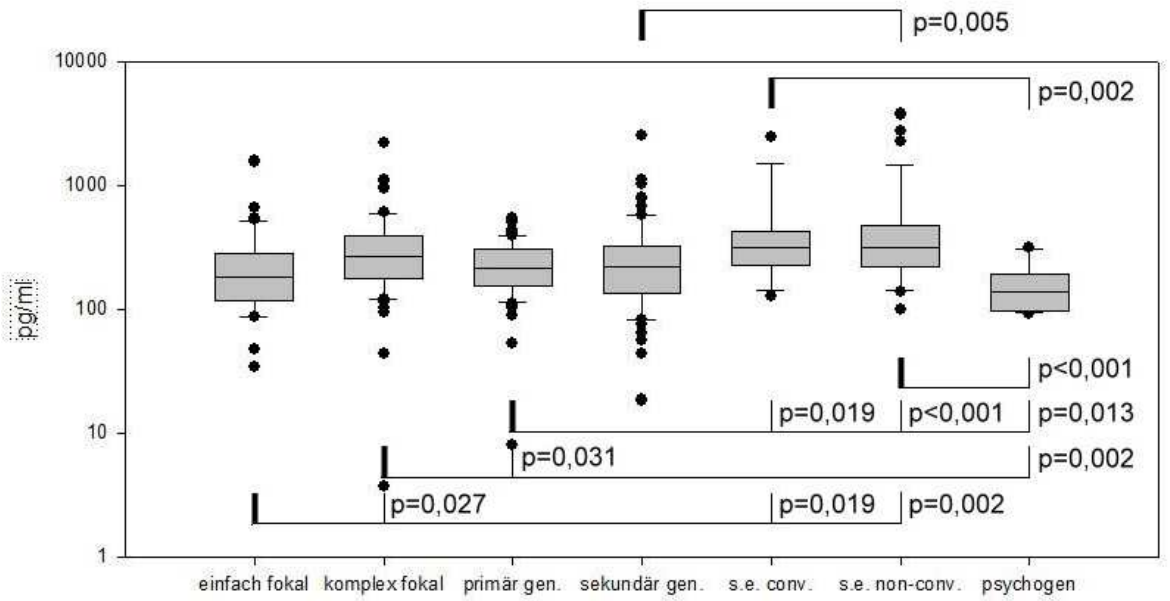


Abbildung 11: Logarithmische Abbildung des Tau-Proteins bei verschiedenen Anfallsarten bei Patienten mit epileptischen und psychogenen Anfällen (Universitätsklikum Ulm 1999-2008). Die einfach-fokalen und psychogenen Anfälle zeigen die niedrigsten Werte, der Status epilepticus die höchsten Werte.

Im Vergleich der einzelnen p-Werte zeigen die einfach-fokalen Anfälle Signifikanzen zu den komplex-fokalen Anfällen (P=0,027), dem Status epilepticus convulsivus (P=0,019) und dem Status epilepticus non-convulsivus (P=0,002). Die komplex-fokalen Anfälle zeigen signifikante Unterschiede zu den primär-generalisierten Anfällen (P=0,031) und zu den psychogenen Anfällen (P=0,002). Die primär-generalisierten Anfälle weisen Signifikanzen zum Status epilepticus convulsivus (P=0,019), zum Status epilepticus non-convulsivus (P<0,001) und zu den psychogenen Anfällen (P=0,013). Weiterhin bestehen Signifikanzen zwischen dem Status epilepticus non-convulsivus und den psychogenen Anfällen (P<0,001), sowie zwischen dem Status epilepticus convulsivus und den psychogenen Anfällen (P=0,002) und zwischen den sekundär-generalisierten Anfällen und dem Status epilepticus non-convulsivus (P=0,005).

3.3.5 Art der Anfälle: Korrelationen

Zur Berechnung der Korrelationen wurde der Pearsons Product Moment Korrelationstest angewandt. Die Korrelationen wurden für jede Art des Anfalls einzeln berechnet.

Die einfach-fokalen Anfälle weisen eine Korrelation zwischen dem Albuminquotienten und dem Laktat-Wert mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,710 und einem p-Wert von 7,74 x 10^{-6} auf. Dieser Wert entsteht allerdings durch einen Ausreißer. Der Patient mit der hohen Korrelation leidet unter einer kryptogenen Epilepsie mit häufigen Anfällen trotz medikamentöser Therapie mit Lamotrigin (Lamictal®). Ohne diesen Patienten ergibt sich ein Korrelati-

onskoeffizient von 0,382 und ein p-Wert von 0,0371 und somit keine Korrelation. Die restlichen Korrelationskoeffizienten der einfach-fokalen Anfälle liegen zwischen -0,182 und 0,307 und die p-Werte in einem Bereich von 0,0935 und 0,725. Es sind keine Korrelationen zwischen den Liquorparamtern bei den einfach-fokalen Anfällen feststellbar.

Auch bei den komplex-fokalen Anfällen, den primär-generalisierten Anfällen, den sekundär generalisierten Anfällen und dem Status epilepticus convulsivus und non-convulsivus können keine Korrelationen festgestellt werden. Die Korrelationskoeffizienten liegen in einem Bereich von –0,249 und 0,417 und die p-Werte in einem Bereich von $2{,}59 \times 10^{-4}$ und 0,986.

Bei den psychogenen Anfällen, die als Kontrollgruppe dienen, zeigt sich ein Korrelationskoeffizient zwischen Albuminquotient und Laktat von 0,587 und ein p-Wert von 0,0746. Die restlichen Liquorparamter weisen Korrelationskoeffizienten von -0,417 bis –0,0976 auf und p-Werte von 0,231 bis 0,812.

3.4 Ätiologie der Anfälle

Um der Fragestellung nachzugehen, welche Beeinflussung die Ätiologie der Anfälle auf die Liquorparameter hat, werden die Anfälle in kryptogene und symptomatische Anfälle unterteilt. Dabei werden Patienten mit Status-Epilepticus nicht berücksichtigt, da bis auf eine Ausnahme nur symptomatische Anfälle vorlagen. Auch die psychogenen Anfälle werden nicht berücksichtigt, da diese einen anderen Pathomechanismus als epileptische Anfälle haben und somit nicht als solche zu klassifizieren sind.

3.4.1 Ätiologie der Anfälle: Anzahl der pathologischen Werte

Zellzahl, Albuminquotient und Laktat-Wert wurden auf Unterschiede in der Anzahl der pathologischen Werte zwischen kryptogenen und symptomatischen Anfällen untersucht. Es zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede in Zellzahl, Albuminquotient und Laktat-Wert zwischen den kryptogenen Anfällen und den symptomatischen Anfällen. Das Tau-Protein weist mit 34% pathologischer Fälle bei kryptogenen Anfällen und 39% pathologischer Fälle bei symptomatischen Anfällen Unterschiede zwischen den Gruppen auf (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl der pathologischen Werte in Prozent bei Patienten mit kryptogenen und symptomatischen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Zellzahl, Albuminquotient und Laktat-Wert weisen keine wesentlichen Unterschiede auf, während das Tau-Protein einen Unterschied von 5% zeigt.

	Zellzahl	Albuminquotient	Laktat	Tau-Protein
Pathologische Anzahl in % bei kryptogenen Anfällen	3%	30%	14%	34%
Pathologische Anzahl in % bei symptomatischen Anfällen	4%	30%	12%	39%

3.4.2 Ätiologie der Anfälle: Zellzahl

Der Median zeigt in der Zellzahl keine Unterschiede zwischen den kryptogen fokalen, generalisierten und symptomatisch fokalen und generalisierten Anfällen. Auch das 25%-Perzentil und das 75%-Perzentil weisen keine wesentlichen Unterschiede auf. Der p-Wert beträgt 0,801 (siehe Tabelle 8, Abbildung 12).

Tabelle 8: Die Zellzahl bei Patienten mit kryptogen fokalen und generalisierten und symptomatisch fokalen und generalisierten Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Wesentliche Unterschiede sind nicht feststellbar.

	Zellzahl Median Zellen/µl	Zellzahl 25%-Perzentil Zellen/µl	Zellzahl 75%-Perzentil Zellen/µl
kryptogen fokal	1	0	2
kryptogen generalisiert	1	0	2
symptomatisch fokal	1	0	1
symptomatisch generalisiert	1	0	2

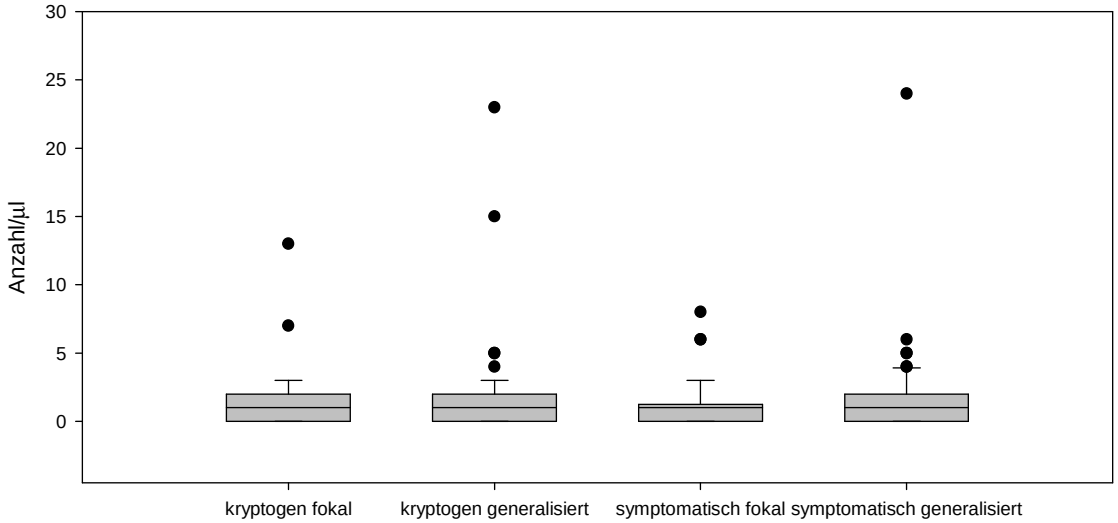


Abbildung 12: Die Zellzahl bei Patienten mit kryptogen fokalen und generalisierten und symptomatisch fokalen und generalisierten Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Wesentliche Unterschiede sind nicht feststellbar.

3.4.3 Ätiologie der Anfälle: Albuminquotient

Die kryptogenen Anfälle zeigen beim Albuminquotienten niedrigere Werte als die symptomatischen Anfälle. Der Albuminquotient der fokalen Anfälle ist sowohl bei den kryptogenen als auch bei den symptomatischen Anfällen höher als bei den generalisierten Anfällen. Mit einem p-Wert von 0,205 kann allerdings keine Signifikanz festgestellt werden (siehe Tabelle 9, Abbildung 13).

Tabelle 9: Der Albuminquotient bei Patienten mit kryptogen fokalen und generalisierten und symptomatisch fokalen und generalisierten Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Die kryptogenen Anfälle weisen niedrigere Werte als die symptomatischen Anfälle auf, und die fokalen Anfälle weisen niedrigere Werte als die generalisierten Anfälle auf.

	Albuminquotient Median $x\ 10^{-3}$	Albuminquotient 25%-Perzentil $x\ 10^{-3}$	Albuminquotient 75%-Perzentil $x\ 10^{-3}$
kryptogen fokal	6,1	4	9,575
kryptogen generalisiert	5,7	4,2	7,6
symptomatisch fokal	6,9	4,5	10,4
symptomatisch generalisiert	6,5	4,5	8,1

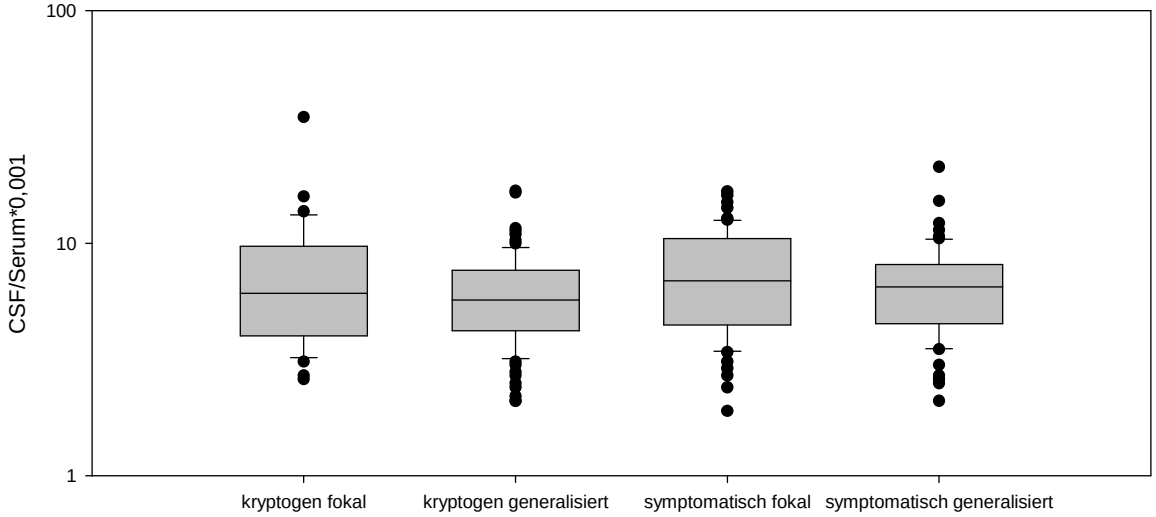


Abbildung 13: Logarithmische Darstellung des Albuminquotienten. Der Albuminquotient bei Patienten mit kryptogen fokalen und generalisierten und symptomatisch fokalen und generalisierten Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Die kryptogenen Anfälle weisen niedrigere Werte als die symptomatischen Anfälle auf und die fokalen Anfälle weisen niedrigere Werte als die generalisierten Anfälle auf.

3.4.4 Ätiologie der Anfälle: Laktat-Wert

Das Laktat zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den kryptogen fokalen und generalisierten Anfällen und den symptomatisch fokalen und generalisierten Anfällen auf (P=0,906). Die Mediane sind mit 1,8 mmol/l in allen Gruppen identisch. Das 25%-Perzentil zeigt nur leichte Schwankungen von 0,025 mmol/l zwischen den Gruppen. Das 75%-Perzentil liegt zwischen 1,975 mmol/l und 2,225 mmol/l. Damit ist kein Unterschied feststellbar (siehe Tabelle 10, Abbildung 14).

Tabelle 10: Der Laktat-Wert bei Patienten mit kryptogen fokalen und generalisierten und symptomatisch fokalen und generalisierten Anfällen(Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Wesentliche Unterschiede sind nicht feststellbar.

	Laktat Median mmol/l	Laktat 25%-Perzentil mmol/l	Laktat 75%-Perzentil mmol/l
kryptogen fokal	1,8	1,525	1,975
kryptogen generalisiert	1,8	1,5	2,2
symptomatisch fokal	1,8	1,5	2,225
symptomatisch generalisiert	1,8	1,5	2,1

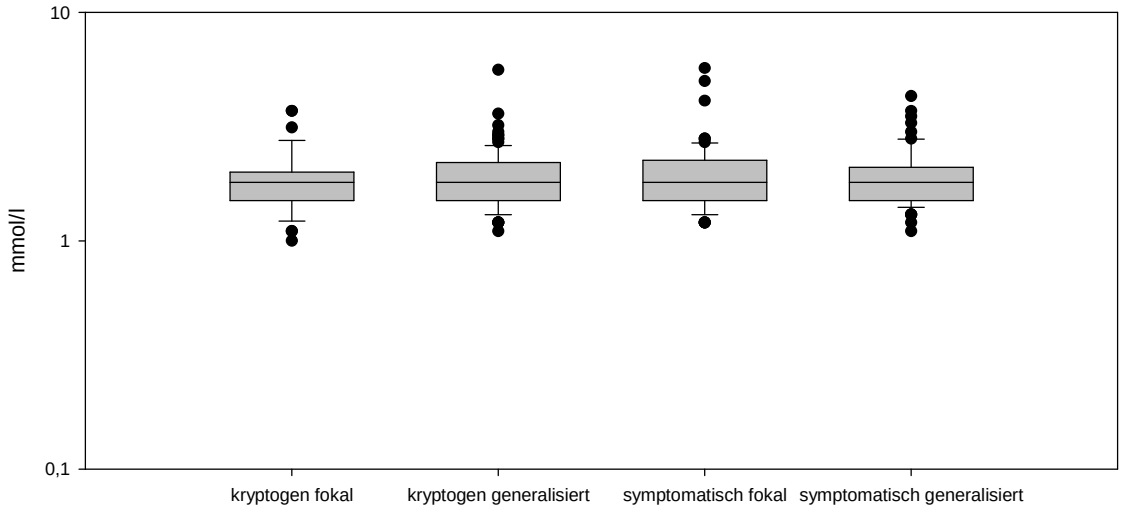


Abbildung 14: Logarithmische Darstellung des Laktat-Wertes. Der Laktat-Wert bei Patienten mit kryptogen fokalen und generalisierten und symptomatisch fokalen und generalisierten Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Wesentliche Unterschiede sind nicht feststellbar.

3.4.5 Ätiologie der Anfälle: Tau-Protein

Das Tau-Protein zeigt höhere Werte bei Patienten mit symptomatisch fokalen oder generalisierten Anfällen als in den Gruppen mit kryptogen fokalen oder generalisierten Anfällen. In der kryptogenen Gruppe ist bei fokalen Anfällen das Tau-Protein niedriger als bei generalisierten Anfällen. In der symptomatischen Gruppe ist es umgekehrt. Die fokalen Anfälle weisen hier höhere Werte auf als die generalisierten Anfälle. Der allgemeine p-Wert beträgt 0,011 und zeigt somit eine Signifikanz (siehe Tabelle 11, Abbildung 15).

Tabelle 11: Das Tau-Protein bei Patienten mit kryptogen fokalen und generalisierten und symptomatisch fokalen und generalisierten Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Die kryptogenen Anfälle weisen niedrigere Werte als die symptomatischen Anfälle auf. Die kryptogen fokalen Anfälle zeigen niedrigere Werte als die kryptogen generalisierten Anfälle. Die symptomatisch fokalen Anfälle zeigen höhere Werte als die symptomatisch generalisierten Anfälle.

	Tau-Protein Median pg/ml	Tau-Protein 25%-Perzentil pg/ml	Tau-Protein 75%-Perzentil pg/ml
kryptogen fokal	173	122	338
kryptogen generalisiert	201	137	311
symptomatisch fokal	282	187	383
symptomatisch generalisiert	232	170	389

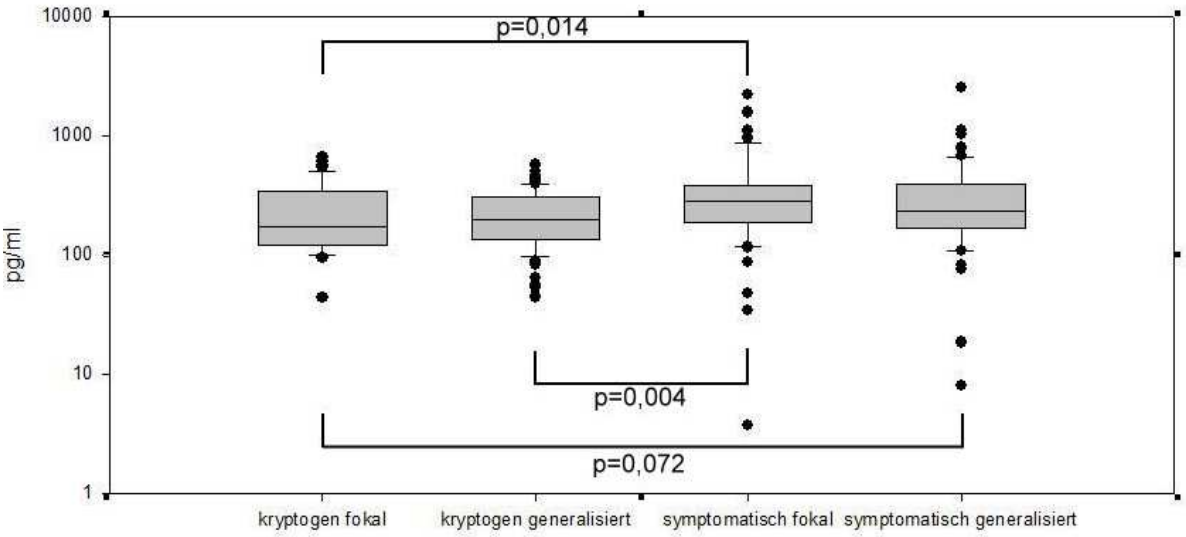


Abbildung 15: Logarithmische Abbildung des Tau-Proteins. Das Tau-Protein bei Patienten mit kryptogen fokalen und generalisierten und symptomatisch fokalen und generalisierten Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Die kryptogenen Anfälle weisen niedrigere Werte als die symptomatischen Anfälle auf. Die kryptogen fokalen Anfälle zeigen niedrigere Werte als die kryptogen generalisierten Anfälle. Die symptomatisch fokalen Anfälle zeigen höhere Werte als die symptomatisch generalisierten Anfälle.

Im Vergleich der einzelnen p-Werte zeigt sich eine Signifikanz zwischen kryptogen generalisierten Anfällen und symptomatisch fokalen Anfällen (P=0,004). Auch die kryptogen fokale Anfällen weisen signifikante Unterschiede zu den symptomatisch fokalen Anfällen (P=0,014) und den symptomatisch generalisierten Anfällen (P=0,072) auf.

3.4.6 Ätiologie der Anfälle: Korrelationen

Mögliche Korrelationen der Liquorparameter wurden für die kryptogen fokalen, kryptogen generalisierten, symptomatisch fokalen und symptomatisch generalisierten Anfälle getrennt bestimmt.

Die kryptogen fokalen Anfälle weisen einen Korrelationskoeffizienten von 0,531 und ein p-Wert von 0,00103 zwischen Albuminquotient und Laktat-Wert auf. Diese Zahlen können durch einen einzelnen Patienten als Ausreißer erklärt werden. (Siehe auch Kapitel 3.2.5 Anfallsart: Korrelationen). Ohne diesen Patienten ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,215 und ein p-Wert von 0,223.

Die symptomatisch generalisierten Anfälle zeigen einen Korrelationskoeffizienten zwischen Albuminquotient und Laktat von 0,519 und einen p-Wert von 2,12 $x10^{-5.}$ Weitere auffällige Werte bestehen bei den symptomatisch generalisierten Anfällen nicht.

Die weiteren Korrelationswerte der kryptogen fokalen Anfälle weisen Werte zwischen –0,326 und 0,0289 auf. Die p-Werte liegen zwischen 0,0560 und 0,876. Es können somit keine Korrelationen festgestellt werden.

Sowohl die kryptogen generalisierten Anfälle als auch die symptomatisch fokalen Anfälle zeigen keine Korrelationen. (Korrelationskoeffizienten: -0,110 bis 0,271, p-Wert: 0,00706 bis 0,886)

3.5 Art der Epilepsie

Um der Fragestellung nachzugehen, ob epilepsiekranke Patienten von Patienten mit Gelegenheitsanfall und psychogenen Anfällen durch Liquorparameter zu unterscheiden sind, wurden Patienten mit fokaler Epilepsie, generalisierter Epilepsie, Gelegenheitsanfällen und psychogenen Anfällen verglichen.

3.5.1 Art der Epilepsie: Zellzahl

Die Zellzahl weist bei den psychogenen Anfällen mit 0 Zellen/µl die niedrigsten Werte auf. Patienten mit fokaler Epilepsie und einem Gelegenheitsanfall haben mit 1 Zelle/µl die gleichen Mediane. Die höchsten Werte zeigen Patienten mit generalisierter Epilepsie mit einem Median von 1,5 Zellen/µl. Pathologische Mediane bestehen nicht. Mit einem p-Wert von 0,025 waren die Ergebnisse schwach signifikant (siehe Tabelle 12, Abbildung 16).

Tabelle 12: Die Zellzahl bei Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie und bei Patienten mit Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Wesentliche Unterschiede sind nicht feststellbar.

	Zellzahl Median Zellen/µl	Zellzahl 25%-Perzentil Zellen/µl	Zellzahl 75%-Perzentil Zellen/µl
Epilepsie fokal	1	0	2
Epilepsie generalisiert	1,5	0	3
Gelegenheitsanfall	1	0	2
psychogen	0	0	1

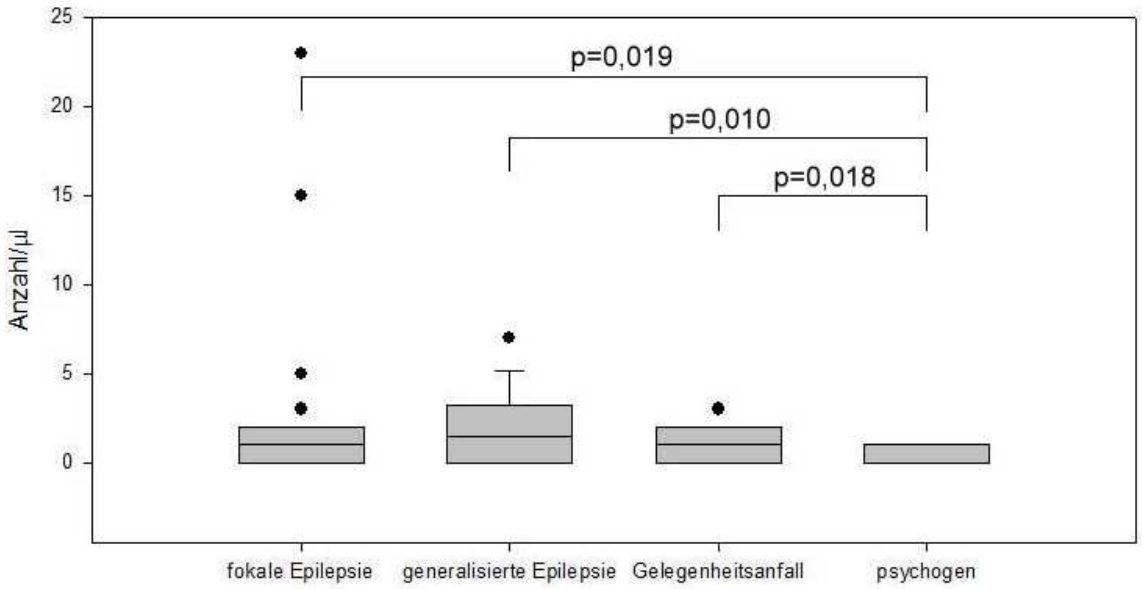


Abbildung 16: Die Zellzahl bei Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie und bei Patienten mit Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Wesentliche Unterschiede sind nicht feststellbar.

Patienten mit fokaler Epilepsie zeigen Signifikanzen zu den psychogenen Anfällen (P=0,019). Patienten mit generalisierter Epilepsie weisen Signifikanzen zu psychogenen Anfällen auf (P=0,010) und Patienten mit Gelegenheitsanfall zeigen eine Signifikanz zu Patienten mit psychogenen Anfällen (P=0,018). Weitere Signifikanzen bestehen nicht.

3.5.2 Art der Epilepsie: Albuminquotient

Der Albuminquotient zeigt bei Patienten mit psychogenen Anfällen den geringsten Median. Epilepsiekranke mit generalisierten Anfällen weisen den höchsten Median mit 6,45 x 10^{-3} auf. Da der p-Wert 0,421 beträgt, sind die Unterschiede der Gruppen allerdings nicht signifikant (siehe Tabelle 13, Abbildung 17).

Tabelle 13: Der Albuminquotient bei Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie und bei Patienten mit Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Die psychogenen Anfälle zeigen die geringsten Werte und Patienten mit Epilepsie die höchsten Werte. Eine Signifikanz besteht allerdings nicht.

	Albuminquotient Median x 10^{-3}	Albuminquotient 25%-Perzentil x 10^{-3}	Albuminquotient 75%-Perzentil x 10^{-3}
Epilepsie fokal	5,9	4,275	8,975
Epilepsie generalisiert	6,45	4,4	7,5
Gelegenheitsanfall	5,7	4,125	7,475
psychogen	5,4	3,3	6,5

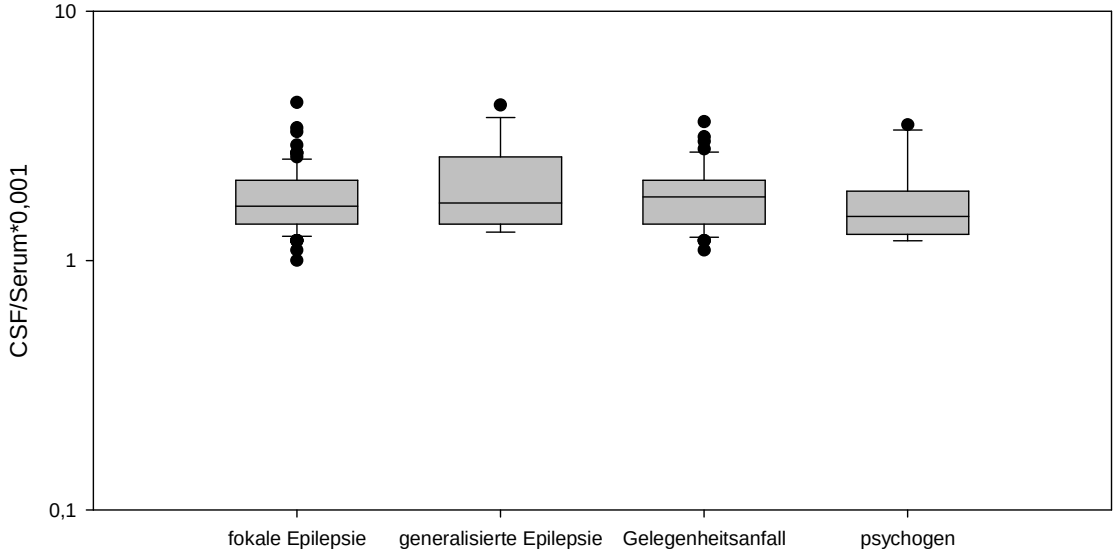


Abbildung 17: Logarithmische Darstellung des Albuminquotienten. Der Albuminquotient bei Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie und bei Patienten mit Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Die psychogenen Anfälle zeigen die geringsten Werte und Patienten mit Epilepsie die höchsten Werte. Eine Signifikanz besteht allerdings nicht.

3.5.3 Art der Epilepsie: Laktat-Wert

Auch der Laktatwert zeigt mit einem p-Wert von 0,425 keine signifikanten Auffälligkeiten. Die Mediane liegen in einem Bereich von 1,5 mmol/l bis 1,65 mmol/l und zeigen somit keine großen Unterschiede (siehe Tabelle 14, Abbildung 18).

Tabelle 14: Der Laktat-Wert bei Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie und bei Patienten mit Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall(Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Wesentliche Unterschiede sind nicht feststellbar.

	Laktat Median	Laktat 25%-Perzentil	Laktat 75%-Perzentil
Epilepsie fokal	1,65	1,4	2,1
Epilepsie generalisiert	1,7	1,4	2,5
Gelegenheitsanfall	1,8	1,4	2,1
psychogen	1,5	1,3	1,9

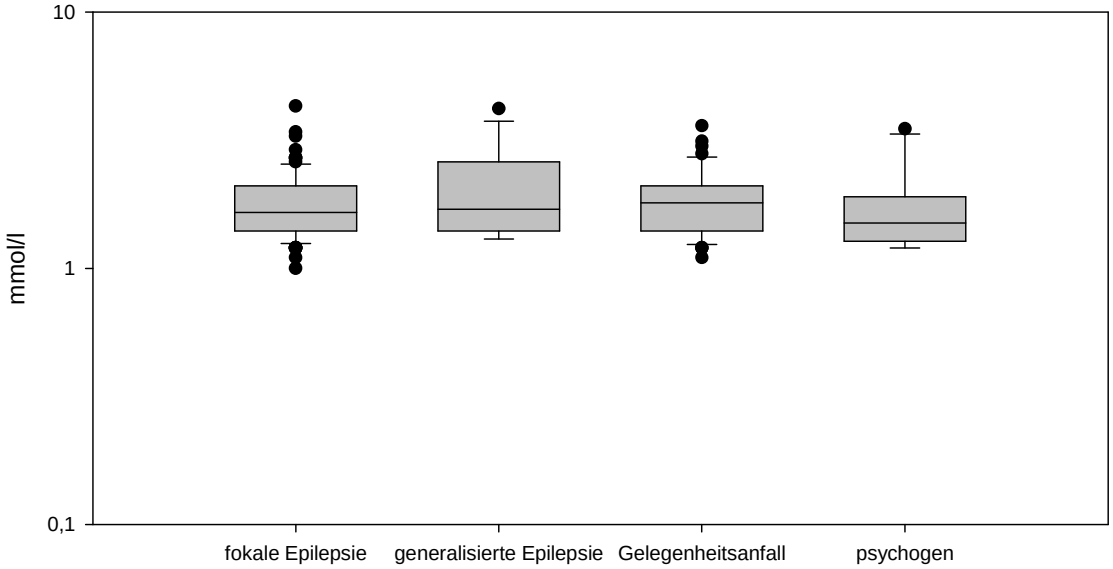


Abbildung 18: Logarithmische Darstellung des Laktat-Wertes. Der Laktat-Wert bei Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie und bei Patienten mit Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Wesentliche Unterschiede sind nicht feststellbar.

3.5.4 Art der Epilepsie: Tau-Protein

Das Tau-Protein weist bei Patienten mit psychogenen Anfällen die niedrigsten Werte auf. Epilepsiekranke Patienten haben niedrigere Werte als der Gelegenheitsanfall. Die Mediane des Tau-Proteins liegen in jeder Gruppe im Normbereich. Allerdings betragen die Tau-Werte bei Patienten mit Gelegenheitsanfällen und fokalen Epilepsien im 75%-Perzentil über 300 pg/ml und sind somit im pathologischen Bereich. Der p-Wert beträgt 0,041. Die Ergebnisse sind somit signifikant (siehe Tabelle 15 und Abbildung 19).

Tabelle 15: Das Tau-Protein bei Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie und bei Patienten mit Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Psychogene Anfälle weisen die niedrigsten Werte und Patienten mit Epilepsie die höchsten Werte auf.

	Tau-Protein Median pg/ml	Tau-Protein 25%-Perzentil pg/ml	Tau-Protein 75%-Perzentil pg/ml
Epilepsie fokal	229	139	366
Epilepsie generalisiert	205	136	294
Gelegenheitsanfall	249	161	334
psychogen	130	98	179

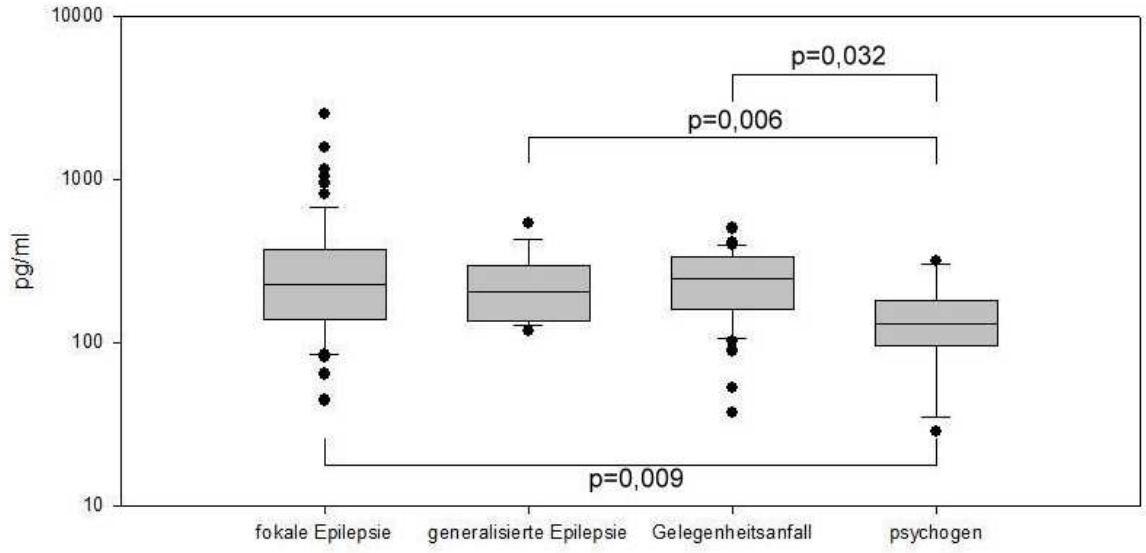


Abbildung 19: Logarithmische Darstellung des Tau-Proteins. Das Tau-Protein bei Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie und bei Patienten mit Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Psychogene Anfälle weisen die niedrigsten Werte und Patienten mit Epilepsie die höchsten Werte auf.

Um die signifikanten Gruppen zu identifizieren, wurden die p-Werte zwischen zwei Gruppen berechnet. Die psychogenen Anfälle sind gegenüber den anderen Gruppen signifikant. Die p-Werte betragen bei fokalen Epilepsien 0,009 bei generalisierten Epilepsien 0,032 und bei Gelegenheitsanfällen 0,006. Weitere signifikante Unterschiede bestehen nicht.

3.5.5 Art der Epilepsie: Korrelationen

Die Korrelationen werden für jede Gruppe einzeln beschrieben. Der Korrelationskoeffizient der Patienten mit fokaler Epilepsie beträgt zwischen Albuminquotient und Laktat-Wert 0,557 und der p-Wert $3{,}76 \times 10^{-8}$. Diese Werte sind auf einen einzelnen Patienten zurückzuführen,

der schon früher beschrieben wurde (Siehe auch Kapitel 3.2.5 Anfallsart: Korrelationen). Ohne diesen Patienten bestehen mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,445 und einem p-Wert von $2{,}54 \times 10^{-5}$ keine Auffälligkeiten in der Korrelation. Die restlichen Korrelationskoeffizienten bei Patienten mit fokaler Epilepsie haben Werte zwischen -0,0692 und 0,198 und die p-Werte liegen zwischen 0,0696 und 0,973.

Sowohl bei Patienten mit generalisierter Epilepsie als auch bei Patienten mit Gelegenheitsanfällen waren keine Korrelationen feststellbar (Korrelationskoeffizienten von: -0,0233 bis 0,338, p-Werte von 0,0265 bis 0,965).

Die Korrelationen der Liquorparameter bei psychogenen Anfällen sind schon in Kapitel 3.3.5 „Art der Anfälle: Korrelationen“ beschrieben. Es zeigte sich ein Korrelationskoeffizient zwischen Albuminquotient und Laktat von 0,587 und ein p-Wert von 0,0746. Die restlichen Liquorparamter weisen Korrelationskoeffizienten von -0,417 bis –0,0976 auf und p-Werte von 0,231 bis 0,812.

3.6 Alterskorrelierter Vergleich: Gelegenheitsanfall, psychogener Anfall

Die Diagnose „psychogener Anfall“ kann eine soziale Stigmatisierung hervorrufen, unter der die Patienten stark leiden. Auch die Therapie unterscheidet sich je nach dem, ob es ein psychogener Anfall oder ein epileptischer Anfall ist. Es ist deswegen von Interesse, einen Gelegenheitsanfall klar von einem psychogenen Anfall unterscheiden zu können.

Das Patientengut beider Anfälle unterscheidet sich stark im Alter. Patienten mit psychogenen Anfällen waren im Median 23 Jahre alt und Patienten mit einem Gelegenheitsanfall 41 Jahre. Deswegen wurden die Patienten mit psychogenen Anfällen mit den Patienten mit Gelegenheitsanfall alterskorreliert durch ein Matching-Verfahren verglichen. Der Gelegenheitsanfall hat somit einen Altersmedian von 24,4 Jahren und der psychogene Anfall einen Altersmedian von 24,7 Jahren. Beide Gruppen enthalten zehn Patienten.

3.6.1 Alterskorrelierter Vergleich: Zellzahl

Die Zellzahl weist beim Gelegenheitsanfall einen Median von 1 Zelle/µl auf, ein 25%-Perzentil von 0 Zellen/µl und ein 75%-Perzentil von 2 Zellen/µl. Bei Patienten mit psychogenen Anfällen ergab der Median 0 Zellen/µl mit einem 25%-Perzentil von 0 Zellen/µl und einem 75%-Perzentil von 1 Zellen/µl. Der p-Wert zwischen den Werten betrug 0,110 und ist somit nicht signifikant (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Die Zellzahl bei Patienten mit Gelegenheitsanfällen und psychogenen Anfällen im alterskorrelierten Vergleich (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Ein Unterschied ist nicht feststellbar.

	Zellzahl Median Zellen/µl	Zellzahl 25%-Perzentil Zellen/µl	Zellzahl 75%-Perzentil Zellen/µl
Gelegenheitsanfall	1	0	2
Psychogener Anfall	0	0	1

3.6.2 Alterskorrelierter Vergleich: Albuminquotient

Der Albuminquotient gleicht einer Normalverteilung, (P=0,829) so dass der Mittelwert aussagekräftiger ist als der Median. Beim Gelegenheitsanfall beträgt der Mittelwert $5{,}05 \times 10^{-3}$, die Standardabweichung $1{,}836 \times 10^{-3}$ und der Standardfehler $0{,}58 \times 10^{-3}$. Patienten mit psychogenen Anfällen haben einen Mittelwert von $5{,}1 \times 10^{-3}$, eine Standardabweichung von $1{,}778 \times 10^{-3}$ und einen Standardfehler von $0{,}562 \times 10^{-3}$. Da der p-Wert 0,951 beträgt, sind die Ergebnisse nicht signifikant voneinander zu unterscheiden (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Der Albuminquotient bei Patienten mit Gelegenheitsanfällen und psychogenen Anfällen im alterskorrelierten Vergleich (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Ein Unterschied ist nicht feststellbar.

	Albuminquotient Mittelwert x 10^{-3}	Albuminquotient Standardabweichung x 10^{-3}	Albuminquotient Standardfehler x 10^{-3}
Gelegenheitsanfall	5,05	1,836	0,58
Psychogener Anfall	5,1	1,778	0,562

3.6.3 Alterskorrelierter Vergleich: Laktat-Wert

Auch der Laktat-Wert folgt einer Normalverteilung (P=0,430). Patienten mit Gelegenheitsanfall haben einen Mittelwert von 1,49 mmol/l. Die Standardabweichung weist einen Wert von 0,285 mmol/l auf und der Standardfehler beträgt 0,09 mmol/l. Patienten mit psychogenen Anfällen haben einen Mittelwert von 1,7 mmol/l, eine Standardabweichung von 0,682 mmol/l und einen Standardfehler von 0,216 mmol/l. Der p-Wert beträgt 0,380, und es ist somit kein signifikanter Unterschied zwischen Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall feststellbar (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Der Laktat-Wert beiPatienten mit Gelegenheitsanfällen und psychogenen Anfällen im alterskorrelierten Vergleich (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Ein Unterschied ist nicht feststellbar.

	Laktat-Wert Mittelwert mmol/l	Laktat-Wert Standardabweichung mmol/l	Laktat-Wert Standardfehler mmol/l
Gelegenheitsanfall	1,49	0,285	0,58
Psychogener Anfall	1,7	0,682	0,216

3.6.4 Alterskorrelierter Vergleich: Tau-Protein

Auch das Tau-Protein zeigt mit einem p-Wert von 0,724 eine Normalverteilung. Patienten mit einem Gelegenheitsanfall haben einen Mittelwert von 197 pg/ml, eine Standardabweichung von 38 pg/ml und einen Standardfehler von 23 pg/ml. Patienten mit psychogenen Anfällen zeigen einen Mittelwert von 140 pg/ml, eine Standardabweichung von 76 pg/ml und einen Standardfehler von 24 pg/ml. Bei einem p-Wert von 0,105 können keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Das Tau-Protein bei Patienten mit Gelegenheitsanfällen und psychogenen Anfällen im alterskorrelierten Vergleich (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Ein Unterschied ist nicht feststellbar.

	Tau-Protein Mittelwert pg/ml	Tau-Protein Standardabweichung pg/ml	Tau-Protein Standardfehler pg/ml
Gelegenheitsanfall	197	38	23
Psychogener Anfall	140	76	24

3.7 Werte beim Gelegenheitsanfall

Ein Gelegenheitsanfall ist meistens ohne Krankheitswert. Somit ist in der Regel keine Therapie notwendig. Die Abklärung eines Gelegenheitsanfalles kann allerdings erschwert sein, da kein pathologisches Korrelat existiert. Um der Frage nachzugehen, ab wann man noch von einem Gelegenheitsanfall ausgehen kann, und ab wann andere Diagnosen (z.B. Epilepsie) wahrscheinlicher werden, wurden die Liquorwerte des Gelegenheitsanfalls untersucht.

Die Zellzahl weist bei einem Median von 1 Zelle/µl und einem maximalen Wert von 3 Zellen/µl keine pathologischen Wert auf. Der Albuminquotient zeigt einen Median von $5{,}7 \times 10^{-3}$ und eine Spannweite von $2{,}2 \times 10^{-3}$ bis $16{,}8 \times 10^{-3}$. Der Laktat-Wert hat einen Median von 1,8 mmol/l und eine Spannweite von 1,1 mmol/l bis 3,6 mmol/l. Das Tau-Protein weist eine Median von 249 pg/ml und eine Spannweite von 37 pg/ml bis 503 pg/ml auf (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Liquorwerte beim Patienten mit Gelegenheitsanfall(Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Die Zellzahl zeigt keine pathologischen Werte beim Gelegenheitsanfall auf. Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein haben eine große Spannweite.

	Minimum	Maximum	5%-Perzentil	Median	95% Perzentil
Zellen Anzahl/µl	0	3	0	1	3
Albuminquotient x 10^{-3}	2,2	16,8	2,595	5,7	13,315
Laktat-Wert mmol/l	1,1	3,6	1,2	1,8	3,045
Tau pg/ml	37	503	76	249	407

3.8 Dauer des Anfalls

Da viele epileptische Anfälle nicht beobachtet werden, ist die Dauer eines Anfalls schwer zu bestimmen. Von den 309 epileptischen Anfällen konnte nur bei 77 Anfällen die Dauer eruiert werden. Neun dieser Anfälle dauerten nicht länger als eine Minute, 23 Anfälle dauerten zwischen einer Minute und zwei Minuten, 41 der Anfälle dauerten über zwei Minuten, aber nicht länger als fünf Minuten.

3.8.1 Dauer des Anfalls: Zellzahl

Die Zellzahl zeigt bei Anfällen, die nur einige Sekunden dauerten, einen Median und ein 25%-Perzentil von 0 Zellen/µl und ein 75%-Perzentil von 1 Zelle/µl. Anfälle zwischen einer Minute und fünf Minuten zeigen einen Median von 1 Zelle/µl. Das 25%-Perzentil beträgt 0 Zellen/µl und das 75%-Perzentil beträgt 2 Zellen/µl. Patienten.

Tabelle 21: Die Zellzahl bei unterschiedlicher Dauer des Anfalls bei Patienten mit epileptischen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Es besteht kein Zusammenhang zwischen Dauer und Zellzahl.

	Zellzahl Median Zellen/µl	Zellzahl 25%-Perzentil Zellen/µl	Zellzahl 75%-Perzentil Zellen/µl
<1 Minute	0	0	1
1 bis <2 Minuten	1	0	2
2 bis < 5 Minuten	1	0	2

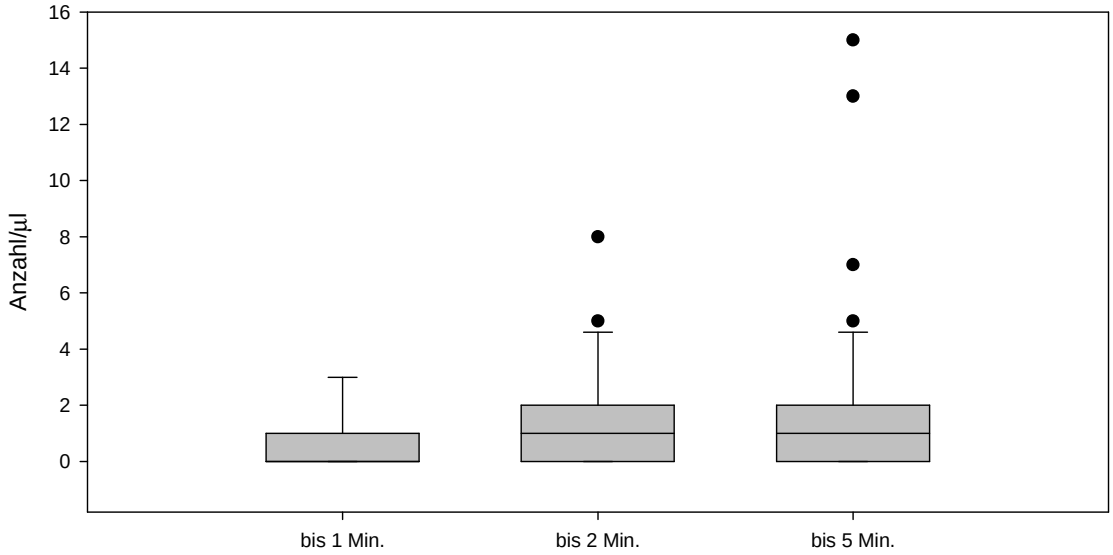


Abbildung 20: Die Zellzahl bei unterschiedlicher Dauer des Anfalls bei Patienten mit epileptischen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Es besteht kein Zusammenhang zwischen Dauer und Zellzahl.

3.8.2 Dauer des Anfalls: Albuminquotient

Der Albuminquotient beträgt bei Anfällen, die nicht länger als eine Minute dauerten, im Median $4{,}9x10^{-3}$, das 25%-Perzentil hat einen Wert von $3{,}775x10^{-3}$ und das 75%-Perzentil beträgt $6{,}55x10^{-3}$. Bei Anfällen, die zwischen einer Minute und zwei Minuten dauerten, lag der Median bei $5{,}7x10^{-3}$, das 25%-Perzentil bei $4{,}9x10^{-3}$ und das 75%-Perzentil bei $8{,}175x10^{-3}$. Anfälle, die zwischen zwei und fünf Minuten dauerten, haben einen Median von $6{,}1x10^{-3}$, ein 25%-Perzentil von $6{,}55x10^{-3}$ und ein 75%-Perzentil von $7{,}8x10^{-3}$ (siehe Tabelle 22, Abbildung 21).

Tabelle 22: Der Albuminquotient bei unterschiedlicher Dauer des Anfalls bei Patienten mit epileptischen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Mit zunehmender Dauer erhöht sich auch der Albuminquotient.

	Albuminquotient Median $x10^{-3}$	Albuminquotient 25%-Perzentil $x10^{-3}$	Albuminquotient 75%-Perzentil $x10^{-3}$
<1 Minute	4,9	3,775	6,55
1 bis <2 Minuten	5,7	4,9	8,175
2 bis < 5 Minuten	6,1	6,55	7,8

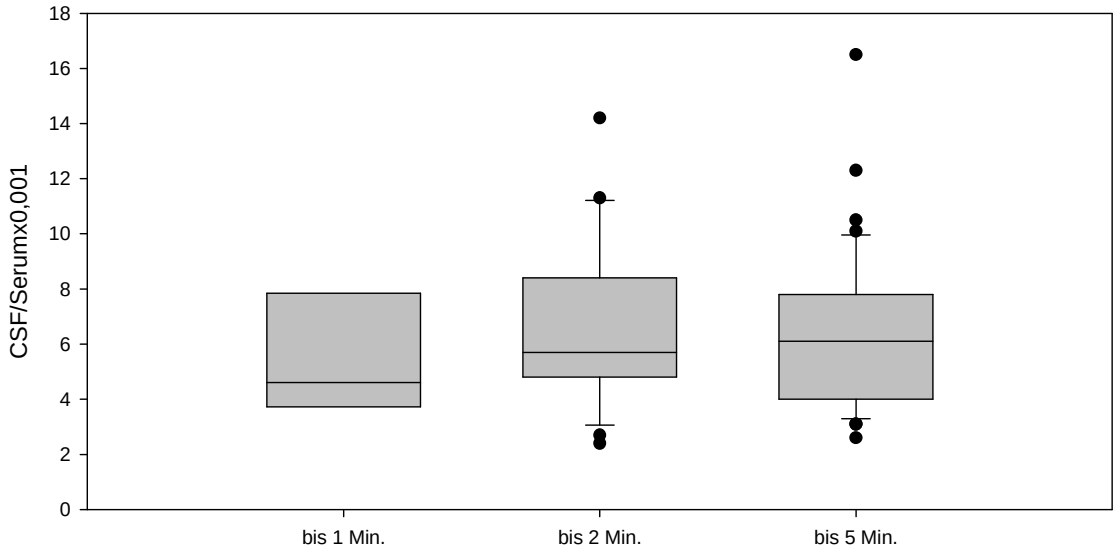


Abbildung 21: Der Albuminquotient bei unterschiedlicher Dauer des Anfalls bei Patienten mit epileptischen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Mit zunehmender Dauer erhöht sich auch der Albuminquotient

3.8.3 Dauer des Anfalls: Laktat-Wert

Der Laktat-Wert zeigt bei Anfällen, die nicht länger als eine Minute dauerten, einen Median von 1,6 mmol/l, ein 25%-Perzentil von 1,35 mmol/l und ein 75%-Perzentil von 1,85 mmol/l. Der Median bei Anfällen, die zwischen einer Minute und zwei Minuten dauert, beträgt 1,6 mmol/l, das 25%-Perzentil beträgt 1,4 mmol/l und das 75%-Perzentil zeigt einen Wert von 1,875 mmol/l. Dauerte der Anfall zwischen zwei und fünf Minuten, beträgt der Median 1,9 mmol/l, das 25%-Perzentil 1,6 mmol/l und das 75%-Perzentil 2,225 mmol/l (siehe Tabelle 23, Abbildung 22).

Tabelle 23: Der Laktat-Wert bei unterschiedlicher Dauer des Anfalls bei Patienten mit epileptischen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Mit zunehmender Dauer erhöht sich auch der Laktat-Wert.

	Laktat-Wert Median mmol/l	Laktat-Wert 25%-Perzentil mmol/l	Laktat-Wert 75%-Perzentil mmol/l
<1 Minute	1,6	1,35	1,85
1 bis <2 Minuten	1,6	1,4	1,875
2 bis < 5 Minuten	1,9	1,6	2,225

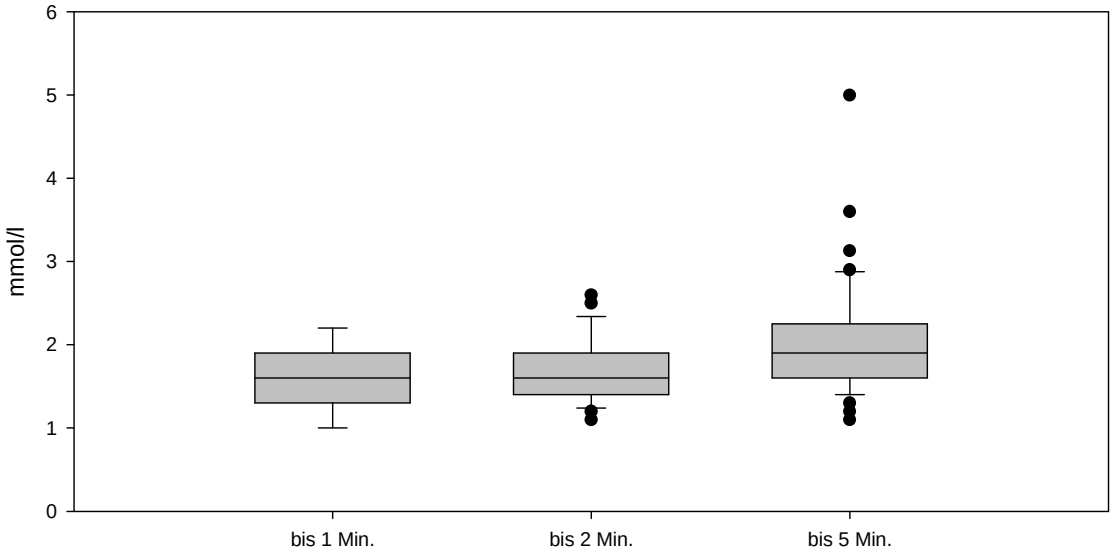


Abbildung 22: Der Laktat-Wert bei unterschiedlicher Dauer des Anfalls bei Patienten mit epileptischen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Mit zunehmender Dauer erhöht sich auch der Laktat-Wert.

3.8.4 Dauer des Anfalls: Tau-Protein

Das Tau-Protein weist bei Anfällen, die nicht länger als eine Minute dauerten, einen Median von 178 pg/ml auf. Das 25%-Perzentil beträgt 136 pg/ml und das 75%-Perzentil zeigt einen Wert von 252 pg/ml. Anfälle, die zwischen einer Minute und zwei Minuten dauerten, zeigen einen Median von 196 pg/ml, ein 25%-Perzentil von 127 pg/ml und ein 75%-Perzentil von 297 pg/ml. Bei Anfällen zwischen zwei und fünf Minuten zeigt sich ein Median von 217 pg/ml, ein 25%-Perzentil von 135 pg/ml und ein 75%-Perzentil von 353 pg/ml (siehe Tabelle 24, Abbildung 23).

Tabelle 24: Das Tau-Protein bei unterschiedlicher Dauer des Anfalls bei Patienten mit epileptischen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Mit zunehmender Dauer erhöht sich auch das Tau-Protein.

	Tau-Protein Median pg/ml	Tau-Protein 25%-Perzentil pg/ml	Tau-Protein 75%-Perzentil pg/ml
<1 Minute	178	136	252
1 bis <2 Minuten	196	127	297
2 bis < 5 Minuten	217	135	353

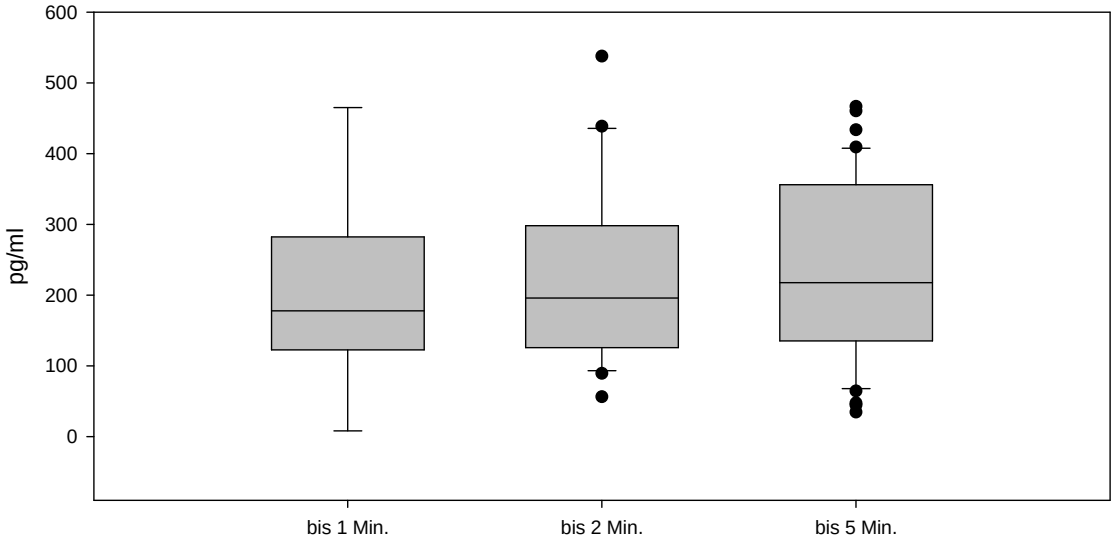


Abbildung 23: Das Tau-Protein bei unterschiedlicher Dauer des Anfalls bei Patienten mit epileptischen Anfällen (Universitätsklinikum Ulm 1999-2008). Mit zunehmender Dauer erhöht sich auch das Tau-Protein.

3.9 Zusammenfassung

Schrankenstörungen mit Erhöhung des Albuminquotienten finden sich bei 30% der Patienten mit epileptischen Anfällen ohne Status epilepticus (Median: 6,1 $x10^{-3}$, Spannweite: 33 $x10^{-3}$). Erhöhungen des Laktat-Wertes zeigten sich in 13% der Fälle (Median: 1,8 mmol/l, Spannweite: 4,7 mmol/l) und Erhöhungen des Tau-Proteins in 37% (Median: 225pg/ml, Spannweite: 2533 pg/ml). Eine Pleozytose ist nur in 4% zu sehen (Median: 1/µl, Spannweite: 24/µl). Eine Korrelation zwischen Anzahl der Zellen im Liquor und Abstand zwischen Anfall und Lumbalpunktion besteht nicht.

Beim Vergleich zwischen einfach fokalen, komplex fokalen, primär generalisierten, sekundär generalisierten Anfällen, Status epilepticus convulsivus, Status epilepticus non-convulsivus und psychogenen Anfällen gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Zellzahl. Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein haben die niedrigsten Werte bei Patienten mit einfach fokalen Anfällen und psychogenen Anfällen und die höchsten Werte beim Status epilepticus.

Kryptogene Anfälle unterscheiden sich in der Anzahl der pathologischen Werte von den symptomatischen Anfällen im Tau-Protein. Zellzahl, Albuminquotient und Laktat-Wert zeigen keine wesentlichen Unterschiede der pathologischen Werte zwischen kryptogenen und symptomatischen Anfällen.

Zwischen kryptogen fokalen, kryptogen generalisierten, symptomatisch fokalen und symptomatisch generalisierten Anfällen gibt es keine Unterschiede in Zellzahl und Laktat-Wert. Der Albuminquotient zeigt höhere Werte bei symptomatischen Anfällen und bei generalisierten

Anfällen. Dieses Ergebnis ist allerdings nicht signifikant. Auch das Tau-Protein weist höhere Werte bei symptomatischen Anfällen auf. Korrelationen sind nicht feststellbar.

Unterschiede zwischen Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie, Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall können weder in der Zellzahl noch beim Laktat-Wert festgestellt werden. Der Albuminquotient zeigt bei den psychogenen Anfällen die geringsten Werte und bei Patienten mit Epilepsie die höchsten Werte. Eine Signifikanz besteht allerdings nicht. Auch das Tau-Protein weist bei psychogenen Anfällen die niedrigsten Werte und bei Patienten mit Epilepsie die höchsten Werte auf. Korrelationen bestehen nicht.

Der alterskorrelierte Vergleich zwischen Gelegenheitsanfall und psychogenen Anfällen zeigt weder bei Zellzahl, Albuminquotient, Laktat-Wert noch beim Tau-Protein Unterschiede.

Die Werte des Gelegenheitsanfalls zeigen eine Zellzahl von einem Median von 1 Zellen/µl und einem maximalen Wert von 3 Zellen/µl und weisen somit keine pathologischen Wert auf. Der Albuminquotient hat einen Median von $5{,}7 \times 10^{-3}$, ein Minimum von $2{,}2 \times 10^{-3}$ und ein Maximum von $16{,}8 \times 10^{-3}$. Der Laktat-Wert zeigt einen Median von 1,8 mmol/l, ein Minimum von 1,1 mmol/l und ein Maximum von 3,6 mmol/l. Das Tau-Protein hat einen Median von 248 pg/ml, ein Minimum von 37 pg/ml und ein Maximum von 503 pg/ml.

Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein erhöhen sich mit einer längeren Dauer des Anfalls. Die Zellzahl wird nicht von der Dauer des Anfalls beeinflusst.

4 Diskussion

4.1 Bedeutung der Studie

Epileptische Anfälle sind mit 5% eine häufige Erkrankung in der Bevölkerung [16]. Bisher ist aber kaum untersucht, welche Veränderungen des Liquors im Rahmen bestimmter Anfallsformen zu erwarten sind und welchen Einfluss die Dauer und Ätiologie des Anfalls auf klinische Parameter haben.

Veränderungen im Liquorbefund können zur Diagnosefindung beitragen. Da viele Patienten mit einem epileptischen Anfall eine retrograde Amnesie für die Dauer des Anfalls aufzeigen, ist es oft schwer, eine adäquate Anamnese zu erheben. Nur ca. 55% der Anfälle können von den Patienten selbst als Anfall dokumentiert werden [28]. Zellzahl, Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein können Anhaltspunkte zur Diagnosefindung und zu möglichen Differentialdiagnosen geben.

Es gibt wenige Untersuchungen zwischen epileptischen Anfällen und Tau-Protein im Liquor. Da das Tau-Protein als Marker für neurodegenerative Prozesse gilt, ist es ein potenzieller Marker für die Schwere des Anfalls.

4.2 Methodenkritik

4.2.1 Messung des Tau-Proteins

Die Messung des Tau-Proteins erfolgte mit einem ELISA (Enzym-linked immunoassay). Hulstaert et al validierten diesen Test bei Alzheimer Patienten [30]. Die Bestimmung des Tau-Proteins ist deswegen vor allem bei Alzheimerpatienten ein gängiges Verfahren in der Klinik [23].

Versuchsaufbau und Messablauf sind bei dem angewendeten ELISA-Messverfahren gut strukturiert. Die Messungen sind verlässlich reproduzierbar.

Messunsicherheiten können durch Inter-Assay-Variationen und Intra-Assay-Variationen entstehen. Die Inter-Assay-Variation, das heißt die Schwankungen zwischen verschiedenen Messdurchläufen mit einer identischen Probe, wird vom Hersteller zwischen 1,7% und 6% angegeben. Die Intra-Assay-Variation, das heißt die Schwankungen mehrerer identischer Proben innerhalb eines Messdurchlaufes, gibt der Hersteller mit 1,2% bis 5,9% an. Diese

Schwankungen sind im Rahmen der Untersuchung hinreichend gering und können vernachlässigt werden [31].

4.2.2 Probenmaterial zur Tau-Protein-Bestimmung

Zellzahl, Albuminquotient und Laktat-Wert wurden aus frisch gewonnenem Liquor gemessen und standen dokumentiert in den individuellen Patientenakten zur Verfügung. Die Messung des Tau-Proteins ist nicht in der Standardliquordiagnostik enthalten. Das Tau-Protein wurde im Rahmen dieser Aufgabenstellung nachträglich gemessen. Zur Messung des Tau-Proteins stand kein frischer Liquor zur Verfügung. Die Liquorproben waren bis zur Messung des Tau-Proteins bei –80° Celsius eingefroren und gelagert. Zur Messung wurden sie wieder aufgetaut.

4.2.3 Analyse möglicher Störgrößen

4.2.3.1 Lebensalter

Der Albuminquotient, der Laktat-Wert und das Tau-Protein steigen mit dem Alter an. Auch die unterschiedlichen Anfallsgruppen variierten mit dem Alter. Patienten mit psychogenen Anfällen als Kontrollgruppe sind mit einem Mittelwert von 24,8 Jahren jünger als Patienten mit epileptischen Anfällen mit einem Median von 56,0 Jahren.

4.2.3.2 Zeitlicher Abstand zwischen Anfall und Lumbalpunktion

Auch die Dauer zwischen Anfall und Lumbalpunktion kann einen möglichen Störfaktor darstellen. Die Lumbalpunktion fand bis zu 14 Tage nach dem Anfall statt. (Mittelwert: 1,74 Tage, Standardabweichung: 2,63 Tage). Da allerdings weder Zellzahl noch Albuminquotient, Laktat-Wert oder das Tau-Protein mit der Dauer zwischen Anfall und Lumbalpunktion korrelieren, spielt dieser Störfaktor wahrscheinlich keine Rolle. (Zellzahl-Korrelationskoeffizient: 0,0565, p-Wert: 0,322), (Albuminquotient-Korrelationskoeffizient: 0,03, p-Wert: 0,6), (Laktat-Wert-Korrelationskoeffizient: -0,254, p-Wert: $6{,}37 \times 10^{-6}$), (Tau-Protein-Korrelationskoeffizient: 0,154, p-Wert: $6{,}94 \times 10^{-3}$).

4.2.3.3 Einfluss von Begleit- und Grunderkrankungen

Eine weitere Störgröße stellen Begleit- und Grunderkrankungen des Gehirns dar. Auch sie können die Liquorparameter verändern. Um diesen Störfaktor zu untersuchen, wurden in einer Auswertung die Anfälle in kryptogen und symptomatisch unterteilt.

4.3 Pathologische Liquorwerte bei epileptischen Anfällen

Um der Frage nachzugehen, ob ein epileptischer Anfall pathologische Liquorwerte hervorruft, wurde der Anteil der pathologischen Werte am untersuchten Patientenbestand bestimmt. Patienten mit psychogenen Anfällen wurden bei dieser Untersuchung nicht berücksichtigt, da diese Art von Anfällen nicht als epileptischer Anfall gilt. Auch die Patienten mit Status Epilepticus wurden nicht beachtet, da die Grunderkrankungen bei diesen Patienten den Liquorbefund zu sehr beeinflussen.

4.3.1 Pathologische Werte: Zellzahl / Reizpleozytose

In der Literatur reicht die Anzahl an Patienten mit epileptischen Anfällen und einer Pleozytose von 4% bis 30% [34, 43]. In der vorliegenden Arbeit zeigt die Zellzahl nur in 4% pathologische Werte. Durch dieses Ergebnis kann man nicht von einer Beeinflussung der Zellzahl durch epileptische Anfälle ausgehen. Dieses Ergebnis stimmt mit Ergebnissen aus früheren Untersuchungen überein. So haben bereits 1936 Lennox et al nach Ausschluss inflammatorischer Ursachen nur in 4% eine Pleozytose bei Epilepsie-Patienten nachgewiesen [34].
Bei Patienten mit epileptischen Anfällen und einer Pleozytose sollte eine weitere Diagnostik auf Grunderkrankungen stattfinden.

Um der Frage nachzugehen, ob eine Reizpleozytose nach einer Latenzphase auftritt, wurde der zeitliche Abstand zwischen Anfall und Lumbalpunktion mit der Zellzahl auf Korrelation untersucht. Da keine Korrelationen beobachtet werden konnten, ist eine Beeinflussung der Zellzahl durch den Abstand zwischen Anfall und Lumbalpunktion unwahrscheinlich.

4.3.2 Pathologische Werte: Albuminquotient

Eine Erhöhung des Albuminquotienten und somit eine Störung der Blut-Liquor-Schranke wird in 30% der Fälle beobachtet. Auch in der Literatur wird beschrieben, dass epileptische Anfälle sowohl mit einer Schrankenstörung einhergehen können als auch die Transportmechanismen der Blut-Liquor-Schranke verändern können [4, 12].

Damit ist aber nicht geklärt, ob die Störung der Blut-Liquor-Schranke durch den epileptischen Anfall ausgelöst wird oder ob der epileptische Anfall durch die Störung der Blut-Liquor-Schranke hervorgerufen wird. Allerdings werden in der Literatur sowohl an Tiermodellen (Ratte, Schwein) als auch beim Menschen epileptiforme Entladungen nach einer induzierten Störung der Blut-Liquor-Schranke beschrieben [37, 48].

4.3.3 Pathologische Werte: Laktat-Wert

Die Patienten weisen in 13% erhöhte Werte des Laktat-Wertes auf. Auch Chow et al zeigten eine Beeinflussung des Laktat-Wertes durch einen epileptischen Anfall auf [11].
Da neuronale Zellen eine vermehrte Aktivität bei epileptischen Anfällen aufweisen, kann die Erhöhung des Laktat-Wertes ein Hinweis auf einen vermehrten Verbrauch von Glucose sein. Grundlegende Studien, um den Pathomechanismus verstehen zu können, stehen noch aus.

4.3.4 Pathologische Werte: Tau-Protein

Das Tau-Protein weist in 37% der Fälle pathologische Werte auf. Da das Tau-Protein ein Marker für Zelluntergang ist, kann dies ein Hinweis darauf sein, dass bei epileptischen Anfällen vermehrt neuronale Zellen verloren gehen. Diese Schlussfolgerung ist schon in vorherigen Studien beschrieben worden [18, 53].

Der Verlust von Zellen bei epileptischen Anfällen kann ein vermindertes Erinnerungsvermögen hervorrufen [10]. Allerdings führt nicht jeder Anfall zum Zelluntergang [6, 35]. So führt zum Beispiel eine Epilepsie in der Hippocampusregion nicht unweigerlich zu einer Hippocampussklerose [54]. Liu et al wiesen auf, dass eine neocorticale Atrophie bei epileptischen Anfällen nicht unbedingt in Zusammenhang mit der Anzahl der Anfälle einhergeht, sondern eher durch höheres Lebensalter und Einnahme mehrerer antiepileptischer Medikamente beeinflusst wird [36].

4.3.5 Pathologische Werte: Zusammenfassung

Da die Zellzahl nur in 4% eine Pleozytose aufweist, ist davon auszugehen, dass ein epileptischer Anfall keine Reizpleozytose hervorruft. Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein zeigen dagegen vermehrt pathologische Werte und stehen somit in einem Zusammenhang mit epileptischen Anfällen.

4.4 Einfluss der Liquorwerte auf die Art der Anfälle

Bisher ist kaum untersucht, welche Veränderungen im Rahmen bestimmter Anfallsarten zu erwarten sind. Im Rahmen der Arbeit wurden deswegen einfach-fokale Anfälle, komplex-fokale Anfälle, primär-generalisierte Anfälle, sekundär generalisierte Anfälle, Status Epilepticus convulsivus, Status Epilepticus non-convulsivus und psychogene Anfälle miteinander verglichen.

4.4.1 Art der Anfälle: Zellzahl

Die Auswertungen ergaben, dass die Mediane der Zellzahlen im Liquor zwischen 0 Zellen/µl und 1 Zelle/µl liegen. Die geringe Zellzahl weist keinen Unterschied zwischen den Anfallsarten auf, und es können keine Rückschlüsse anhand der Zellzahl im Liquor auf die Identität der unterschiedlichen Anfälle gezogen werden. Die epileptischen Anfälle rufen keine Beeinflussung der Zellzahl im Liquor vor.

4.4.2 Art der Anfälle: Albuminquotient

Der Albuminquotient zeigt Unterschiede zwischen den Arten der Anfälle. Die psychogenen Anfälle als Kontrollgruppe weisen niedrigere Werte als alle anderen Anfälle mit Ausnahme der einfach-fokalen Anfälle auf. Dieses Ergebnis macht einen Zusammenhang zwischen epileptischen Anfällen und dem Albuminquotienten wahrscheinlich. Schon in der Literatur wurde die Störung der Blut-Liquor-Schranke in Zusammenhang mit epileptischen Anfällen beschrieben [12].

Die einfach-fokalen Anfälle zeigen mit einem Mittelwert von $4{,}9 \times 10^{-3}$ den niedrigsten Wert auf. Dieses Ergebnis kann auf die kurze Dauer der einfach-fokalen Anfälle zurückzuführen sein.

Umgekehrt weisen Patienten mit Status Epilepticus die höchsten Werte auf. Auch Correale et al beschrieben einen höheren Albuminquotienten beim Status Epilepticus. Außerdem zeigten sie auf, dass die neuron-spezifische Enolase im Liquor höhere Werte annimmt, was auf eine Zellschädigung deutet [14].

Die primär und sekundär generalisierten Anfälle zeigen mit einem Median von $5{,}9 \times 10^{-3}$ keine Unterschiede untereinander. Generalisierte Anfälle können anhand des Albuminquotienten nicht in primär und sekundär unterteilt werden.

4.4.3 Art der Anfälle: Laktat-Wert

So wie auch der Albuminquotient zeigt der Laktat-Wert die niedrigsten Werte bei den psychogenen Anfällen und den einfach-fokalen Anfällen. Da die psychogenen Anfälle als Kontrollgruppe die niedrigsten Werte aufweisen, kann ebenso wie beim Albuminquotienten von einer Beeinflussung des Laktat-Wertes durch einen epileptischen Anfall ausgegangen werden. Ähnliche Ergebnisse des Laktat-Wertes sind in der Literatur zu finden. So zeigen During et al einen Anstieg des extrazellulären Laktats bei spontanen komplex-fokalen Anfällen [19].

Die einfach-fokalen Anfälle haben niedrigere Laktat-Werte als die restlichen epileptischen Anfälle. Das Ergebnis kann wie beim Albuminquotienten auf die kurze Dauer der einfach-fokalen Anfälle zurückzuführen sein.

Patienten mit Status Epilepticus und somit mit den längsten Anfällen haben die höchsten Werte. Diese hohen Laktat-Werte können mit einer Depletion der Energiespeicher in Zusammenhang gebracht werden. Auch in der Literatur ist beim Status Epilepticus bei Mäusen ein Abfall der Energiespeicher beschrieben [17]. Somit erhöht ein größerer Laktat-Wert die Wahrscheinlichkeit, dass es sich um einen Status Epilepticus handelt.

4.4.4 Art der Anfälle: Tau-Protein

Das Tau-Protein weist bei psychogenen Anfällen ebenso wie Albuminquotient und Laktat-Wert niedrigere Werte als die anderen Anfallsgruppen auf. Auch hier kann man auf eine Beeinflussung des Tau-Proteins bei epileptischen Anfällen schließen.

Die einfach-fokalen Anfälle zeigen ähnlich dem Albuminquotienten und dem Laktat-Wert niedrigere Werte als die restlichen epileptischen Anfälle auf. Genauso wie Albuminquotient und Laktat-Wert können die niedrigeren Tau-Protein-Werte auf die kurze Anfallsdauer zurückzuführen sein.

Die höchsten Werte weisen der Status epilepticus convulsivus und der Status epilepticus nonconvulsivus auf. Die Mediane erreichen pathologische Werte. Ein Status epilepticus ist somit bei pathologischen Werten wahrscheinlicher als andere epileptische Anfälle.

Holmes et al beschreiben einen Einfluss des Status epilepticus auf die Entwicklung des Gehirns [27]. Auch das Tau-Protein zeigt einen Einfluss auf die Entwicklung des Gehirns [41]. Ziel weiterer Forschung könnte sein, ob die Liquorparameter mit der Schwere und den Spätfolgen eines Status epilepticus korrelieren.

4.4.5 Art der Anfälle: Korrelationen

Da bei einfach-fokalen Anfällen die einzige feststellbare Korrelation zwischen Albuminquotient und Laktat-Wert auf einem Ausreißer beruht, können keine Korrelationen zwischen den Liquordaten festgestellt werden. Obwohl sowohl beim Albuminquotienten als auch beim Laktat-Wert und Tau-Protein die einfach-fokalen Anfälle niedrigere Werte und die Patienten mit Status Epilepticus höhere Werte aufweisen, können zwischen Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein keine Korrelationen in den einzelnen Gruppen gefunden werden. Somit treten die untersuchten Liquorparameter bei epileptischen Anfällen unabhängig voneinander auf.

Die psychogenen Anfälle als Kontrollgruppe zeigen einen Korrelationskoeffizienten von 0,587 zwischen Albuminquotient und Laktat-Wert. Dieser Korrelationskoeffizient ist allerdings zu schwach, um eine Korrelation feststellen zu können. Auch die anderen Korrelationskoeffizienten zeigen auf, dass keine Korrelation zwischen den Liquorwerten bei psychogenen Anfällen existieren.

4.4.6 Art der Anfälle: Zusammenfassung

Die Zellzahl gibt keinen Hinweis auf die Art des epileptischen Anfalls. Der einfach-fokale Anfall zeigt bei Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein die niedrigsten Werte. Der Status epilepticus weist die höchsten Werte bei Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein auf. Die Dauer der Anfälle kann mit der Höhe des Albuminquotienten, des Laktat-Wertes und des Tau-Proteins in Zusammenhang stehen, da der Status epilepticus definitionsgemäß die längste Dauer hat und der einfach-fokale Anfall eine sehr geringe Dauer aufweist.

Korrelationen zwischen den Liquorparametern innerhalb einer Anfallsgruppe sind nicht vorhanden.

4.5 Ätiologie der Anfälle

Patienten mit epileptischen Anfällen weisen Veränderungen im Liquorprofil auf. Es ist jedoch nicht geklärt, ob die epileptischen Anfälle die Liquorveränderungen hervorrufen oder ob die Liquorveränderungen von der Anfall auslösenden Erkrankung oder von Begleiterkrankungen hervorgehen. Um dieser Fragestellung nachzugehen, wurden kryptogene Anfälle mit symptomatischen Anfällen verglichen. Eine weitere Unterteilung erfolgte in fokale und generalisierte Anfälle, um so zusätzlich mögliche Unterschiede in der Art der Anfälle aufzeigen zu können.

4.5.1 Ätiologie der Anfälle: Anzahl der pathologischen Werte

Sowohl bei der Zellzahl als auch beim Laktat-Wert und dem Albuminquotienten sind die Unterschiede in der Anzahl der pathologischen Werte zwischen kryptogenen und symptomatischen Anfällen klein. Kryptogene Anfälle können von symptomatischen Anfällen nicht aufgrund von pathologischen Werten in Zellzahl, Albuminquotient und Laktat-Wert unterschieden werden.

Das Tau-Protein zeigt in 34% der kryptogenen Anfälle und in 39% der symptomatischen Anfälle pathologische Werte. Die Begleiterkrankungen spielen somit eine wesentliche Rolle bei

einer Erhöhung des Tau-Proteins. Auch Palmio et al beschrieben einen Unterschied des Tau-Proteins zwischen kryptogenen und symptomatischen Anfällen. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit zeigten Palmio et al allerdings keine pathologischen Tau-Erhöhungen bei kryptogenen Anfällen auf [42].

4.5.2 Ätiologie der Anfälle: Zellzahl

Die Zellzahl zeigt sowohl bei den kryptogenen Anfällen als auch bei den symptomatischen Anfällen mit einem Median von 1 Zelle/µl keine wesentlichen Unterschiede auf. Somit kann durch die Zellzahl keine Aussage getroffen werden, ob der Anfall kryptogen oder symptomatisch bedingt ist.

Zwischen generalisierten und fokalen Anfällen sind keine Unterschiede festzustellen. Somit kann auch keine Unterscheidung zwischen generalisierten und fokalen Anfällen durch die Zellzahl gemacht werden.

4.5.3 Ätiologie der Anfälle: Albuminquotient

Die Patienten mit symptomatischen Anfällen weisen höhere Albuminquotientenwerte auf als die Patienten mit kryptogenen Anfällen. Bei der Interpretation des Albuminquotienten bei Epilepsie-Patienten muss daher die Grunderkrankung mit berücksichtigt werden.

Da den symptomatischen Anfällen unterschiedliche Erkrankungen zu Grunde liegen, ist es schwer, eine Schlussfolgerung über Unterschiede zwischen fokalen und generalisierten Anfällen bei symptomatischen Anfällen zu treffen. Bei den kryptogenen Anfällen zeigen die generalisierten Anfälle kleinere Werte des Albuminquotienten auf als die fokalen Anfälle.

4.5.4 Ätiologie der Anfälle: Laktat-Wert

Der Laktat-Wert zeigt weder einen Unterschied zwischen den kryptogenen und symptomatischen Anfällen noch zwischen den generalisierten und fokalen Anfällen. Durch den Laktat-Wert kann somit nicht geschlossen werden, ob es sich um einen kryptogenen oder symptomatischen Anfall handelt. Weder bei kryptogenen noch bei symptomatischen Anfällen können generalisierte Anfälle durch den Laktat-Wert von fokalen Anfällen unterschieden werden. Der Laktat-Wert wird von anderen Faktoren wie zum Beispiel der Dauer des Anfalls stärker beeinflusst als von der Art und Ätiologie der Anfälle.

4.5.5 Ätiologie der Anfälle: Tau-Protein

Die symptomatischen Anfälle haben höhere Tau-Protein Werte als die kryptogenen Anfälle. Die Grundkrankheit beeinflusst somit das Tau-Protein. Es ist daher schwer, eine Aussage über Unterschiede zwischen fokalen und generalisierten Anfällen bei symptomatischen Anfällen zu treffen, da die Anfälle durch unterschiedliche Grunderkrankungen hervorgerufen wurden. Bei den kryptogenen Anfällen zeigen die fokalen Anfälle niedrigere Werte auf als die generalisierten Anfälle.

4.5.6 Ätiologie der Anfälle: Korrelationen

Es wurden keine Korrelationen unter den Liquorwerten festgestellt. Die einzelnen Laborparameter sind somit unabhängig voneinander.

4.5.7 Ätiologie der Anfälle: Zusammenfassung

Zellzahl und Laktat-Wert weisen keine Unterschiede zwischen generalisierten und fokalen Anfällen auf. Albuminquotient und Tau-Protein zeigen bei symptomatischen Anfällen höhere Werte. Bei Interpretation der beiden Werte muss verstärkt auf die Grunderkrankung geachtet werden. Korrelationen zwischen den Liquorparametern bestehen nicht.

4.6 Art der Epilepsie

Um der Frage nachzugehen, wie man Epilepsie-Patienten von Patienten mit Gelegenheitsanfall oder psychogenen Anfällen unterscheiden kann, wurden die drei Gruppen miteinander verglichen. Die Epilepsie-Patienten wurden nochmals in Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie unterteilt.

4.6.1 Art der Epilepsie: Zellzahl

Die Zellzahl weist Signifikanzen zwischen den psychogenen Anfällen und den restlichen Gruppen auf. Allerdings betrifft die Differenz der Mediane nur eine Zelle, und somit besteht ein sehr geringer Unterschied. Auch zwischen den Anfallsarten (siehe Kapitel: Anfallsarten: Zellzahl) kann keine Signifikanz der Zellzahl zwischen den psychogenen Anfällen und den anderen Anfallsarten gefunden werden. Wegen der geringen Differenz der Zellzahl und der Ergebnisse der Auswertung der Anfallsarten, ist es unwahrscheinlich, dass Epilepsie-Patienten von Patienten mit Gelegenheitsanfällen oder psychogenen Anfällen durch die Zellzahl unterschieden werden können.

Patienten mit fokaler Epilepsie zeigen mit einem Median von 1 Zelle/µl keine signifikanten Unterschiede zu Patienten mit generalisierter Epilepsie (Median: 1,5 Zellen/µl). Es kann somit eine fokale Epilepsie nicht von einer generalisierten Epilepsie durch die Zellzahl unterschieden werden.

4.6.2 Art der Epilepsie: Albuminquotient

In der vorliegenden Arbeit zeigen Patienten mit Epilepsie im Vergleich zu Patienten mit Gelegenheitsanfall und psychogenen Anfällen höhere Werte des Albuminquotienten auf. Die Unterschiede sind allerdings nicht signifikant. Dass die Blut-Liquor-Schranke eine zentrale Rolle bei Anfällen bei Epilepsie-Patienten spielen kann, ist in der Literatur beschrieben. So ist bei einer bestimmten Form der Epilepsie mit paroxysmaler bewegungsinduzierten Dyskinesie zum Beispiel der spezifische Glucosetransporter GLUT1 der Blut-Hirn-Schranke gestört [52] und zeigt dabei auch Auswirkungen auf die Blut-Liquor-Schranke, indem die Glucosekonzentration im Liquor verringert ist.

Der Albuminquotient gibt Anhaltspunkte zur Unterscheidung zwischen fokaler und generalisierter Epilepsie und zwischen Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall, aber eine klare Differenzierung durch das Liquorprofil ist schwierig.

4.6.3 Art der Epilepsie: Laktat-Wert

Beim Laktat-Wert sind keine signifikanten Unterschiede zwischen Epilepsie und Gelegenheits- bzw. psychogenem Anfall feststellbar. Die Mediane liegen im Bereich von 1,5 mmol/l und 1,65 mmol/l. Epilepsiekranke können also nicht durch den Laktat-Wert von Patienten mit Gelegenheitsanfall oder psychogenem Anfall unterschieden werden. Wie in den Kapiteln „Anfallsarten“ und „Ätiologie der Anfälle“ schon beschrieben wirkt sich die Dauer des Anfalls wahrscheinlich stärker auf den Laktat-Wert aus als der Unterschied zwischen Epilepsie-Patienten, Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall.

4.6.4 Art der Epilepsie: Tau-Protein

Zwischen den Patienten mit Epilepsie und den Patienten mit psychogenen Anfällen sind signifikante Unterschiede des Tau-Proteins nachweisbar. Das Tau-Protein steht somit im Zusammenhang mit Epilepsie.

Die Patienten mit Gelegenheitsanfällen zeigen höhere Werte des Tau-Proteins als die Patienten mit fokaler und generalisierter Epilepsie. Das Ergebnis ist nicht signifikant. Weitere Un-

tersuchungen sind nötig, um erklären zu können, wieso Gelegenheitsanfälle einen höheren Tau-Wert hervorrufen.

4.6.5 Art der Epilepsie: Korrelationen

Korrelationen zwischen Zellzahl, Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein bestehen weder bei den Patienten mit generalisierter oder fokaler Epilepsie noch bei Patienten mit psychogenen Anfällen. Somit sind die Liquorparameter unabhängig voneinander.

4.6.6 Art der Epilepsie: Zusammenfassung

Die Zellzahl und der Laktat-Wert geben keine Hinweise, ob es sich um Patienten mit Epilepsie oder Patienten mit einem Gelegenheitsanfall oder einem psychogenen Anfall handelt. Der Albuminquotient ist bei Epilepsie Patienten höher als bei Patienten mit einem Gelegenheitsanfall oder einem psychogenen Anfall. Da die Unterschiede allerdings nicht stark sind und auch keine Signifikanz aufweisen, ist eine Unterscheidung zwischen Epilepsie-Patienten, Gelegenheitsanfall und psychogenen Anfällen durch den Albuminquotienten allein schwierig. Das Tau-Protein wird sowohl von einem Gelegenheitsanfall als auch von einem Anfall eines Epilepsie-Patienten beeinflusst.

4.7 Alterskorrelierter Vergleich: Gelegenheitsanfall, psychogener Anfall

Im Durchschnitt wird die genaue Diagnose bei einem psychogenem Anfall erst nach 7,2 Jahren gestellt [47]. Dies kann unter anderem auch durch die schwierige Abgrenzung zwischen Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall bedingt sein.

Da die Patienten mit Gelegenheitsanfall im Alter einen Median von 41 Jahren aufweisen und die psychogenen Anfälle im Median 23 Jahre alt sind, wurden die beiden Gruppen alterskorreliert (durch Matching) miteinander verglichen.

4.7.1 Alterskorrelierter Vergleich: Zellzahl

Die Zellzahl zeigt beim Gelegenheitsanfall einen Median von 1 Zelle/µl und der psychogene Anfall einen Median von 0 Zellen/µl. Da das Ergebnis nicht signifikant ist und die Differenz zwischen Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall gering ist, kann man die beiden Gruppen durch die Zellzahl im Liquor nicht unterscheiden.

4.7.2 Alterskorrelierter Vergleich: Albuminquotient

Auch beim Albuminquotienten zeigt sich kein Unterschied zwischen einem Gelegenheitsanfall und einem psychogenen Anfall, wenn man die Daten altersbezogen vergleicht. Der Mittelwert beträgt bei den Gelegenheitsanfällen $5{,}05 \times 10^{-3}$ und bei den psychogenen Anfällen $5{,}1 \times 10^{-3}$. Wegen der geringen Differenz und der nicht vorhanden Signifikanz kann durch den Albuminquotienten ein Gelegenheitsanfall nicht von einem psychogenen Anfall unterschieden werden.

4.7.3 Alterskorrelierter Vergleich: Laktat-Wert

Der Laktat-Wert zeigt bei den Gelegenheitsanfällen einen Mittelwert von 1,49 mmol/l und bei den psychogenen Anfällen einen Mittelwert von 1,7 mmol/l. Der Unterschied ist nicht signifikant. Es ist somit nicht möglich, einen Gelegenheitsanfall von einem psychogenen Anfall durch den Laktat-Wert zu differenzieren.

4.7.4 Alterskorrelierter Vergleich: Tau-Protein

Auch das Tau-Protein weist keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gelegenheitsanfällen und den psychogenen Anfällen auf. Allerdings zeigt das Tau-Protein beim Gelegenheitsanfall mit 197 pg/ml einen höheren Mittelwert als beim psychogenen Anfall mit einem Mittelwert von 139 pg/ml auf. Da der Gelegenheitsanfall höhere Werte als der psychogene Anfall aufweist, beeinflusst der Gelegenheitsanfall das Tau-Protein.

4.7.5 Alterskorrelierter Vergleich: Zusammenfassung

Es zeigen sich weder in der Zellzahl noch beim Albuminquotienten, beim Laktat oder beim Tau-Protein signifikante Unterschiede, wenn die Daten alterskorreliert verglichen werden. Das Tau-Protein weist höhere Werte bei Gelegenheitsanfällen als bei psychogenen Anfällen auf.

4.8 Werte beim Gelegenheitsanfall

Ein Gelegenheitsanfall kann oft schwer von anderen Anfällen abgegrenzt werden. In der Literatur wurden Gelegenheitsanfälle schon mit anderen Anfallsarten verglichen. So beschrieben Okumura et al Unterschiede in Alter und Art des Anfalls zwischen Patienten mit Gelegenheitsanfällen und Patienten mit Epilepsie, die einen Anfall erlitten hatten, der durch die Fernsehserie „Pocket Monster“ optisch induziert worden war [40]. Bisher wurde allerdings nicht

untersucht, inwieweit sich ein Gelegenheitsanfall von anderen Anfällen in den Liquorparametern unterscheidet.

Die Zellzahl zeigt mit einem Median von 1 Zelle/µl keine Auffälligkeiten bei einem Gelegenheitsanfall. Die höchste Zellzahl beträgt 3 Zellen/µl. Die Zellzahl wird damit nicht von einem Gelegenheitsanfall beeinflusst. Bei höheren Zellzahlen oder einer Pleozytose sollte auf andere Erkrankungen wie zum Beispiel eine Entzündung untersucht werden.

Der Albuminquotient zeigt einen Median von $5{,}7 \times 10^{-3}$, der Laktat-Wert einen Median von 1,8 mmol/l und das Tau-Protein einen Median von 249 pg/ml. Allerdings unterliegen diese Werte einer starken Streuung, so dass kein typischer Wert für einen Gelegenheitsanfall gefunden werden kann.

4.9 Dauer des Anfalls

Um der Fragestellung nachzugehen, ob Zellzahl, Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein von der Dauer des Anfalls beeinflusst werden, wird zwischen 0-60 Sekunden-Anfälle, 1-2 Minuten-Anfälle und 2-5 Minuten-Anfälle unterschieden.

4.9.1 Dauer des Anfalls: Zellzahl

Eine Erhöhung der Zellzahl durch die Dauer des Anfalls konnte nicht gefunden werden. Auch die unterschiedlichen Anfallsgruppen lassen sich mit einem Median von 0 Zellen/µl, bzw. von 1 Zelle/µl nicht unterscheiden. Die Dauer des Anfalls beeinflusst die Zellzahl somit nicht.

4.9.2 Dauer des Anfalls: Albuminquotient

Der Albuminquotient zeigt eine stetige Zunahme bei einer längeren Dauer der Anfälle. So weist er bei Anfällen zwischen 0-60 Sekunden einen Median von $4{,}9 \times 10^{-3}$, bei 1-2 Minuten-Anfällen einen Median von $5{,}7 \times 10^{-3}$ und bei 2-5 Minuten-Anfällen einen Median von $6{,}1 \times 10^{-3}$. Ein längerer Anfall führt zu einem erhöhten Albuminquotienten.

4.9.3 Dauer des Anfalls: Laktat-Wert

Auch der Laktat-Wert erhöht sich mit der Dauer des Anfalls. So zeigt er bei Anfällen unter zwei Minuten einen Wert von 1,6 mmol/l und bei Anfällen zwischen zwei und fünf Minuten einen Wert von 1,9 mmol/l. Auch bei Kindern ist ein Zusammenhang zwischen dem Laktat-Wert und der Dauer des Anfalls beschrieben worden [51]. Ein höherer Laktat-Wert lässt auf eine längere Dauer eines Anfalls schließen.

4.9.4 Dauer des Anfalls: Tau-Protein

Auch der Tau-Protein-Wert steigt mit der Dauer des Anfalls. Bei 0-60 Sekunden-Anfällen weist er einen Median von 177 pg/ml auf. 1-2 Minuten-Anfälle zeigen einen Median von 195 pg/ml und 2-5 Minuten-Anfälle einen Median von 217 pg/ml. Die Dauer des Anfalls beeinflusst also das Tau-Protein.

4.9.5 Dauer des Anfalls: Zusammenfassung

Sowohl Albuminquotient als auch Laktat-Wert und Tau-Protein werden von der Dauer des Anfalls beeinflusst. Eine Beeinflussung der Zellzahl durch die Dauer des Anfalls konnte nicht gefunden werden.

4.10 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit liefert einen Beitrag zur Liquordiagnostik bei Patienten mit epileptischen Anfällen. So konnte gezeigt werden, dass eine Störung der Blut-Liquorschranke, pathologisch erhöhte Laktat-Werte und Tau-Protein-Werte mit epileptischen Anfällen in Beziehung stehen können. Es bleibt allerdings schwierig, aufgrund pathologischer Werte Rückschlüsse auf die Art des epileptischen Anfalls zu ziehen.

Das Tau-Protein ist in 37% der Fälle pathologisch erhöht. Dies könnte für einen neurodegenerativen Prozess sprechen. Allerdings führt nicht jeder epileptische Anfall zu einem neurodegenerativen Prozess. Patienten mit epileptischen Anfällen und Tau-Protein Erhöhung sind somit vulnerabler, kognitive Defizite zu erlangen als Patienten ohne Tau-Protein Erhöhung.

Eine Pleozytose durch einen epileptischen Anfall konnte nicht gefunden werden. Bei Patienten mit einem epileptischen Anfall sollte eine weitere Diagnostik erfolgen, wenn eine Zellzahlerhöhung nachgewiesen werden kann.

Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein zeigen beim Status Epilepticus die höchsten Werte und beim einfach-fokalen Anfall die niedrigsten Werte. Definitionsgemäß dauert der Status epilepticus am längsten und der einfach-fokale Anfall am kürzesten von allen untersuchten Anfallsarten. Da diese Liquorparameter auch mit der Dauer des Anfalls ansteigen, können die Unterschiede in den Anfallsarten eventuell durch die unterschiedliche Anfallsdauer entstanden sein.

Einen Rückschluss, ob ein Anfall kryptogen oder symptomatisch ist, kann aufgrund Zellzahl oder Laktat-Wert nicht gezogen werden, da sowohl beim Vergleich der Mediane also auch der Anzahl pathologischer Werte keine Unterschiede feststellbar waren.

Albuminquotient und Tau-Protein zeigen bei symptomatischen Anfällen höhere Werte als bei kryptogenen Anfällen. Die Grunderkrankungen spielen somit eine wesentliche Rolle bei der Interpretation der beiden Liquorwerte.

Epilepsie-Patienten können über die gemessenen Liquorwerte nicht von Patienten mit Gelegenheitsanfall oder mit psychogenem Anfall unterschieden werden. Eine Unterscheidung ist aber vor allem wegen der unterschiedlichen Therapieformen von Bedeutung. Eventuell müssen weitere Liquorparameter untersucht werden, um Unterschiede herausarbeiten zu können.

Ein Gelegenheitsanfall kann durch die Liquorparameter nicht von einem psychogenen Anfall unterschieden werden.

Da die Gelegenheitsanfälle ein Maximum von nur 3 Zellen/µl auf weisen, ist bei einer Pleozytose nicht von einem Gelegenheitsanfall auszugehen. Somit macht eine Pleozytose bei einem Gelegenheitsanfall eine andere Ursache als den Anfall selbst wahrscheinlicher. Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein zeigen bei Gelegenheitsanfällen kein anfallsspezifisches Intervall der Liquorwerte.

Die Dauer des Anfalls beeinflusst Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein. Das Tau-Protein ist ein Marker für neurodegenerative Prozesse. Ziel weiterer Studien könnte sein, einen Zusammenhang zwischen der Dauer des Anfalls und kognitiven Defiziten zu finden.

Korrelationen zwischen den Liquorparametern bestehen nicht. Die einzelnen Liquorparameter sind somit unabhängig voneinander. Es ist deswegen nicht möglich, eine bessere Aussagekraft zu bekommen, indem zwei Parameter zusammen betrachtet werden.

Allgemein sind die untersuchten Liquorparameter Zellzahl, Albuminquotient, Laktat und Tau-Protein für die Diagnose von Anfallsart, Ätiologie oder Epilepsieerkrankung nur sehr eingeschränkt möglich.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden die Zellzahl, der Albuminquotient, der Laktat-Wert und das Tau-Protein bei epileptischen Patienten beschrieben. Hierbei wurde den Fragen nachgegangen, ob die Liquorwerte durch den epileptischen Anfall, durch die Anfallsart, durch die Ätiologie des Anfalls, durch die Epilepsie und durch Dauer des Anfalls beeinflusst werden.

In einer retrospektiven Studie über einen Zeitraum von 1999 bis Dezember 2008 wurden 319 Liquorbefunde aufgearbeitet. Diese beinhalteten 309 Patienten mit epileptischen Anfällen. Als Kontrollen wurden 10 Patienten mit psychogenen Anfällen eingeschlossen. Die statistische Auswertung erfolgte mit Sigma Stat, Version 3.5.

Als Ergebnis konnte gezeigt werden, dass Patienten mit epileptischen Anfällen in 30% pathologisch erhöhte Albuminquotienten, in 13% pathologisch erhöhte Laktat-Werte und in 37% pathologisch erhöhte Tau-Werte aufweisen. Die Zellzahl zeigt nur in 4% pathologisch erhöhte Werte.

Im Vergleich zwischen einfach fokalen, komplex fokalen, primär generalisierten, sekundär generalisierten Anfällen, Status epilepticus convulsivus, Status epilepticus non-convulsivus und psychogenen Anfällen sind keine Unterschiede in der Zellzahl feststellbar. Die Patienten mit einfach fokalen Anfällen und mit psychogenen Anfällen zeigen in Albuminquotient, Laktat und Tau-Protein die niedrigsten Werte. Patienten mit Status epilepticus haben die höchsten Werte.

Die kryptogenen Anfälle weisen in Zellzahl, Albuminquotient und Laktat nur geringe Unterschiede zu symptomatischen Anfällen auf. Auch die Mittelwerte zeigen in Zellzahl und Laktat kaum Unterschiede zwischen kryptogenen und symptomatischen Anfällen. Das Tau-Protein zeigt in 34% der kryptogenen Anfälle und in 39% der symptomatischen Anfälle pathologische Werte.

Epilepsie-Patienten können durch die Zellzahl und den Laktat-Wert nicht von Patienten mit Gelegenheitsanfall oder psychogenem Anfall unterschieden werden. Der Albuminquotient ist bei Epilepsie-Patienten höher als bei Patienten mit einem Gelegenheitsanfall oder einem psychogenen Anfall.

Zwischen Gelegenheitsanfall und psychogenem Anfall zeigten sich im alterskorrelierten Vergleich weder in der Zellzahl noch beim Albuminquotienten oder Laktat Unterschiede. Die Tau-Protein-Werte sind bei Gelegenheitsanfällen höher als bei psychogenen Anfällen.

Ein Gelegenheitsanfall weist ein Maximum von 3 Zellen/µl auf. Die restlichen Liquorparameter streuen sehr stark.

Die Zellzahl wird durch die Dauer des Anfalls nicht beeinflusst. Albuminquotient, Laktat-Wert und Tau-Protein erhöhen sich dagegen mit einer längeren Dauer des Anfalls.

Korrelationen zwischen den Liquorparametern bestehen nicht.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass epileptische Anfälle den Albuminquotienten, das Laktat und das Tau-Protein beeinflussen können. Eine Pleozytose durch einen epileptischen Anfall konnte nicht gefunden werden.

Es bleibt dennoch schwierig, aufgrund der Zellzahl, des Albuminquotienten, des Laktats und des Tau-Proteins Rückschlüsse auf die Anfallsart, Ätiologie des Anfalls oder auf die Diagnose Epilepsie zu ziehen. Die Dauer des Anfalls scheint eine wesentliche Rolle bei der Beeinflussung des Albuminquotienten, des Laktat-Wertes und des Tau-Proteins zu spielen.

Bei Patienten mit einem epileptischen Anfall und einer Zellzahlerhöhung sollte eine weitere Diagnostik erfolgen, da die Pleozytose durch einen epileptischen Anfall alleine nicht erklärt werden kann.

6 Literaturverzeichnis

1. Avila J, Lucas J, Perez M, Hernandez F: Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. Physiological Reviews 84: 361-384 (2004)

2. Avramescu S, Nita D A, Timofeev I: Neocortical post-traumatic epileptogenesis is associated with loss of GABAergic neurons. Journal of Neurotrauma 26: 799-812 (2009)

3. Bauer B, Hartz A M, Pekcec A, Toellner K, Miller D S, Potschka H: Seizure-induced up-regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier through glutamate and cyclooxygenase-2 signaling. Molecular Pharmacology 73: 1444-1453 (2008)

4. Bauer G: Nichtkonvulsiver Status epilepticus. Mitteilungen der Österreichischen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie 2: 8-10 (2002)

5. Berg A, Berkovic S, Brodie M, Buchhalter J, Cross H, van Emde Boas W, Engel Jr. J, French J, Glauser T, Mathern G, Moshé S, Nordli Jr. D, Plouin P, Scheffer I: Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology. Epilepsia 51: 676-685 (2010)

6. Bergin P S, Thompson P J, Fish D R, Shorvon S D: The effect of seizures on memory for recently learned material. Neurology 45: 236-240 (1995)

7. Brettschneider J, Maier M, Arda S, Claus A, Sussmuth S D, Kassubek J: Tau protein level in cerebrospinal fluid is increased in patients with early multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 11, 261-265 (2005)

8 Brettschneider J, Tumani H: Epileptische Anfälle. In: Wildemann B, Oschmann P, Reiber O (Hrsg) Neurologische Labordiagnostik, 1. Aufl, Georg Thieme Stuttgart, S. 203-206 (2006)

9. Browne T R, Holmes G L: Types of seizures In: Handbook of Epilepsy, 4. Aufl, Lippincott Williams & Wilkins- a Wolters Kluwer Business Philadelphia (USA), S 24-45 (2008)

10. Butler C R, Zeman A Z: Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: Transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. Brain 131: 2243-2263 (2008)

11. Chow S L, Rooney Z J, Cleary M A, Clayton P T, Leonard J V: The significance of elevated CSF lactate. Archives of Disease in Childhood 90: 1188-1189 (2005)

12. Clarke H B, Gabrielsen T O: Seizure induced disruption of blood-brain barrier demonstrated by CT. Journal of Computer Assisted Tomography 13: 889-892 (1989)

13. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. No authors listed Epilepsia 30: 389–399 (1989)

14. Correale J, Rabinowicz A L, Heck C N, Smith T D, Loskota W J, DeGiorgio C M: Status epilepticus increases CSF levels of neuron-specific enolase and alters the blood-brain barrier. Neurology 50: 1388-1391 (2008)

15. Cuthill F M, Espie C A: Sensitivity and specificity of procedures for the differential diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures: A systematic review. Seizure 14: 293-303 (2005)

16. Delank H-W, Gehlen W: Anfallsleiden. In: Neurologie, 11. korrigierte Aufl, Georg Thieme Stuttgart, S. 322-345 (2006)

17. Duffy T E, Howse D C, Plum F: Cerebral Energy metabolism during expermental Status epilepticus. Journal of Neurochemistry 24: 925-934 (1975)

18. Duncan J S: Seizure-induced neuronal injury: Human data. Neurology 59: 15-20 (2002)

19. During M J, Fried I, Leone P, Katz A, Spencer D D: Direct measurement of extracellular lactate in the human hippocampus during spontaneous seizures. Journal of Neurochemistry 62: 2356-2361 (1994)

20. Engel J: A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 42: 796-803 (2001)

21. Engel J: Report of the ILAE Classification Core Group. Epilepsia 47: 1558-1568 (2006)

22. Fisher R S, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Jerome E Jr: Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitons Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). Epilepsia 46:470-472 (2005)

23. Formichi P, Battisti C, Radi E, Federico A: Cerebrospinal fluid tau, A beta, and phosphorylated tau protein for the diagnosis of alzheimer's disease. Journal of Cellular Physiology 208: 39-46 (2006)

24. Gurnett C A, Hedera P: New ideas in epilepsy genetics: Novel epilepsy genes, copy number alterations, and gene regulation. Archives of Neurology 64: 324-328 (2007)

25. Guyton A: Cerebrospinal blood flow, the cerebrospinal fluid and brain metabolism. In: Basic Neuroscience Anatomy & Physiology, 2. Aufl, WB Saunders Philadelphia, S. 288-290 (1991)

26. Hallbach J: Liquoruntersuchung In: Klinische Chemie und Hämatologie für den Einstieg, 2. überarbeitete Aufl, Georg Thieme Stuttgart, S. 358-361 (2006)

27. Holmes G L: Influence of brain development on status epilepticus. Epilepsia 48: 19-20 (2007)

28. Hoppe C, Poepel A, Elger C E: Epilepsy: Accuracy of patient seizure counts. Archives of Neurology 64: 1595-1599 (2007)

29. Horani M H, Mooradian A D: Effect of diabetes on the blood brain barrier. Current Pharmaceutical Design 9: 833-840 (2003)

30. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt H. C, Riemenschneider M, De Deyn P P: Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. Neurology 52: 1555-1562 (1999)

31. INNOGENETICS® Biotechnology for healthcare: Anleitung für Innotest® hTAU Ag-Kit. INNOGENETICS GmbH Westfalen, Gent (Belgien) 2008

32. Kerling F, Mueller S, Pauli E, Stefan H: When do patients forget their seizures? An electroclinical study. Epilepsy & Behavior 9: 281-285 (2006)

33. Lehmitz R., Hobusch D, Kluge H, Mix E, Zettl K: Referenzwerte für Liquor mit klinischer Relevanz In: Zettl U, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl, de Gruyter Berlin New York, S. 88-94 (2005)

34. Lennox W G, Merritt H H: The cerebrospinal fluid in 'essential' epilepsy. The Journal of Neurology and Psychopathology 66: 97-106 (1936)

35. Liu R S, Lemieux L, Bell G S, Sisodiya S M, Bartlett P A, Shorvon S D: The structural consequences of newly diagnosed seizures. Annals of Neurology 52: 573-580 (2002)

36. Liu, R S, Lemieux L, Bell G S, Hammers A, Sisodiya S M, Bartlett P A: Progressive neocortical damage in epilepsy. Annals of Neurology 53: 312-324 (2003)

37. Marchi N, Angelov L, Masaryk T, Fazio V, Granata T, Hernandez N: Seizure-promoting effect of blood-brain barrier disruption. Epilepsia 48: 732-742 (2007)

38. McConnell H Bianchine J: Cerebrospinal fluid dynamics. In: Cerebrospinal Fluid in Neurology and Psychiatry, 1. Aufl, Chapman & Hall London New York, S. 5-33 (1994)

39. Neumeister B, Besenthal I, Böhm B O: Tau-Protein und Amyloid Aβ 1-42. In: Klinikleitfaden Labordiagnostik. 4. Aufl, Elsevier GmbH Urban und Fischer München, S. 312-315 (2009)

40. Okumora A, Watanabe K, Negoro T, Ishikawa T, Ishiguro Y, Takenaka J, Takada H: Epilepsies after Pocket Monster Seizures. Epilepsie 46: 980-982 (2005)

41. Paglini G, Peris L, Mascotti F, Quiroga S, Caceres A: Tau protein function in axonal formation. Neurochemical Research 25: 37-42 (2000)

42. Palmio J, Suhonen J, Keranen T, Hulkkonen J, Peltola J, Pirttila T: Cerebrospinal fluid tau as a marker of neuronal damage after epileptic seizure. Seizure 18: 474-477 (2009)

43. Prokesch R C, Rimland D, Petrini J L Jr, Fein A B: Cerebrospinal fluid pleocytosis after seizures. Southern Medical Journal 76: 322-327 (1983)

44. Rajneesh K F, Binder D K: Tumor-associated epilepsy. Neurosurgical Focus 27: E4 (2009)

45. Reiber H: Liquordiagnostik. In: Thomas L (Hrsg) Labor und Diagnose, 6. Aufl, TH-Books Frankfurt, S. 1743-1748 (2005)

46. Reiber H: Quantitative Proteinanalytik, Quotientendiagramme und krankheitsbezogene Datenmuster. In: Zettl U, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl, de Gruyter Berlin New York, S. 177-201 (2005)

47. Reuber M, Fernández G, Bauer J, Helmstaedter C, Elger C E: Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. Neurology 58: 493-496 (2002)

48. Seiffert E, Dreier J P, Ivens S, Bechmann I, Tomkins O, Heinemann U: Lasting blood-brain barrier disruption induces epileptic focus in the rat somatosensory cortex. Journal of Neuroscience 24: 7829-7836 (2004)

49. Shukla A, Dikshit M, Srimal R C: Nitric oxide modulates blood-brain barrier permeability during infections with an inactivated bacterium. Neuroreport 6: 1629-1632 (1995)

50. SigmaStat 3.5 for Windows: SigmaStat User's Guide. Systat Software Inc. Point Richmond (USA) 2006

51. Simpson H, Habel A H, George E L: Cerebrospinal fluid acid-base status and lactate and pyruvate concentrations after convulsions of varied duration and aetiology in children. Archives of Disease in Childhood 52: 844-849 (1977)

52. Suls A, Dedeken P, Goffin K, Van Esch H, Dupont P, Cassiman D, Kempfle J, Wuttke T V, Weber Y, Lerche H, Afawi Z, Vandenberghe W, Korczyn A D, Berkovic S F, Ekstein D, Kivity S, Ryvlin P, Claes L R F, Deprez L, Maljevic S, Vargas A, Van Dyck T, Goossens D, Del-Favero J, Van Laere K, De Jonghe P, Van Paesschen W: Paroxysmal exercise-induced dyskinesia and epilepsy is due to mutations in SLC2AI, encoding the glucose transporter GLUTI, Brain 131: 1813-1844 (2008)

53. Sutula T P, Hagen J, Pitkanen A: Do epileptic seizures damage the brain? Current Opinion in Neurology 16: 189-195 (2003)

54. Thom M, Zhou J, Martinian L, Sisodiya S: Quantitative post-mortem study of the hippocampus in chronic epilepsy: Seizures do not inevitably cause neuronal loss. Brain 128: 1344-1357 (2005)

55. Tumani H, Brettschneider J: ZNS-Proteine im Liquor: Einflussfaktoren auf ihre Konzentration im Liquor und klinische Relevanz. J Lab Med 29: 421-428 (2005)

56. Tumani H, Kluge H: Anatomie und Physiologie des Liquorsystems. In: Zettl U, Lehmitz R, Mix E (Hrsg) Klinische Liquordiagnostik, 2. Aufl, de Gruyter Berlin, S. 39-57 (2005)

57. Voss L J, Sleigh J W, Barnard J P, Kirsch H E: The howling cortex: Seizures and general anesthetic drugs. Anesthesia & Analgesia 107: 1689-1703 (2008)

58. Westbrook G L: Seizures and Epilepsy In: Kandel E R, Schwartz J H, Jessel T M (Hrsg.) Principles of Neural Science 4. Aufl, McGraw-Hill New-York, 910-935 (2000)

59. Zhang G, Raol Y S, Hsu F C, Brooks-Kayal A R: Long-term alterations in glutamate receptor and transporter expression following early-life seizures are associated with increased seizure susceptibility. Journal of Neurochemistry 88: 91-101 (2004)