

Universität Ulm

Universitätsklinik für Neurologie

Prof. Dr. med. A.C. Ludolph

**Veränderungen der Herzfrequenz und Reaktion auf eine
Benzodiazepingabe als Prädiktoren beim
nonkonvulsiven Status epilepticus**

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

vorgelegt von

Carina Angela Haas

aus Hamburg

2014

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: PD Dr. med. J. Lewerenz

2. Berichterstatter: PD Dr. med. W. Klingler

Tag der Promotion: 20.11.2015

1. Einleitung	1
1.1 Definition des nonkonvulsiven Status epilepticus (NCSE)	1
1.2 Prädiktoren des NCSE	2
1.2.1 Studienlage	2
1.2.2 Veränderungen der Herzfrequenz	2
1.2.3 Reaktion auf eine Benzodiazepingabe	3
2. Material und Methoden	5
2.1 Studie 1: Veränderungen der Herzfrequenz als Prädiktor für das Ende eines NCSE ..	5
2.1.1 Patienten	5
2.1.2 Klassifikation	6
2.1.3 Studienablauf und Auswertung	7
2.2 Studie 2: Reaktion auf eine Benzodiazepingabe als Prädiktor für das Überleben	10
2.2.1 Patienten	10
2.2.2 Studienablauf und Auswertung	10
3. Ergebnisse	13
3.1 Studie 1: Veränderungen der Herzfrequenz als Prädiktor für das Ende eines NCSE	13
3.1.1 Patientencharakteristika bei Studieneinschluss	13
3.1.2 Mortalität und Anfallsdauer	14
3.1.3 Veränderungen der Herzfrequenz	16
3.2 Studie 2: Reaktion auf eine Benzodiazepingabe als Prädiktor für das Überleben	18
3.2.1 Patientencharakteristika bei Studieneinschluss	18
3.2.2 Einfluss der Reaktion auf eine Benzodiazepingabe auf das Überleben	23
3.2.3 Einfluss der Reaktion auf eine Benzodiazepingabe auf die Anfallsdauer	24
3.2.4 Univariable und multivariable Untersuchung des Überlebens mit logistischer Regression	26
4. Diskussion	35

4.1 Studie 1: Veränderungen der Herzfrequenz als Prädiktor für das Ende eines NCSE	35
4.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	35
4.1.2 Vergleich mit anderen Studien	35
4.1.3 Einschränkungen und Stärken	37
4.2 Reaktion auf eine Benzodiazepingabe als Prädiktor für das Überleben.....	39
4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	39
4.2.2 Vergleich mit anderen Studien	39
4.2.3 Einschränkungen und Stärken	46
5. Zusammenfassung.....	49
Literaturverzeichnis	51
Lebenslauf	55

Abkürzungsverzeichnis

AED	Antiepileptic Drug (Antikonvulsiva)
ANOVA	Analysis of Variance (Varianzanalyse)
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG	Elektroenzephalogram
EKG	Elektrokardiogram
Hf	Herzfrequenz
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i> (Internationale Liga Gegen Epilepsie)
IQR	<i>Inter-Quartile-Range</i> (Interquartilsabstand)
Mg	Milligramm
N	Anzahl
NCSE	Nonkonvulsiver Status epilepticus
QuotientHf	Verhältnis der Herzfrequenz nach NCSE mit der Herzfrequenz während des NCSE
RKU	Rehabilitationskliniken Ulm
SE	Status epilepticus

1. Einleitung

1.1 Definition des nonkonvulsiven Status epilepticus (NCSE)

Mit dem Begriff Status epilepticus wird eine Vielzahl von Zuständen beschrieben. Es gibt verschiedene Definitionen hierzu. Die meisten Definitionen sind sich darin einig, dass es sich bei diesem Krankheitsbild um einen epileptischen Anfall beziehungsweise eine Serie von epileptischen Anfällen handelt, die nicht von selbst enden (Bancaud et al. 1981, Blume et al. 2001, Panayiotopoulos 2010). Je nach Definition sind ein weites Spektrum klinischer Symptome (Shorvon 1994), eine fehlende Wiedererlangung des Bewusstseins (Bancaud et al. 1981) sowie eine ausbleibende inter-iktale Rückkehr zu dem vorbekannten kognitiven Zustand (Blume et al. 2001) weiterhin kennzeichnend. Meist wird eine Mindestdauer von 30 Minuten gefordert, um die Kriterien eines Status epilepticus zu erfüllen (Panayiotopoulos 2010, Shorvon 1994, Rosenow 2012b). Allerdings ist diese Dauer willkürlich gewählt; im klinischen Alltag wird die Einleitung einer Therapie bereits nach 5 Minuten Anfallsdauer empfohlen (Panayiotopoulos 2010, Rosenow 2012b). Ein Status epilepticus kann sich aus verschiedenen Arten von Anfällen entwickeln (Panayiotopoulos 2010). Daraus folgen verschieden schwerwiegende Krankheitsformen sowie Prognosen. Der Status epilepticus kann in eine konvulsive und in eine non-konvulsive Form, die durch ein Fehlen motorischer Entäußerungen gekennzeichnet ist, unterteilt werden. Die nonkonvulsive Form umfasst wiederum ein breites Spektrum an Zuständen. Diese können entweder fokal oder generalisiert auftreten, ihre Prognose variiert von relativ gut (Absencenstatus) bis sehr schlecht (Subtle Status) (Rosenow et al. 2012a).

1.2 Prädiktoren des NCSE

Einfache klinische Prädiktoren wären hilfreiche Instrumente zur Abschätzung der Prognose eines NCSE.

1.2.1 Studienlage

Es gibt nur wenige Studien, die sich spezifisch mit Prädiktoren eines nonkonvulsiven Status epilepticus befassen. Dies könnte einerseits an dem „Mangel einer einheitlichen international anerkannten Definition“ (Rosenow et al. 2012a) eines NCSE liegen. Andererseits hat die Verwendung des Begriffes „nonkonvulsiver Status epilepticus“ und vermutlich auch die Diagnose desselben erst in den letzten zwei Jahrzehnten stark zugenommen (Rosenow et al. 2012a). Es fehlen allerdings noch belastbare Studiendaten (Walker et al. 2005), um verlässliche Aussagen bezüglich des NCSE und seiner Prädiktoren zu treffen. Hingegen gibt es einige Studien, die sich mit Prädiktoren eines konvulsiven Status epilepticus beschäftigen oder aber bei welchen nicht genauer bestimmt ist, ob ein Status epilepticus konvulsiv oder nonkonvulsiv auftrat. In mehreren Studien wurde ein zunehmendes Sterbe-Risiko mit steigendem Alter beschrieben (Koubeissi u. Alshehlee 2007, Neligan u. Shorvon 2011, Rossetti et al. 2006). Ebenfalls wurde in einigen Untersuchungen ein starker Zusammenhang zwischen der zugrunde liegenden Ätiologie eines Status epilepticus und seinem Outcome beobachtet (Drislane et al. 2009; Koubeissi u. Alshehlee 2007; Neligan u. Shorvon 2010). In einer Studie wurde die Ätiologie sogar als stärkster prädiktiver Faktor gesehen (Rossetti et al. 2006). Eine steigende Mortalität sowie schlechtere Prognose wurde für eine längere Dauer des Status epilepticus gezeigt (Neligan u. Shorvon 2011). Des Weiteren ließ sich in manchen Studien eine Assoziation zwischen einer stärkeren Beeinträchtigung des Bewusstseins und dem Tode erkennen (Neligan u. Shorvon 2011, Rossetti et al. 2006). Umstritten ist, ob das Geschlecht einen prädiktiven Wert auf das Outcome eines Status epilepticus ausübt. So wird in manchen Untersuchungen ein solcher Zusammenhang postuliert (Koubeissi u. Alshehlee 2007, Logroscino et al. 1997), in anderen wiederum kann dies nicht bestätigt werden (Rossetti et al. 2006).

1.2.2 Veränderungen der Herzfrequenz

Mehrere Autoren kamen zu dem Schluss, dass es während eines epileptischen Anfalles zu einem Anstieg der Herzfrequenz (Hf) kommt (Ponnusamy et al. 2012, Zare et al. 2013, Zijlmans et al. 2002). So zeigte eine Untersuchung von 281 epileptischen Anfällen, sowohl

fokalen, generalisierten, wie auch Anfällen ohne klinisches Korrelat, eine Erhöhung der Herzfrequenz um mehr als 10 Schläge pro Minute bei 73% und um mehr als 20 Schläge pro Minute bei 55% der beobachteten Anfälle (Zijlmans et al. 2002). Eine weitere Studie stellte signifikante Unterschiede der prä-iktalen, iktalen, und post-iktalen Herzfrequenzen fest. Hierbei wurde ein Trend zur Tachykardie während der iktalen Phase gesehen (Zare et al. 2013). Es gibt Hinweise darauf, dass epileptische Anfälle mit einer erhöhten sympathischen Aktivität sowie einem reduzierten vagalen Tonus einhergehen (Ponnusamy et al. 2012). Während sub-klinischer Krämpfe wurde ebenfalls eine Verminderung des parasympathischen Tonus festgestellt (Brotherstone u. McLellan 2012). Diese Untersuchungen legen die Vermutung nahe, dass epileptische Anfälle mit einer Erhöhung der Herzfrequenz aufgrund einer erhöhten sympathischen oder erniedrigten parasympathischen Aktivität einhergehen.

Die vorliegende Arbeit soll Veränderungen der Herzfrequenz nach Beendigung des NCSE im Vergleich zu währenddessen bei Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus untersuchen. Es soll festgestellt werden, ob es zu einem postiktalen Absinken der Herzfrequenz kommt, welches möglicherweise ein geeigneter Prädiktor für das Ende eines NCSE sein könnte.

1.2.3 Reaktion auf eine Benzodiazepingabe

Als Therapie der ersten Stufe eines Status epilepticus, sowohl eines konvulsiven wie auch eines nonkonvulsiven, wird „die Gabe eines Benzodiazepins, präferenziell Lorazepam i.v. empfohlen“ (Rosenow 2012b). Konvulsive Status epileptici werden häufig schon außerhalb des Krankenhauses, von Angehörigen oder dem Rettungsdienst, diagnostiziert und therapiert. Angehörige greifen vermutlich auf die rektale, bukkale oder nasale Applikationsformen eines Benzodiazepins zurück. Es gibt Studien, die im Rettungsdienst der intramuskulären Gabe eines Benzodiazepins eine Gleichwertigkeit zur intravenösen Gabe bestätigen (Silbergleit et al. 2012). Ein nonkonvulsiver Status epilepticus kann mit vielfältigen klinischen Symptomen, wie einer Einschränkung des Bewusstseins, einer Veränderung des Verhaltens, oder anderen, einhergehen (Meierkord u. Holtkamp 2007). Allerdings sind klinische Symptome, da sie teilweise schwer zu erkennen und von nicht-epileptischen Erkrankungen abzugrenzen sind, alleine nicht ausreichend für die Diagnose eines NCSE (Meierkord u. Holtkamp 2007). Zu dem klinischen Bild passende elektroenzephalographische Veränderungen werden in den meisten Definitionen eines NCSE gefordert (Meierkord u. Holtkamp 2007). Deshalb muss die Diagnose eines NCSE mit

Hilfe eines Elektroenzephalogramms (EEG) bestätigt werden (Rosenow et al. 2012a). Man könnte annehmen, dass eine erfolgreiche Benzodiazepingabe, auf Grund derer das epileptische Geschehen sistiert, einen besseren Ausgang des Krankheitsbildes anzeigt als eine Persistenz des NCSE, die mit weiteren Medikamenten behandelt werden muss. In einer Studie wurde demonstriert, dass eine Normalisierung des EEG-Musters nach dem klinisch beobachteten Ende eines Status epilepticus einen sehr guter Prädiktor für ein gutes klinisches *Outcome* darstellt (Jaitly et al. 1997). Es ist ebenfalls denkbar, dass nicht nur eine komplette Normalisierung des EEGs, sondern auch schon eine beobachtbare Reaktion auf die Benzodiazepingabe im Gegensatz zu keinerlei Effekt prädiktiven Wert für eine gute Restitution hat. So demonstrierte eine Studie den prädiktiven Wert einer klinischen Reaktion auf eine Benzodiazepingabe für das Überleben, der Wiedererlangung des Bewusstseins vor Entlassung aus dem Krankenhaus und der Regeneration der funktionellen Fähigkeiten. Eine elektroenzephalographische Reaktion auf die Medikamentengabe zeigte sich in dieser Studie als prädiktiv für eine Wiedererlangung des Bewusstseins, jedoch nicht für die anderen Parameter (Hopp et al. 2011). In einer anderen Untersuchung wurde allerdings kein Unterschied der Wahrscheinlichkeit des Überlebens zwischen *Respondern* und *Nonrespondern* auf eine klinische oder elektroenzephalographische Reaktion auf Benzodiazepingabe gesehen (Shneker u. Fountain 2003). Auch wenn die Applikation des Benzodiazepins nicht während einer EEG-Registrierung durchgeführt wird, muss nach einer erfolgten Gabe jedenfalls festgestellt werden, ob diese den gewünschten Erfolg zeigte, um eine eventuell weitere nötige Behandlung einzuleiten. Aus diesem Grund wäre die Reaktion auf eine Benzodiazepingabe vermutlich bei vielen Patienten ein sehr einfach zu erhebender Prädiktor.

In der vorliegenden Arbeit wurde in einer zweiten Studie überprüft, ob eine elektroenzephalographische Reaktion auf eine Benzodiazepingabe einen geeigneten Prädiktor für das Überleben sowie die Anfallsdauer eines nonkonvulsiven Status epilepticus darstellt.

2. Material und Methoden

Verschiedene Faktoren, die Veränderung der Herzfrequenz nach Beendigung des NCSE und die Reaktion auf eine initiale Benzodiazepingabe, wurden daraufhin untersucht, ob sie einen prädiktiven Wert für das Ende eines NCSE oder dem Überleben und der Dauer eines NCSE haben. Hierfür wurden zwei Untersuchungen durchgeführt.

2.1 Studie 1: Veränderungen der Herzfrequenz als Prädiktor für das Ende eines NCSE

In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden Veränderungen der Herzfrequenz während und nach Beendigung des NCSE untersucht. Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Ulm bewilligt.

2.1.1 Patienten

Alle volljährigen Patienten, bei denen zwischen Juli 2010 und Mai 2012 auf der Schlaganfallereinheit (*Stroke Unit*) der Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU) ein mindestens 24 Stunden andauernder nonkonvulsiver Status epilepticus diagnostiziert wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Aufzeichnung eines Langzeit-Elektrokardiogramms (EKG) gestartet. Patienten, die vor der Beendigung des Anfalles auf die Intensivstation oder in eine andere Einrichtung verlegt wurden, wurden ausgeschlossen. Weiterhin mussten Patienten ausgeschlossen werden, bei denen relevante im Studienprotokoll vorgesehene EKG- oder EEG-Untersuchungen nicht durchgeführt wurden.

Insgesamt wurden 49 Patienten mit NCSE zwischen Juli 2010 und Mai 2012, die kein Ausschlusskriterium erfüllten, in die Studie aufgenommen. Dauerte der NCSE nicht mindestens 24 Stunden an, wurde der entsprechende Patient im Verlauf ausgeschlossen. Bei 29 der primär in die Studie eingeschlossenen Patienten war die Anfallsdauer kürzer als 24 Stunden oder es fehlten einzelne relevante EEG- oder EKG-Aufzeichnungen, somit gingen in die Auswertung 20 Patienten mit vollständigen Daten ein. Bei manchen dieser Patienten trat ein NCSE mehrfach auf. Verschiedene Episoden eines NCSE wurden einzeln betrachtet. So wurden insgesamt 26 Fälle eines NCSE registriert (siehe Abbildung 1). Das

mittlere Alter der Patienten betrug 80,7 Jahre. Eine große Mehrheit der Patienten war weiblich (80%).

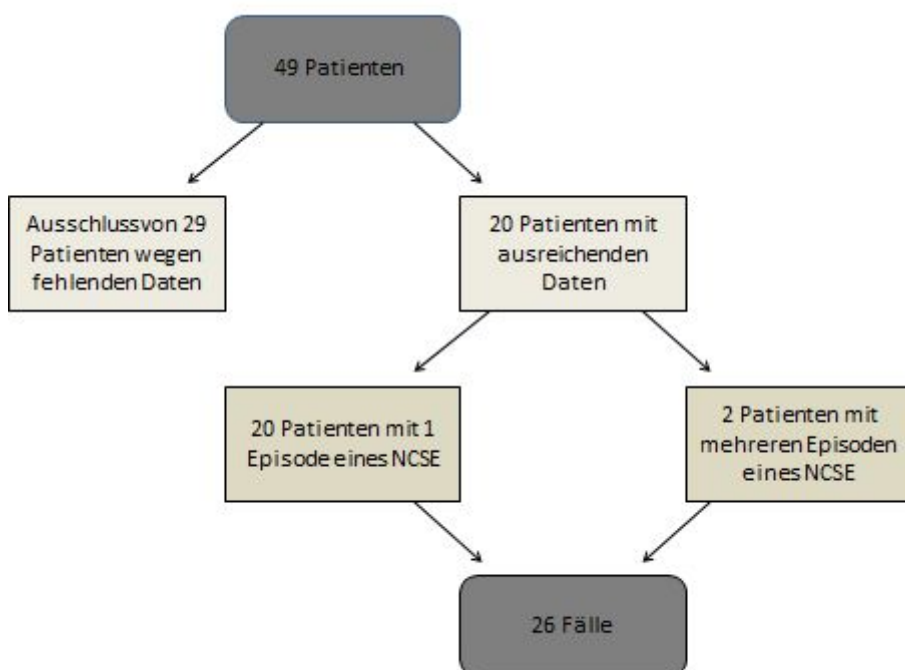


Abbildung 1: Flussdiagramm der in die Studie aufgenommenen Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus (NCSE)

2.1.2 Klassifikation

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Epilepsien zu klassifizieren. Die „Kommission zur Klassifikation und Terminologie“ der Internationalen Liga gegen Epilepsie (*International League Against Epilepsy, ILAE*) beschäftigt sich mit diesem Thema und erstellt Empfehlungen zur Klassifikation von Epilepsien. In der aktuellen Version der Empfehlungen von 2010 gab es einige Änderungen in der Klassifikation von Epilepsien aufgrund der auslösenden Ursachen zu den bis dahin hauptsächlich verwendeten Empfehlungen von 1989. Die bis dahin geläufigen drei Hauptkategorien wurden ersetzt. Anstatt symptomatisch, idiopathisch, und kryptogen (Roger et al. 1989) wird nun eine Kategorisierung in genetisch, strukturell-metabolisch und unbekannter Ursache empfohlen (Berg et al. 2010). Für populationsbasierte Studien scheint es sinnvoll zu sein, weiterhin die Klassifikation von 1989 zu verwenden. Mit dieser Klassifikation fällt eine Einteilung von Patienten in eine dieser drei Kategorien leicht. Da mit dem neuen System eine sehr viel spezifischere Zuordnung zu einem bestimmten Syndrom nötig ist und viele Syndrome wiederum nicht einfach eingeordnet werden können, kann bei vielen Patienten die Ursache der Epilepsie

nicht eindeutig klassifiziert werden. Somit müssen Patienten sehr unterschiedlicher Syndrome unter derselben Kategorie einer unbekanntem Ursache eingeordnet werden. Eine Verwendung der Klassifikation von 1989 mit Modifikationen erscheint somit geeigneter für populationsbasierte Studien (Camfield 2012). In unserer Studie wird die Klassifikation der ILAE von 1989 verwendet.

2.1.3 Studienablauf und Auswertung

Bei allen Patienten des RKU mit Verdacht auf einen NCSE wurde ein EEG durchgeführt, um diese Verdachtsdiagnose abzuklären. Wurde hierbei ein NCSE diagnostiziert oder aber wurde ein NCSE als Zufallsbefund bei einem aus anderen Gründen durchgeführten EEG gesehen, wurde der Patient daraufhin in die Studie aufgenommen.

Ab diesem Zeitpunkt wurde eine Langzeit-EKG-Aufzeichnung bis zur Entlassung des jeweiligen Patienten durchgeführt. Die EKGs wurden automatisch analysiert. Aus der EKG-Auswertung wurde jeweils für 24 Stunden die durchschnittliche Herzfrequenz sowie Rhythmusstörungen wie Tachykardien, ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen und der Anteil an Vorhofflimmern festgehalten.

Außerdem wurde täglich ein EEG abgeleitet, um festzustellen, wann das epileptische Geschehen endete. An Werktagen wurde dies im Rahmen der klinischen Routine von den EEG-Assistentinnen, an Wochenenden und Feiertagen teils vom EEG-Dienst, teils von mir selbst durchgeführt. Im Anschluss daran wurden weitere EEG-Untersuchungen bei klinischem Verdacht auf eine erneute Krankheitsepisode vom behandelnden Arzt veranlasst.

Die Langzeit-EKG-Aufzeichnung erfolgte durch ein fünfadriges Monitorkabel am Philips M3046A Monitor (Philips Deutschland GmbH, Hamburg) am Krankenbett. Die Daten wurden mittels Philips Holter Software, Version 9.2.1 (Philips Deutschland GmbH, Hamburg) ausgewertet.

Die EEG-Ableitung wurde nach dem 10-20-System durchgeführt. Es wurden jeweils mindestens 15 Minuten Hirnstromaktivität festgehalten. Die Ableitung wurde mittels eines Deltamed-Brainbox-1042-Verstärkers (Natus Medical Incorporated, San Carlos, USA) und der dazugehörigen Software (Deltamed Neurofile Coherence) der gleichen Firma aufgezeichnet. Das Hauptkriterium für die Diagnose eines NCSE waren rhythmische epilepsie-

typische Potentiale, die mindestens fünf Minuten andauerten und nicht von motorischen Entäußerungen begleitet wurden. Die Auswertung der EEGs erfolgte durch einen in der EEG-Diagnostik erfahrenen Assistenzarzt sowie den zuständigen Oberarzt.

Die Ergebnisse der EKG- und EEG-Untersuchungen wurden zusammengeführt. Die jeweilig nach der EEG-Registrierung folgenden 24 Stunden der EKG-Ableitung wurden diesem Tag zugeordnet, und daraus die durchschnittliche Herzfrequenz für diesen Tag errechnet. Unterschritt die Dauer des NCSE 24 Stunden und konnten deshalb nur Werte für einen Tag erhoben werden, wurde der entsprechende Patient aus der Studie ausgeschlossen.

Um die Veränderung der Herzfrequenz zu beurteilen, wurde die Herzfrequenz nach Beendigung des NCSE in Relation gesetzt zu der während des NCSE registrierten Herzfrequenz. Es wurde für jeden Fall getrennt der Quotient aus Herzfrequenz nach NCSE mit Herzfrequenz während NCSE (im Folgenden „Quotient Hf“ genannt) gebildet und anhand dessen beurteilt, ob die Herzfrequenz nach Beendigung des NCSE absank (Quotient Hf <1), gleich blieb (Quotient Hf =1) oder anstieg (Quotient Hf >1). Dazu wurden jeweils Tage gewählt, an denen zweifelsfrei 24 Stunden lang entweder ein NCSE bestand oder sicher beendet war und die möglichst zeitlich eng beieinander lagen. Deshalb wurden der vorletzte registrierte Tag mit NCSE und der erste Tag nach Ende des NCSE verglichen. Fehlte an einem dieser Tage die Aufzeichnung der Herzfrequenz oder konnte nicht eindeutig festgestellt werden, an welchem Tag das Ende des NCSE eintrat, wurde der entsprechende Patient aus der Studie ausgeschlossen. An dem letzten Tag, an dem ein NCSE dokumentiert wurde, muss es im Verlauf der folgenden 24 Stunden zu einem Sistieren des NCSE gekommen sein. Deshalb ist dieser Tag nicht eindeutig zuzuordnen und wurde nicht betrachtet.

Des Weiteren wurde der intraindividuelle Verlauf der Herzfrequenz der Patienten betrachtet. Hierzu wurde für sämtliche direkt aufeinander folgende Tage jeweils der Quotient der Herzfrequenz aus dem Folgetag mit dem Vortag gebildet. Für jeden Patienten wurden diese Werte über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg addiert und ein Durchschnittswert errechnet. Dieser Wert gibt die mittlere Veränderung der Herzfrequenz eines Patienten innerhalb 24 Stunden wieder und ist gleichermaßen wie der obig genannte Quotient zu beurteilen.

Zusätzlich wurden aus den Entlassungsbriefen der Patienten sowie falls nötig den Patientenakten das Alter, Geschlecht, kardiale Vorerkrankungen, Ursache des NCSE, sowie medikamentöse antikonvulsive Behandlung erhoben. Sämtliche Daten wurden manuell in eine elektronische Datenbank eingegeben.

Mittels deskriptiver Statistik wurden die Eigenschaften der Patienten bei Studieneinschluss stratifiziert nach den analytischen Gruppen (Quotient $H_f < 1$, Quotient $H_f \geq 1$) ausgewertet. Als Lagemaß wurde der Median verwendet, Konfidenzintervalle des Medians wurden mit Hilfe von Bootstrapping berechnet. Angegebene p-Werte wurden mit Hilfe von t-Tests berechnet. Die Mortalität und Anfallsdauer wurden stratifiziert nach selbigen analytischen Gruppen untersucht. Auf das Vorliegen statistisch signifikanter Unterschiede wurde mit dem Exakten Test nach Fisher getestet. Die Normalverteilung wurde zuvor mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft

Die Mittelwerte der Herzfrequenz während und nach Ende des NCSE wurden mittels des t-Tests für verbundene Stichproben ermittelt und auf signifikante Unterschiede geprüft. In einem *Boxplot*-Diagramm wurde der Verlauf der Herzfrequenz dargestellt. Dieser Verlauf wurde unter Anwendung deskriptiver Statistik ausgewertet.

Das Signifikanzniveau wurde hierbei auf $\alpha=0,05$ festgelegt. Die Daten wurden mit einem Statistikprogramm (IBM SPSS Statistics 21, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) ausgewertet.

2.2 Studie 2: Reaktion auf eine Benzodiazepingabe als Prädiktor für das Überleben

In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird zur Initialtherapie eines NCSE, ebenso wie bei jeder anderen Statusform, die intravenöse Gabe eines Benzodiazepins, vorzugsweise Lorazepam, empfohlen (Rosenow 2012b). In dieser Studie wurde die elektroenzephalographische Reaktion auf eine initiale Benzodiazepingabe als Prädiktor für das Überleben eines NCSE sowie der Anfallsdauer untersucht. Die Daten wurden retrospektiv erhoben.

2.2.1 Patienten

Alle Patienten, bei denen in der Neurologie des RKU ein NCSE bei mindestens einem EEG festgestellt wurde, wurden ausgewählt und deren Daten näher untersucht. Bekamen diese Patienten während einer EEG-Ableitung intravenös das Benzodiazepin Lorazepam zur Behandlung des NCSE verabreicht, wurden sie in die Studie eingeschlossen. Der Zeitraum der Betrachtung erstreckte sich vom 1.1.2010 bis zum 31.12.2011. Außerdem wurde jeder Patient während eines Krankenhaus-Aufenthaltes nur einmalig in die Studie eingeschlossen, auch wenn häufigere Benzodiazepingaben unter EEG-Beobachtung während diesem Aufenthalt vorlagen. Wurde ein Patient innerhalb des Beobachtungszeitraumes mehrmalig mit demselben Krankheitsbild hospitalisiert, wurde er je einmal pro Aufenthalt in die Studie aufgenommen.

Unter Beachtung dieser Kriterien wurden 62 Patienten identifiziert und in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Alter lag bei 72,1 Jahren, 74,2% der Patienten waren weiblich.

2.2.2 Studienablauf und Auswertung

Aus der EEG-Datenbank des RKU wurden alle Patienten identifiziert, bei denen in den Jahren 2010 und 2011 bei mindestens einer EEG-Untersuchung ein NCSE diagnostiziert wurde. Es wurde ermittelt, ob ein initialer intravenöser Behandlungsversuch mit dem Benzodiazepin Lorazepam unternommen wurde. In Einzelfällen wurde während der ersten EEG-Ableitung, in der ein NCSE dokumentiert wurde, keine medikamentöse Therapie beobachtet. Da als medikamentöse Ersttherapie die intravenöse Gabe von Benzodiazepinen

empfohlen ist (Rosenow 2012b), folgte in diesen Fällen in aller Regel kurz darauf, meist wenige Minuten oder Stunden später, eine weitere EEG-Ableitung, in der ein Behandlungsversuch mit Benzodiazepinen erfolgte. Alle Patienten, bei denen ein initialer Behandlungsversuch mit Benzodiazepinen vorlag, wurden in die Studie aufgenommen und das jeweilig erste EEG, bei dem Benzodiazepine appliziert wurden, betrachtet.

Die EEG-Befunde wurden daraufhin untersucht, ob die Patienten eine elektroenzephalographische Reaktion auf die Lorazepamgabe zeigten. Als Reaktion wurden sowohl ein vollständiges Durchbrechen des Anfalles wie auch eine Verringerung der epileptischen Aktivität gewertet. Es wurde weiterhin festgehalten, ob die Reaktion vollständig (komplettes Sistieren der epileptischen Aktivität) oder teilweise (Verringerung der epileptischen Muster) erfolgte. Ging dies nicht aus den Befunden hervor, wurden entsprechende EEGs von einem in der EEG-Diagnostik erfahrenen Arzt daraufhin analysiert. Weiterhin wurden aus den EEG-Aufzeichnungen die Anzahl der Lorazepamgaben, die Dosishöhe, die Dauer bis zu einer eventuellen Reaktion sowie die gesamte Beobachtungsdauer nach Medikamentgabe vermerkt. Außerdem wurde notiert, ob die epileptische Aktivität generalisiert oder fokal auftrat. Des Weiteren wurden das Alter, das Geschlecht, die medikamentöse Weiterbehandlung, eventuelle antikonvulsive medikamentöse Vorbehandlungen und die Dauer des NCSE aus den Entlassungsbriefen, sowie, falls daraus nicht hervorgehend, aus den archivierten Akten der Patienten erhoben. Die Anfallsdauer wurde anhand der EEG-Befunde erhoben. Da EEGs einmal täglich abgeleitet wurden, konnte im Rahmen dieser Studie die Anfallsdauer nur auf einen Tag genau bestimmt werden. Sistierte der NCSE auf die Benzodiazepingabe vollständig und trat kein Rezidiv bis zur nächsten EEG-Ableitung auf, wurde dies als Anfallsdauer von null Tagen definiert. Persistierte der NCSE initial, oder wurde im folgenden EEG trotz initialem Sistieren des NCSE ein Rezidiv nachgewiesen, wurde die Anfallsdauer als Anzahl der Tage, an denen ein NCSE im EEG detektiert wurde, bestimmt. Gegebenenfalls wurde ein Ableben des Patienten während des Krankenhausaufenthalts, sowie, falls ersichtlich, der Grund des Exitus festgehalten.

Für diese Studie wurden EEG-Aufzeichnungen retrospektiv analysiert. Sie waren in gleicher Weise und mit denselben Geräten wie zuvor für die erste Studie beschrieben abgeleitet worden. Ebenso waren die Diagnosekriterien identisch und die Auswertung der EEGs erfolgte gleichermaßen (siehe Kapitel 2.1.3).

In dieser Studie wurden drei Gruppen verglichen: Patienten, die eine vollständige, teilweise oder gar keine Reaktion auf eine Benzodiazepingabe zeigten. Stratifiziert nach

diesem Unterscheidungskriterium wurden Patientencharakteristika sowie Lokalisation und Ursachen des NCSE deskriptiv ausgewertet. Auf das Vorliegen von statistisch signifikanten Unterschieden wurde mit Hilfe des t-Tests geprüft. Die Zeiten bis zum Auftreten einer Reaktion sowie die gesamten Beobachtungszeiten wurden deskriptiv verglichen. Der Einfluss einer Reaktion auf die Benzodiazepingabe auf das Überleben sowie die Anfallsdauer wurde deskriptiv ausgewertet. Bei der binären Variablen „Überleben“ wurde der Chi-Quadrat Test beziehungsweise der Exakte Test nach Fisher gewählt, um auf das Vorliegen von statistisch signifikanten Unterschieden zu prüfen. Für die stetig verteilte Variable „Anfallsdauer“ wurde eine einfaktorische Analysis of Variance (ANOVA) verwendet. Die Normalverteilung der Daten wurde zuvor mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft.

In einer univariablen logistischen Regression wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf das Überleben untersucht. Weiterhin wurde eine multivariable Untersuchung der Reaktion auf die Benzodiazepingabe in einer logistischen Regression kontrolliert für verschiedene mögliche Störgrößen durchgeführt.

In der uni- und multivariablen Untersuchung wurden zwei unterschiedliche Definitionen einer Reaktion auf die Benzodiazepingabe verwendet, um in den einzelnen Untergruppen eine ausreichende Patientenzahl zu erreichen. In einigen Analysen wurde jegliche erfolgte Reaktion, gleich ob teilweise oder vollständig vorliegend, als positive Reaktion definiert. In anderen Auswertungen wurde nur ein vollständiges Sistieren epileptischer Aktivitäten als positive Reaktion gewertet. Die jeweils verwendete Definition ist an entsprechender Stelle gekennzeichnet.

Die erhobenen Daten wurden ebenfalls mittels des Statistikprogramms SPSS (IBM SPSS Statistics 21, IBM Corporation, Armonk, New York, USA) ausgewertet.

Da für diese retrospektive Studie Daten anonymisiert gespeichert wurden und somit kein Rückschluss auf die Identität der Patienten möglich ist wurde kein Ethikantrag gestellt.

Aus den zuvor genannten Gründen wurde zur Einteilung der Ursachen der Epilepsien ebenfalls die Klassifikation der ILAE von 1989 verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Studie 1: Veränderungen der Herzfrequenz als Prädiktor für das Ende eines NCSE

Im Studienzeitraum wurden 49 Patienten mit NCSE identifiziert und in die Studie eingeschlossen. Dauerte der NCSE nicht mindestens 24 Stunden an, konnte kein Wert für die durchschnittliche Herzfrequenz während des NCSE erhoben werden. Deshalb mussten diese Patienten im Verlauf aus der Studie ausgeschlossen werden. Vereinzelt mussten Patienten aus anderen Gründen ausgeschlossen werden. Es kam vor, dass aufgrund von einer an einem bestimmten Tag nicht durchgeführten EEG-Untersuchung nicht festgestellt werden konnte, an welchem Tag das Ende des NCSE eintrat. Ebenfalls gab es einen Einzelfall, in dem aufgrund einer zu kurzen EKG-Ableitung kein Wert für die Herzfrequenz nach Ende des NCSE festgestellt werden konnte.

Es konnten von 20 der ursprünglich in die Studie eingeschlossenen Patienten vollständige Datensätze erhoben werden. Diese gingen letztendlich in die Analyse ein. Teilweise traten bei Patienten im Laufe ihres Krankenhausaufenthaltes mehrere Episoden eines NCSE auf. Insgesamt gingen in die Auswertung 26 Episoden eines NCSE ein.

Pro Einzelfall wurden im Mittel 5,09 EEG-Ableitungen, davon 2,73 während und 2,36 nach Ende des NCSE, durchgeführt. Es wurden durchschnittlich 7,09 Tage durchgehende EKG-Aufzeichnung, 2,59 während und 4,50 nach Ende des NCSE, dokumentiert.

3.1.1 Patientencharakteristika bei Studieneinschluss

Für die Analyse der Patientencharakteristika wurden die 20 eingeschlossenen Patienten betrachtet. Es wurde stratifiziert nach dem Unterscheidungskriterium des Absinkens der Herzfrequenz nach Ende des NCSE. Traten bei einem Patienten mehrfache Episoden eines NCSE auf, wurde der Mittelwert des Quotient Hf gebildet, und der Patient so eingruppiert. Das mediane (Interquartilsabstand IQR) Alter des untersuchten Patientenkollektivs lag bei 80,0 Jahren (74,8 – 87,3 Jahre). Eine symptomatische Epilepsie war bei allen Patienten auslösend für den NCSE verantwortlich. Die häufigsten Ursachen der symptomatischen Epilepsie waren zerebrale Ischämien, subkortikale vaskuläre Enzephalopathien sowie entzündliche Erkrankungen wie Meningitis und Enzephalitis. Ein Großteil der Patienten

war weiblich (80%). Kardiale Erkrankungen waren bei 45% der Patienten vorbekannt. In diesem Patientenkollektiv kamen koronare Herzerkrankung, Vorhofflimmern sowie absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, Zustand nach Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz vor. Es gab keine signifikanten Unterschiede der Verteilung des Alters, Geschlechts, kardialer Vorerkrankungen oder Ursachen des NCSE zwischen Patienten, bei denen die Herzfrequenz nach Beendigung des epileptischen Geschehens absank (Quotient Hf < 1) und Patienten, bei denen sie gleich blieb oder anstieg (Quotient Hf ≥ 1) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Patientencharakteristika aller in die Studie eingeschlossenen Patienten getrennt nach Veränderung der Herzfrequenz

	Gesamt	Quotient Hf < 1*	Quotient Hf ≥ 1*	p-Wert**
Anzahl der Patienten	20	11	9	
(prozentualer Anteil)	(100,0)	(55,0)	(45,0)	
Median des Alters in Jahren	80,0	80,0	80,0	0,911
(IQR)	(74,8 – 87,3)	(74,0 – 90,0)	(75,5 – 85,0)	
Prozentuale Aufteilung des Alters (N)				0,743
Unter 70 Jahre	10,0 (2)	18,2 (2)	0 (0)	
70 bis 80 Jahre	30,0 (6)	18,2 (2)	44,4 (4)	
Ab 81 Jahre	60,0 (12)	63,6 (7)	55,6 (5)	
Anteil der weiblichen Patienten in %	80,0	72,7	89,0	0,380
(N)	(16)	(8)	(8)	
Kardiale Vorerkrankungen in %	45,0	54,5	33,3	0,367
(N)	(9)	(6)	(3)	
Ursachen der symptomatischen Epilepsien				
in % (N)				0,623
Ischämie	45,0 (9)	54,5 (6)	33,3 (3)	
Subkortikale vaskuläre Enzephalopathie	20,0 (4)	9,1 (1)	33,3 (3)	
Enzephalitis, Meningitis	15,0 (3)	18,2 (2)	11,1 (1)	
Intrazerebrale Blutung	10,0 (2)	9,1 (1)	11,1 (1)	
Zerebrale Metastasen	5,0 (1)	9,1 (1)	0,0 (0)	
Keine Ursache bekannt	5,0 (1)	0 (0)	11,1 (1)	

IQR: Interquartils-Abstand, N: Anzahl; Hf: Herzfrequenz

*Quotient Hf < 1 = Absinken der Herzfrequenz nach Beendigung des NCSE; Quotient Hf ≥ 1 gleichbleibende oder ansteigende Herzfrequenz nach Beendigung des NCSE

**p-Werte aus t-Test

3.1.2 Mortalität und Anfallsdauer

Die Mortalität betrug 27% (in 7 von 26 Episoden eines NCSE verstarben die Patienten während des Krankenhausaufenthaltes). In 16 Fällen konnte ein Abfall der Herzfrequenz nach Beendigung des Status beobachtet werden, während bei den restlichen 10 Fällen die Herzfrequenz gleich blieb oder anstieg.

Im Falle eines Absinkens der Herzfrequenz (Quotient $Hf < 1$) verstarben Patienten in 31% der Episoden (5 von 16). Die Mortalität war dagegen mit 20% (2 von 10) niedriger, wenn die Herzfrequenz gleich blieb oder anstieg (Quotient $Hf \geq 1$) (siehe Abbildung 2). Dieser Unterschied der Mortalitäten ist nicht signifikant ($p = 0,208$).

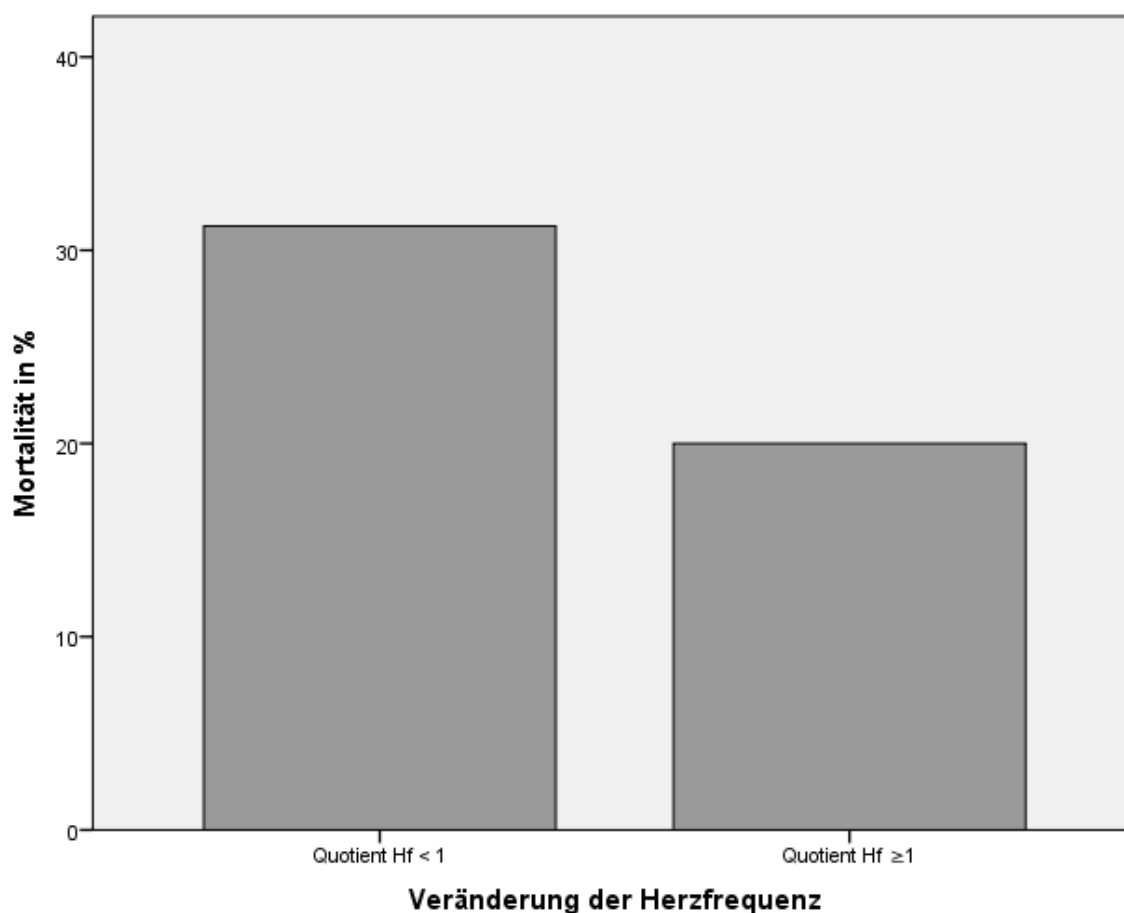


Abbildung 2: Vergleich der Mortalität bei Patienten, bei denen die Herzfrequenz nach Beendigung des NCSE absank (links), mit Patienten, bei denen sie gleich blieb oder anstieg (rechts)
 Hf: Herzfrequenz, Quotient $Hf < 1$: abfallende Herzfrequenz, Quotient $Hf \geq 1$: gleichbleibende oder ansteigende Herzfrequenz

Die mediane Anfallsdauer betrug 2,0 Tage (IQR 1,0 – 3,5 Tage). Bei abfallender Herzfrequenz (Quotient $Hf < 1$) war eine kürzere mediane Anfallsdauer von 1,5 Tagen (IQR 1,0 – 2,75) festzustellen. Bei gleichbleibender oder ansteigender Herzfrequenz (Quotient $Hf \geq 1$) verblieben die Patienten mit median 3,0 Tagen (IQR 2,0 – 6,5) länger im NCSE. Ein Vergleich der Mittelwerte zeigte bei einem p-Wert von 0,054 keine Signifikanz des Unterschiedes der Anfallsdauer zwischen den Untergruppen.

Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, könnten dieses Ergebnis allerdings verzerrt haben, da eine scheinbar kürzere Anfallsdauer durch einen darauffolgenden Exitus bedingt sein könnte. Schloss man die 7 Fälle aus, in denen Patienten

während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, veränderten sich die Ergebnisse nur gering. Bei einem Abfall der Herzfrequenz (Quotient $H_f < 1$) betrug die mediane Anfallsdauer 1,0 Tage (IQR 1,0 – 2,0 Tage). blieb die Herzfrequenz auf einem Niveau oder stieg sie an, verlängerte sich die mediane Anfallsdauer auf 4,0 Tage (IQR 2,0 – 7,5 Tage). Auch diese Verteilung ist bei einem p-Wert des Mittelwertvergleichs von 0,066 nicht signifikant.

3.1.3 Veränderungen der Herzfrequenz

Die mittlere Herzfrequenz aller Patienten während des NCSE betrug 88,9 (95%-KI: 82,8 – 94,9). Nach Beendigung des Status wurde eine etwas niedrigere mittlere Herzfrequenz von 85,6 (95%-KI: 79,4 – 91,9) festgestellt. Die Mittelwerte der Herzfrequenz während und nach Beendigung des NCSE unterschieden sich nicht statistisch signifikant ($p=0,137$) (siehe [Tabelle 2](#)).

Tabelle 2: Lage- und Streuungsmaße der Herzfrequenz während und nach Ende des NCSE aller in die Studie eingeschlossenen Patienten

	Mittelwert	Varianz	Standardabweichung	95%-Konfidenzintervall	p-Wert*
Hf während des NCSE	88,9	225,2	15,0	82,8 – 94,9	
Hf nach Ende des NCSE	85,6	240,6	15,5	79,4 – 91,9	
					0,137

Hf: Herzfrequenz, NCSE: nonkonvulsiver Status epilepticus
*p-Wert aus t-Test für verbundene Stichproben

Betrachtete man den Verlauf der Herzfrequenz bei allen Patienten, konnte festgestellt werden, dass die Herzfrequenz nach Beendigung der epileptischen Aktivität geringfügig absank. Der Quotient aus der Herzfrequenz nach Ende des NCSE mit der Herzfrequenz während des NCSE aller Patienten betrug durchschnittlich 0,97 (95%-KI: 0,92 – 1,02). Es wurde ebenfalls der intraindividuelle Verlauf der Herzfrequenz analysiert. Der über alle Beobachtungstage registrierte durchschnittliche Quotient der Herzfrequenz betrug 1,00 bei einem 95%-Konfidenzintervall von 0,98 bis 1,02. Daran war zu erkennen, dass zwischen den verschiedenen Tagen, unabhängig vom Vorliegen eines NCSE, durchschnittlich keine Veränderung der Herzfrequenz auftrat. Da eine Überschneidung der Konfidenzintervalle der Veränderung der Herzfrequenz nach Ende des NCSE und über alle Tage hinweg

beobachtet wurde, kann dieser Unterschied nicht als statistisch signifikant gewertet werden (siehe Abbildung 3).

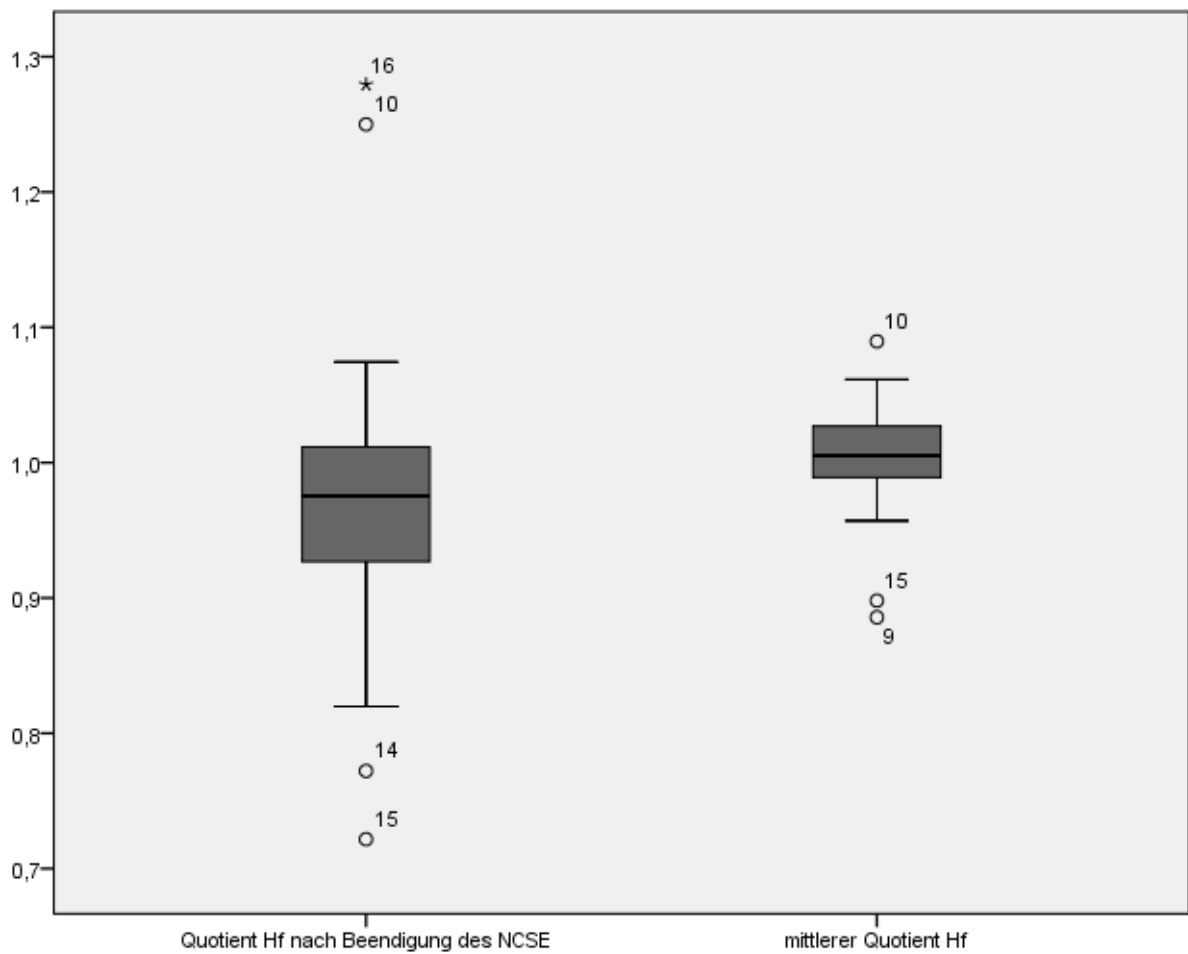


Abbildung 3: *Boxplot* Diagramm der Veränderung der Herzfrequenz nach Ende des nonkonvulsiven Status epilepticus (NCSE) (links) verglichen mit der mittleren Veränderung der Herzfrequenz über alle Beobachtungstage (rechts) aller in die Studie eingeschlossenen Patienten

3.2 Studie 2: Reaktion auf eine Benzodiazepingabe als Prädiktor für das Überleben

3.2.1 Patientencharakteristika bei Studieneinschluss

Im Beobachtungszeitraum wurden 62 Patienten mit NCSE identifiziert, die alle Einschlusskriterien erfüllten und auf die keine der Ausschlusskriterien zutrafen.

3.2.1.1 Alter, Geschlecht und vorbestehende Diagnose einer Epilepsie

Das mediane Alter der Patienten lag bei 76,5 Jahren (IQR 63,8 – 80,3 Jahre). Die Mehrheit der Patienten war weiblich. Patienten, die keine Reaktion auf die Benzodiazepingabe zeigten, waren häufiger antikonvulsiv vorbehandelt worden als Patienten, die auf die Gabe reagierten. Es gab keine signifikanten Unterschiede der Verteilung des mittleren Alters, Geschlechts oder antikonvulsiver Vorbehandlung in den verschiedenen Untergruppen (siehe [Tabelle 3](#)).

Tabelle 3: Patientenmerkmale aller in die Studie aufgenommenen Patienten getrennt nach elektroenzephalographischer Reaktion auf Benzodiazepingabe

	Reaktion auf Benzodiazepingabe			Gesamt	p-Wert*
	keine	teilweise	vollständig		
Anzahl	20	18	24	62	
Medianes Alter in Jahren (IQR)	77,5 (67,3 – 81,5)	69,5 (62,0 – 77,0)	78,0 (66,0 – 83,3)	76,5 (63,8 – 80,3)	0,449
Anteil der weiblichen Patienten in % (N)	65,0 (13)	72,2 (13)	83,3 (20)	74,2 (46)	0,360
Anteil der antikonvulsiv vorbehandelten Patienten in % (N)	55,0 (11)	33,3 (6)	29,2 (7)	38,7 (24)	0,185

N: Anzahl, IQR: Interquartils-Abstand

*p-Wert aus Exaktem Test nach Fisher

3.2.1.2 Benzodiazepindosierung

Da diese Studie retrospektiv durchgeführt wurde, wurden unterschiedliche Dosierungen an Benzodiazepinen während des initialen Behandlungsversuches verwendet. Bei dem

größten Anteil der Patienten (83,9%) wurden Dosierungen bis einschließlich 2 Milligramm (mg) Lorazepam appliziert. Nur bei wenigen Patienten wurden höhere Dosierungen verwendet. Die Höhe der Benzodiazepindosis zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die beobachtete Reaktion im EEG (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Prozentuale Verteilung der Benzodiazepindosierung, aufgeteilt nach der Reaktion auf die initiale Benzodiazepingabe aller eingeschlossenen Patienten

		Reaktion auf Benzodiazepingabe			p-Wert*
		keine	teilweise	vollständig	
Benzodiazepindosis					
Anzahl der Patienten		20	18	24	
Anteil der Patienten]0 – 2] mg	95,0 (19)	72,2 (13)	83,3 (20)	
in % (N)]2 – 4] mg	5,0 (1)	22,2 (4)	16,7 (4)	
	> 4 mg	0,0 (0)	5,6 (1)	0,0 (0)	
					0,233

N: Anzahl, mg: Milligramm

*p-Wert aus Exaktem Test nach Fisher

Es wurde ebenfalls untersucht, ob sich die Höhe der verwendeten Benzodiazepindosierung zwischen den verschiedenen Statusarten unterschied. Dabei wurde festgestellt, dass keine signifikant unterschiedlichen Dosierungen an Lorazepam zwischen Patienten mit generalisiertem, fokalem, oder nicht eindeutig zuzuordnendem NCSE verwendet wurden (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Prozentuale Verteilung der Benzodiazepindosierungen nach Lokalisation des NCSE aller in die Studie eingeschlossenen Patienten

		Lokalisation des NCSE			p-Wert*
		generalisiert	fokal	nicht eindeutig	
Benzodiazepindosis					
Anzahl der Patienten		31	23	8	
Anteil der Patienten]0 – 2] mg	71,0 (22)	95,7 (22)	100,0 (8)	
in % (N)]2 – 4] mg	25,8 (8)	4,3 (1)	0,0 (0)	
	> 4 mg	3,2 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	
					0,101

N: Anzahl, mg: Milligramm

*p-Wert aus Exaktem Test nach Fisher

3.2.1.3 Lokalisation des epileptischen Geschehens

Die häufigste Statusart, die bei 50,0% der Patienten registriert wurde, war der generalisierte NCSE. Bei 37,1% wurde ein fokales Auftreten des NCSE beobachtet, bei den restlichen 12,9% konnte nicht eindeutig zugeordnet werden, ob der NCSE generalisiert oder fokal

auftrat. Die Lokalisation des epileptischen Geschehens war nicht gleichmäßig auf die Untergruppen der Reaktion auf die Benzodiazepingabe verteilt. Es fiel auf, dass eine Mehrheit derjenigen Patienten, die eine vollständige Reaktion auf die Benzodiazepingabe zeigten, einen generalisierten NCSE aufwies. Bei teilweiser oder keiner Reaktion auf die Benzodiazepingabe lag etwas häufiger ein fokales als ein generalisiertes Anfallsgeschehen vor (siehe Abbildung 4). Dieser Unterschied in der Verteilung erwies sich allerdings nicht als signifikant ($p=0,148$) und könnte somit zufällig entstanden sein.

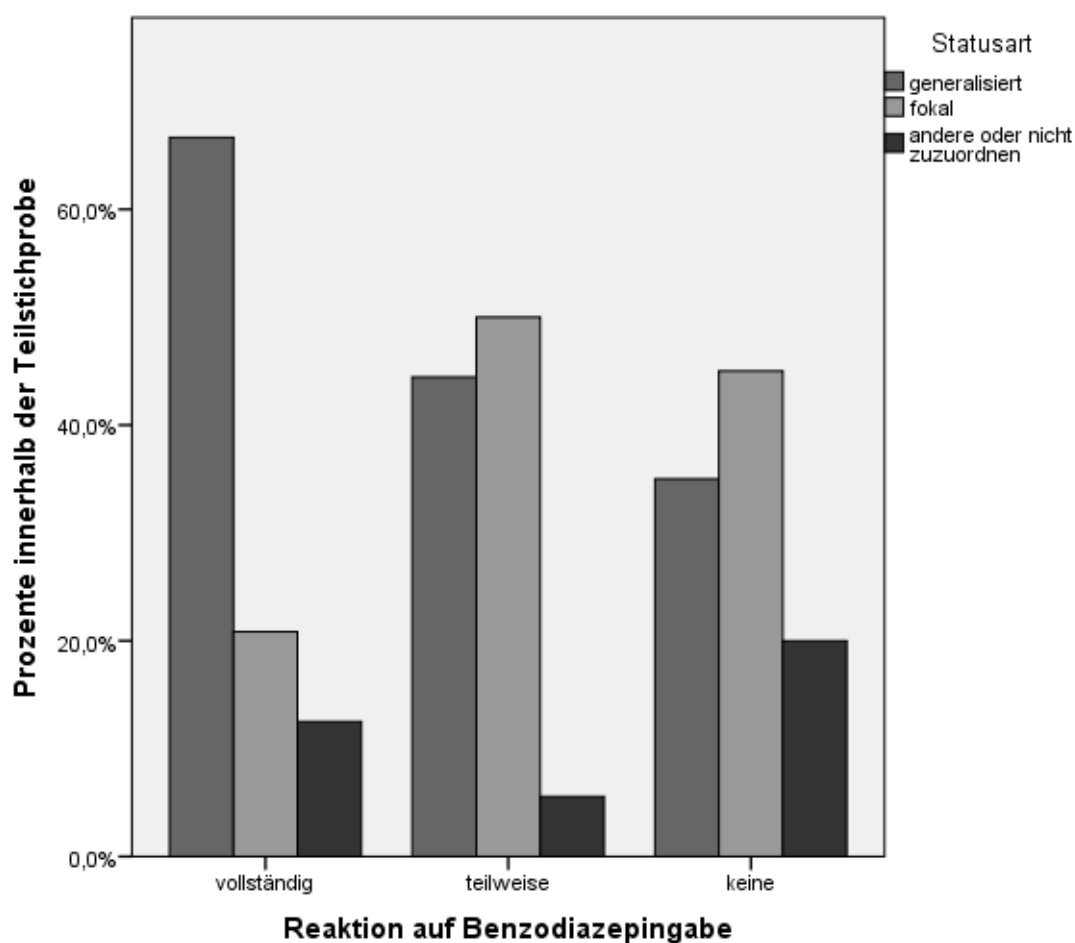


Abbildung 4: Prozentuale Verteilung der Statusarten (generalisiert, fokal, andere) aller in die Studie eingeschlossenen Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus, aufgeteilt nach der Reaktion auf die Benzodiazepingabe (vollständig, teilweise, keine)

Wurden in einer weiteren Analyse alle Patienten ausgeschlossen, deren Statusart nicht sicher klassifizierbar war, zeigte sich weiterhin bei einem p-Wert von 0,098 kein signifikanter Unterschied der Aufteilung der Lokalisation des epileptischen Geschehens zwischen den verschiedenen Untergruppen der Reaktion auf die Benzodiazepingabe.

Wenn man allerdings nur eine vollständige Reaktion auf die Benzodiazepingabe wertete und somit in Persistieren und Sistieren des NCSE gruppierte, zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei einem p-Wert von 0,047. Bei Patienten, die auf die Benzodiazepingabe hin

eine vollständige Reaktion zeigten (vollständiges Sistieren), wurde wesentlich häufiger ein generalisierter (76,2%) als ein fokaler (23,8%) NCSE registriert. Bei Persistieren des NCSE war die Aufteilung der Statusart ähnlich (siehe [Abbildung 5](#)).

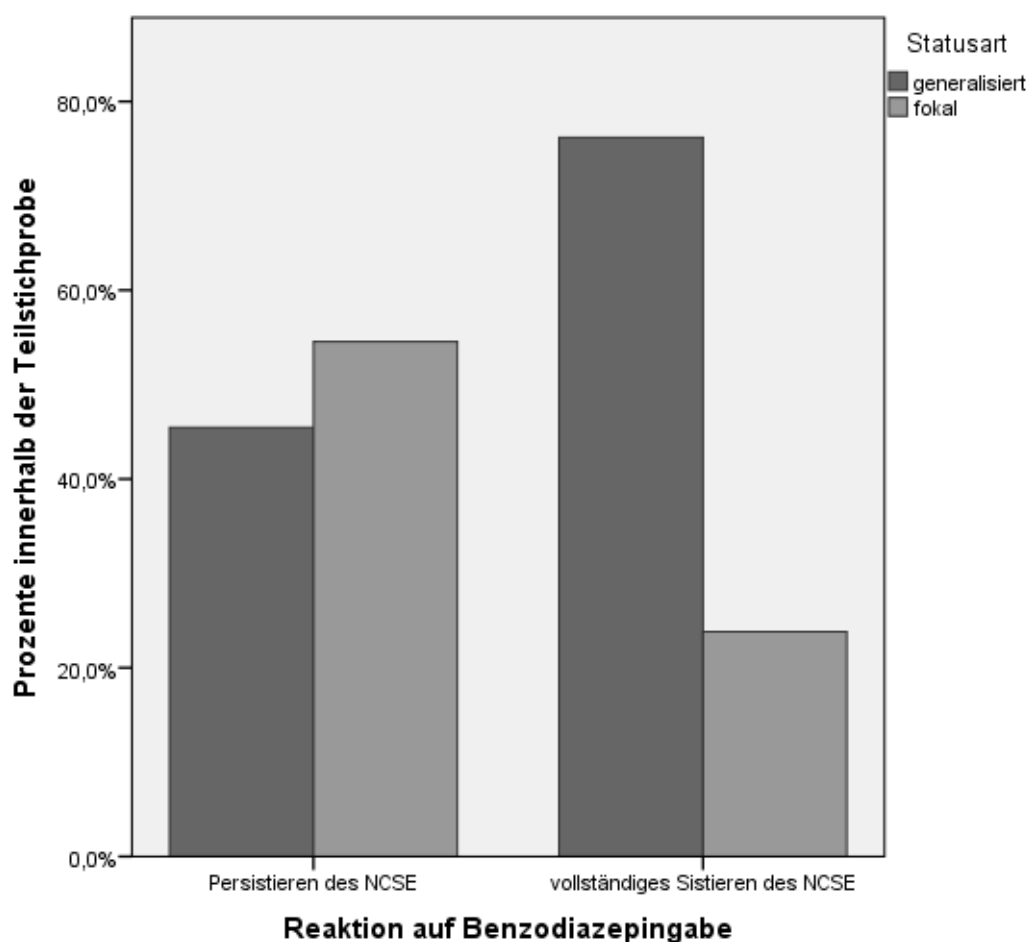


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung der Statusarten aller in die Studie eingeschlossenen Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus (NCSE), die einen fokalen oder generalisierten Status aufwiesen, aufgeteilt nach der Reaktion auf die Benzodiazepingabe (Persistieren, vollständiges Sistieren)

3.2.1.4 Ursachen des NCSE

In den meisten Fällen (95,2%) war eine symptomatische Epilepsie ursächlich für den NCSE verantwortlich. Bei zwei Patienten (3,2%) lag eine idiopathische Epilepsie vor, eine kryptogene Epilepsie war als Ursache des Krankheitsbildes bei einem Patienten (1,6%) angegeben. Die Diagnose war von den behandelnden Ärzten bereits vor Auftreten des NCSE gestellt worden.

Vaskuläre Ursachen waren am häufigsten (69,4%) ursächlich für eine symptomatische Epilepsie. Weitere Auslöser für eine symptomatische Epilepsie waren entzündlicher oder metabolischer Natur sowie bösartige Erkrankungen und hypoxische Hirnschäden. Es gab

keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Ursachen für das Auftreten des NCSE ($p=0,480$) (siehe Tabelle 6). Ebenfalls waren die Ursachen der meist dem NCSE zugrunde liegenden symptomatischen Epilepsien in den verschiedenen Untergruppen ähnlich verteilt (siehe Tabelle 7). Es gab hierbei keine signifikanten Unterschiede ($p=0,234$).

Tabelle 6: Anteil der Ursachen des NCSE aller in die Studie eingeschlossenen Patienten

		Reaktion auf Benzodiazepingabe			Gesamtanzahl
		keine	teilweise	vollständig	
Ursache des NCSE in % (N)	Symptomatische Epilepsie	90,0 (18)	94,4 (17)	100,0 (24)	59
	Idiopathische Epilepsie	5,0 (1)	5,6 (1)	0,0 (0)	2
	Kryptogene Epilepsie	5,0 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	1
Gesamtanzahl		20	18	24	62

NCSE: nonkonvulsiver Status epilepticus, N: Anzahl

Tabelle 7: Aufteilung der die symptomatischen Epilepsien verursachenden Pathologien aller in die Studie eingeschlossenen Patienten, bei denen eine symptomatische Epilepsie vorlag

		Reaktion auf Benzodiazepingabe			Gesamtanzahl
		keine	teilweise	vollständig	
Ursache der symptomatischen Epilepsien in % (N)	Vaskulär	66,7 (12)	76,5 (13)	75,0 (18)	72,9 (43)
	Entzündlich	16,7 (3)	5,9 (1)	4,2 (1)	8,5 (5)
	Metabolisch	0,0 (0)	0,0 (0)	12,5 (3)	5,1 (3)
	Tumor	5,6 (1)	5,9 (1)	0,0 (0)	3,4 (2)
	Hypoxie	0,0 (0)	5,9 (1)	4,2 (1)	3,4(2)
	Andere oder nicht näher bestimmt	11,1 (2)	5,9 (1)	4,2 (1)	6,8 (4)
Gesamtanzahl		18	17	24	59

N: Anzahl, NCSE: nonkonvulsiver Status epilepticus

3.2.1.5 Zeit bis zum Auftreten einer Reaktion auf die Benzodiazepingabe und Nachbeobachtungsdauer

Bei insgesamt 42 Patienten konnte eine elektroenzephalografische Reaktion auf die Gabe von Benzodiazepinen hin gesehen werden. Diese trat im Mittel nach 2:09 Minuten bei einer Standardabweichung von 1:09 Minuten auf. Die Patienten wurden durchschnittlich 9:51 Minuten nach Gabe des Benzodiazepins weiter beobachtet.

Da die Nachbeobachtungszeit mehr als 6 Standardabweichungen größer als die durchschnittliche Zeit bis zu einer Reaktion betrug, kann man annehmen, dass die Nachbeobachtungszeit ausreichend war, um eine eventuell auftretende Reaktion auf die Benzodiazepingabe zu detektieren. Unter der Annahme einer Normalverteilung der Zeit bis zum

Auftreten einer Reaktion würden mindestens 99,9% Prozent aller Reaktionen in den Beobachtungszeitraum fallen.

3.2.2 Einfluss der Reaktion auf eine Benzodiazepingabe auf das Überleben

Nach Diagnosestellung des NCSE wurde initial bei jedem Patienten ein Behandlungsversuch mit Benzodiazepinen unternommen. Hierauf sistierte bei 24 der 62 Patienten (38,7%) das epileptische Muster vollständig. Bei weiteren 18 Patienten (29,0%) zeigte sich eine Besserung des elektroenzephalographischen Befundes im Sinne eines verringerten Auftretens epileptiformer Muster, jedoch kein vollständiges Durchbrechen des NCSE. 20 Patienten (32,3%) zeigten keine Änderung der elektroenzephalographischen Aktivität.

Die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes lag bei den in der Studie eingeschlossenen Patienten bei 17,7% (11 von 62). Am höchsten war die Mortalität bei Patienten, die keine Reaktion auf die Benzodiazepingabe zeigten. Bei komplettem Sistieren der epileptischen Muster wie auch Verringerung der epileptischen Aktivität sank die Mortalität (siehe Tabelle 8). Diese gefundenen Unterschiede zeigten sich jedoch nicht als signifikant ($p=0,595$).

Tabelle 8: Mortalität aller in die Studie eingeschlossenen Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus aufgeteilt nach der Reaktion auf die Benzodiazepingabe

		Mortalität in % (N)	Anzahl insgesamt
Reaktion auf Benzodiazepingabe	Keine	25,0 (5)	20
	Teilweise	11,1 (2)	18
	Vollständig	16,7 (4)	24
Gesamt mortalität		17,7 (11)	62

N: Anzahl

Untersuchte man die Patienten getrennt nach der Lokalisation des epileptischen Geschehens, so zeigte sich eine niedrigere Mortalität für Patienten mit fokalem NCSE (8,7%; 2 von 23) als bei generalisiertem NCSE (22,6%; 7 von 31). Bei einem p-Wert von 0,354 war dies nicht signifikant.

Betrachtete man nur diejenigen 31 Patienten, die ein generalisiertes Anfallsgeschehen aufwiesen, zeigte sich ein deutlicherer Zusammenhang. Hier überlebten alle Patienten, die

eine teilweise Reaktion zeigten (Mortalität 0%, 0 von 8), bei vollständiger Reaktion lag die Mortalität bei 18,8% (3 von 16). Hingegen war die Mortalität der Patienten, die keine Reaktion aufwiesen, mit 57,1% (4 von 7) deutlich höher (siehe Tabelle 9). Bei einem p-Wert von 0,027 wurde dies als signifikant betrachtet.

Tabelle 9: Mortalität aller in die Studie eingeschlossenen Patienten mit generalisiertem nonkonvulsivem Status epilepticus aufgeteilt nach der Reaktion auf die Benzodiazepingabe

		Mortalität in % (N)	Anzahl insgesamt
Reaktion auf Benzodiazepingabe	Keine	57,1 (4)	7
	Teilweise	0,0 (0)	8
	Vollständig	18,8 (3)	16
Gesamt mortalität		22,6 (7)	31

N: Anzahl

Betrachtete man die 23 Patienten mit fokalem Anfallsgeschehen, konnte der Zusammenhang nicht nachgewiesen werden. Die Mortalitäten unterschieden sich in allen Untergruppen der Reaktion auf die Benzodiazepingabe mit 0,0% (0 von 9) (keine Reaktion), 11,1% (1 von 9) (teilweise Reaktion) und 20,0% (1 von 5) (vollständige Reaktion) nur wenig. Dies war nicht signifikant ($p=0,680$).

3.2.3 Einfluss der Reaktion auf eine Benzodiazepingabe auf die Anfallsdauer

Neben dem Überleben bei Entlassung aus dem Krankenhaus wurde als weitere unabhängige Variable die Dauer des epileptischen Geschehens betrachtet. Für diese Auswertung wurden jedoch nur solche Patienten untersucht, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden. Patienten, die nicht überlebten, verstarben teils noch während eines andauernden NCSE, teils auch nach Beendigung des NCSE. Da eine vermeintlich kürzere Anfallsdauer durch ein Versterben noch während des NCSE verursacht sein worden könnte, wäre es möglich, dass die Betrachtung solcher Patienten zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt hätte. Somit wurden für folgende Ergebnisse diejenigen 51 Patienten untersucht, die lebend aus dem Krankenhaus entlassen wurden.

Die mediane Anfallsdauer betrug 2,0 Tage. Die Mittelwerte der verschiedenen Untergruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant ($p = 0,662$) (siehe Tabelle 10). Auch bei

getrennter Betrachtung von Patienten mit generalisiertem und fokalem NCSE unterschied sich die mediane Dauer der Anfälle nicht signifikant.

Tabelle 10: Vergleich der Anfallsdauer aller in die Studie eingeschlossenen Patienten in den verschiedenen Untergruppen der Reaktion auf Benzodiazepingabe

		N	Median der Anfallsdauer (IQR)		
			Alle Patienten	Generalisierter NCSE	Fokaler NCSE
Reaktion auf Benzodiazepingabe	Keine	15	1,0 (1,0 – 6,0)	1,0 (1,0 – 1,0)	4,0 (1,0 – 7,0)
	Teilweise	16	2,0 (1,0 – 4,5)	2,0 (1,0 – 4,5)	1,5 (1,0 – 6,75)
	vollständig	20	2,0 (0,0 – 5,0)	2,0 (0,0 – 4,5)	0,0 (0,0 – 3,75)
	gesamt	51	2,0 (1,0 – 5,0)	2,0 (1,0 – 3,75)	2,0 (1,0 – 6,0)
p-Wert*			0,662	0,667	0,540

IQR: Interquartils-Abstand, NCSE: nonkonvulsiver Status epilepticus, N: Anzahl

*p-Wert aus ANOVA (Analysis of Variance)

Nach initialem Sistieren des NCSE nach Benzodiazepingabe kam es häufig zu einem erneuten Auftreten des NCSE bis zur nächsten EEG-Kontrolle. Nur bei 37,5% der Patienten, bei denen der NCSE auf die Benzodiazepingabe hin vollständig sistierte, trat bis zum nächsten Tag kein erneuter NCSE auf, womit die Anfallsdauer null Tage betrug. Bei einem Anteil der Patienten mit initial teilweiser Reaktion wie auch gar keiner nachweisbaren Reaktion auf die Benzodiazepingabe sistierte der NCSE spontan bis zur EEG-Kontrolle am Folgetag, womit die Anfallsdauer als ein Tag gewertet wurde. Dies war bei 44,4% der Patienten mit teilweiser Reaktion und 55,0% der Patienten mit keiner Reaktion zu beobachten (siehe [Abbildung 6](#)).

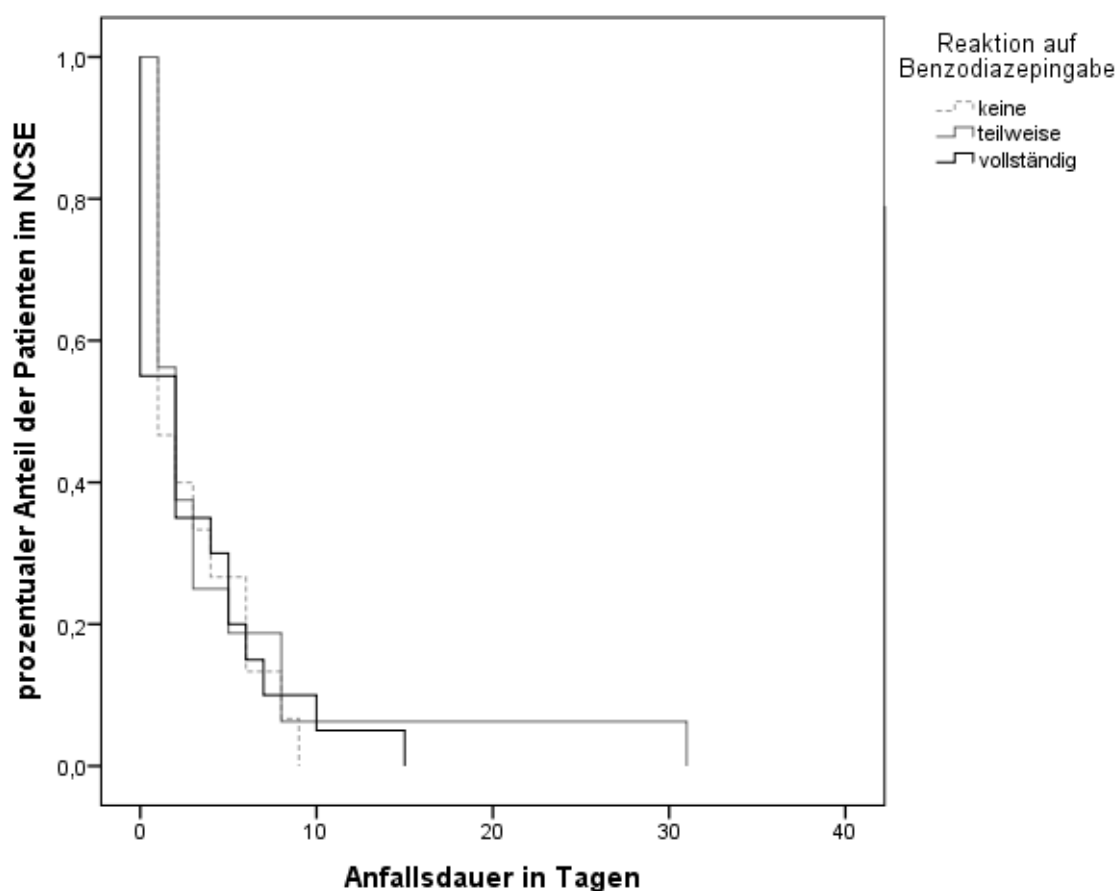


Abbildung 6: Grafische Darstellung der Anfallsdauer aller den nonkonvulsiven Status epilepticus überlebenden Patienten aufgetrennt nach der Reaktion auf die Benzodiazepingabe in einem Kaplan-Maier-Diagramm

3.2.4 Univariable und multivariable Untersuchung des Überlebens mit logistischer Regression

In der durchgeführten deskriptiven Datenanalyse wurde festgestellt, dass Patienten mit generalisiertem NCSE, die eine Reaktion auf eine initiale Benzodiazepingabe zeigten, häufiger überlebten als solche, bei denen keine Veränderungen auf die Gabe von Benzodiazepinen hin festzustellen waren. Bei Patienten mit fokalem NCSE konnte diese Assoziation nicht festgestellt werden. Es wurden verschiedene andere Variablen daraufhin untersucht, ob sie den gefundenen Zusammenhang beeinflussten oder selbst als Prädiktoren agierten. Dies wurde getrennt für Patienten mit generalisiertem und fokalem NCSE durchgeführt. Hierfür wurde der Einfluss dieser Variablen auf das Überleben in einer univariablen Untersuchung überprüft. In einem zweiten Schritt wurde die Reaktion auf die Benzodiazepingabe in einem multivariablen Modell für jeweils eine dieser Variablen kontrolliert. Hierbei wurde der Zusammenhang von Reaktion auf Benzodiazepingabe und Überleben unter Konstanthaltung der jeweils in das Modell mit einbezogenen Variable

überprüft. Zuletzt wurde ein Modell aller Variablen zusammen mit der Reaktion auf die Benzodiazepingabe erstellt.

3.2.4.1 Univariable Analyse der Reaktion auf die Benzodiazepingabe als Prädiktor für Überleben bei allen Patienten unabhängig von der Statusart

Untersuchte man in einer univariablen Analyse den Einfluss der Reaktion auf die Benzodiazepingabe auf das Überleben für alle Patienten unabhängig von der Lokalisation des NCSE, so konnten keine signifikanten Veränderungen der Überlebenschance festgestellt werden.

Hierzu wurde mit Hilfe der Quotenverhältnisse (*Odds Ratios*) die Chance zu überleben betrachtet. Bei einer teilweisen Reaktion auf die Benzodiazepingabe war das Quotenverhältnis 2,67 und bei vollständiger Reaktion 1,67, im Vergleich zu keiner Reaktion als Referenz (*Odds Ratio* = 1). Patienten, die eine teilweise Reaktion zeigten, hatten somit eine um 2,67 höhere Chance zu überleben als bei Nichtansprechen. Patienten, die eine vollständige Reaktion aufwiesen, hatten eine um 1,67-fach erhöhte Überlebenschance verglichen mit Patienten ohne feststellbare Reaktion. Allerdings waren in beiden Fällen in den 95%-Konfidenzintervallen die Zahl 1 enthalten sowie die p-Werte größer als 0,05, womit diese Werte nicht als signifikant betrachtet werden konnten.

3.2.4.2 Univariable und multivariable Untersuchung der Reaktion auf die Benzodiazepingabe als Prädiktor für das Überleben bei Patienten mit generalisiertem NCSE

Für die folgenden Analysen wurden nur Patienten mit generalisiertem NCSE ausgewählt. Im diesem Abschnitt wird jegliche Reaktion auf eine Benzodiazepingabe, gleich ob vollständig oder teilweise vorliegend, als Reaktion gewertet.

In der univariablen Analyse der Reaktion auf die Benzodiazepingabe auf das Überleben des NCSE ergab sich, dass Patienten mit generalisiertem NCSE bei einer Reaktion auf die Benzodiazepingabe eine um 9,33 (95%-KI: 1,63 – 63,60) höhere Chance zu überleben hatten als bei Nichtansprechen. Da in diesem Konfidenzintervall der Wert 1 nicht enthalten ist und der p-Wert bei 0,023 lag, war dieses Ergebnis signifikant.

3.2.4.2.1 Alter

In der univariablen Analyse des Einflusses des Alters auf das Überleben des NCSE konnte man die höchste Chance zu überleben bei einem Alter zwischen 70 und 80 Jahren feststellen. Patienten, deren Alter unter 70 Jahren lag, hatten eine geringere Chance zu überleben;

Patienten älter als 80 Jahre wiederum hatten das niedrigste Quotenverhältnis. Diese Ergebnisse waren bei einem p-Wert $> 0,05$ allerdings nicht signifikant (siehe Tabelle 11).

Kontrollierte man in einer multivariablen Analyse den Einfluss der Reaktion auf die Benzodiazepingabe auf das Überleben für das Alter ergab sich eine Erhöhung des Quotenverhältnisses zu Überleben von 9,33 auf 17,81. Sowohl der p-Wert wie auch das Konfidenzintervall für die Reaktion auf die Benzodiazepingabe ergaben weiterhin ein signifikantes Ergebnis (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Modell von teilweiser und vollständiger Reaktion auf Benzodiazepingabe und Alter als Prädiktoren für Überleben bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus

			Quotenver-	95%-Konfidenzintervall		p-Wert*
			hältnis	Unterer Wert	Oberer Wert	
Multivariabel	Reaktion	auf	17,81	1,52	208,94	0,022
	Benzodiazepingabe					
Univariabel	Alter	< 70 Jahre	1			0,287
	(Referenz)					
	Alter	70 bis < 80 Jahre	7,24	0,34	154,35	0,205
	Alter ab 80 Jahre		0,56	0,06	5,51	0,621

*p-Wert aus logistischer Regression

3.2.4.2.2 Geschlecht

Auch das Geschlecht wurde in einer multivariablen Untersuchung zusammen mit der Reaktion auf die Benzodiazepingabe daraufhin untersucht, ob es einen Einflussfaktor auf das Überleben der Patienten darstellte.

In der univariablen Analyse des Einflusses des Geschlechts auf das Überleben des NCSE war zu sehen, dass in dieser Studie Frauen um den Faktor 3 niedrigere Quotenverhältnisse zu überleben hatten als Männer. Bei hohem p-Wert sowie einem Konfidenzintervall, dass weit um die Zahl 1 verteilt war, ist diese Verteilung wahrscheinlich zufällig entstanden (siehe Tabelle 12).

Kontrollierte man in einer multivariablen Analyse den Einfluss der Reaktion auf die Benzodiazepingabe auf das Überleben für das Geschlecht, so ergab sich nach wie vor nur eine geringfügige Änderung der Chance zu überleben von 9,33 auf 10,85, bei einem weiterhin signifikanten p-Wert.

Somit scheint auch das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben auszuüben und kommt ebenfalls nicht als Störfaktor für den Zusammenhang der Reaktion auf die Benzodiazepingabe und dem Überleben in Frage.

Tabelle 12: Modell von teilweiser und vollständiger Reaktion auf Benzodiazepingabe und weiblichem Geschlecht als Prädiktoren für Überleben bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus

		Quotenver- hältnis	95%-Konfidenzintervall		p-Wert*
			Unterer Wert	Oberer Wert	
Multivariabel	Reaktion auf Benzodiazepingabe	10,85	1,42	83,01	0,022
Univariabel	weiblich	0,29	0,02	3,82	0,344

*p-Wert aus logistischer Regression

3.2.4.2.3 Medikation

Nach der initialen Behandlung des NCSE mit Benzodiazepinen mit dem Ziel des Sistierens der Krampfaktivität wurde anschließend eine dauerhafte antikonvulsive Medikation begonnen, beziehungsweise fortgesetzt oder verändert, falls vorbestehend. Hierfür wurde am häufigsten die Substanz Valproat verwendet. Auch Levetiracetam kam in vielen Fällen zur Anwendung. Bei einigen Patienten mussten Kombinationen aus mehreren Antikonvulsiva eingesetzt werden, um einen ausreichenden Schutz vor weiteren Anfällen zu erreichen. Hier wurden meist Kombinationen aus Valproat und einem anderen Antikonvulsivum sowie Kombinationen aus mindestens drei Antikonvulsiva verabreicht (siehe Abbildung 7).

Für die univariable Analyse des Einflusses der medikamentösen Behandlung auf das Überleben des NCSE musste die medikamentöse Therapie in Kategorien eingeteilt werden. Hierfür wurden die zwei häufigsten Behandlungsformen, eine alleinige Weiterbehandlung mit Valproat und eine Kombinationstherapie aus mindestens drei Antikonvulsiva gewählt. Alle weiteren Therapien wurden in einer dritten Kategorie zusammengefasst.

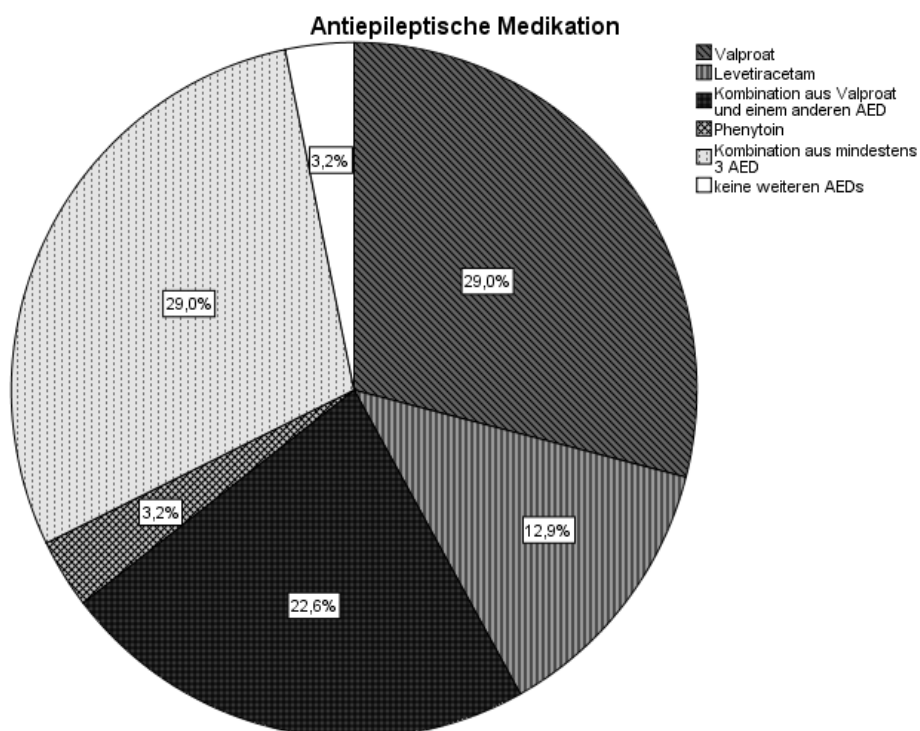


Abbildung 7: Tortendiagramm der bei primär nicht erfolgreicher Benzodiazepingabe sich anschließenden Behandlung mit weiteren Antikonvulsiva (*Antiepileptic drug*, AED) bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten, bei denen eine solche Gabe erfolgte

Es zeigte sich tendenziell die höchste Chance zu überleben bei einer Kombinationstherapie aus mindestens drei Antikonvulsiva (Quotenverhältnis = 1,11) im Vergleich zur Referenzkategorie der alleinigen Weiterbehandlung mit Valproat (Quotenverhältnis = 1). Die niedrigste Chance zu überleben hatten Patienten, die eine andere Behandlung erhielten (in dieser Kategorie waren Levetiracetam, Phenytoin, und keine weitere Behandlung mit eingeschlossen). Bei sehr hohen p-Werten sowie weiten Konfidenzintervallen kann man jedoch davon ausgehen, dass diese Ergebnisse zufällig zustande gekommen sind (siehe Tabelle 13).

Kontrollierte man in einer multivariablen Analyse den Einfluss der Reaktion auf die Benzodiazepingabe auf das Überleben für die medikamentöse Behandlung, erhöhten sich die Quotenverhältnisse zu überleben nur gering (von 9,33 auf 10,79). Der p-Wert blieb weiter kleiner als 0,05, womit auch in diesem Modell die Reaktion auf Benzodiazepingabe ein signifikanter Prädiktor für das Überleben blieb. Die antikonvulsive weitere Medikation war somit kein Störfaktor und damit nicht für den gefundenen Zusammenhang verantwortlich.

Tabelle 13: Modell von teilweiser und vollständiger Reaktion auf die Benzodiazepingabe und weiterer antikonvulsiver Medikation als Prädiktoren für Überleben bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus

		Quotenverhältnis	95%-Konfidenzintervall		p-Wert*
			Unterer Wert	Oberer Wert	
Multivariabel	Reaktion auf Benzodiazepingabe	10,79	1,30	89,63	0,028
Univariabel	Valproat (Referenz)	1			0,936
	Kombinationstherapie	1,11	0,12	10,24	0,928
	Andere	0,67	0,04	12,28	0,784

*p-Wert aus logistischer Regression

3.2.4.2.4 Gesamtdosis an Benzodiazepinen

Da die Studie retrospektiv durchgeführt wurde, waren die verabreichten Dosen an Benzodiazepinen nicht einheitlich gewesen. Die mediane Lorazepamdosierung war 2,0 mg. Allerdings wurden in einzelnen Fällen Dosen von 1 mg bis 10 mg verwendet.

In der univariablen Analyse des Einflusses der Gesamtdosis an Benzodiazepinen auf das Überleben des NCSE konnte beobachtet werden, dass Patienten, die eine Dosis zwischen 2 und 4 mg Lorazepam erhielten, eine im Vergleich zur Referenzkategorie von Patienten mit einer Dosis von bis zu 2 mg 1,3-mal so hohe Chance zu überleben hatten. Bei dieser Dosis war die Chance zu überleben somit am höchsten. Patienten, die eine Dosis von über 4 mg Lorazepam erhielten, hatten wiederum eine mehr als 5-mal niedrigere Chance zu überleben als die Referenzkategorie der Patienten mit Dosis unter 2 mg. Diese Verteilung erwies sich allerdings nicht als signifikant.

Kontrollierte man in einer multivariablen Analyse den Einfluss der Reaktion auf die Benzodiazepingabe auf das Überleben für die Benzodiazepindosierung, so zeigten sich weiterhin ähnliche Quotenverhältnisse (Anstieg von 9,33 auf 10,79) zu überleben bei Kontrolle für die Dosis der Benzodiazepingabe wie unadjustiert (siehe [Tabelle 14](#)).

Somit stellte auch die Höhe der Benzodiazepindosis keinen Störfaktor der Reaktion auf Benzodiazepingabe als Prädiktor für das Überleben dar.

Tabelle 14: Modell von teilweiser und vollständiger Reaktion auf Benzodiazepingabe und Höhe der Benzodiazepindosis als Prädiktor für das Überleben bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus

		Quotenverhältnis	95%- Konfidenzintervall		p-Wert*
			Unterer Wert	Oberer Wert	
Multivariabel	Reaktion auf Benzodiazepingabe	10,79	1,33	87,47	0,026
Univariabel	[0 – 2] mg (Referenz)	1			0,362
	[2 – 4] mg	1,29	0,09	17,77	0,850
	> 4 mg	0,17	0,01	2,38	0,190

mg: Milligramm

*p-Wert aus logistischer Regression

3.2.4.2.5 Antikonvulsive Vorbehandlung

In der univariablen Untersuchung des Einflusses der antikonvulsiven Vorbehandlung auf das Überleben konnte man eine niedrigere Chance zu überleben bei erfolgter antikonvulsiver Vorbehandlung beobachten. Bei einem p-Wert $> 0,05$ war dies nicht signifikant (siehe [Tabelle 15](#)).

Tabelle 15: Modell von antikonvulsiver Vorbehandlung als Prädiktor für Überleben bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus

		Quotenverhältnis	95%-Konfidenzintervall		p-Wert*
			Unterer Wert	Oberer Wert	
Univariabel	Antikonvulsive Vorbehandlung	0,45	0,08	2,49	0,360

*p-Wert aus logistischer Regression

Eine multivariable Untersuchung der Reaktion auf die Benzodiazepingabe kontrolliert für eine antikonvulsive Vorbehandlung ergab keine sinnvollen Werte, Konfidenzintervalle reichten in diesem Fall von null bis unendlich. Grund hierfür war die Verteilung der antikonvulsiven Vorbehandlung, genauer gesagt eine Patientenzahl von null in einem Feld. Da jedoch die univariable Untersuchung keinen signifikanten Einfluss der antikonvulsiven Vorbehandlung auf das Überleben aufdeckte, kann man davon ausgehen, dass

auch die Reaktion auf die Benzodiazepingabe nicht in einem signifikanten Maße davon beeinflusst wurde.

3.2.4.3 Multivariables Analysemodell der Reaktion auf eine Benzodiazepingabe bei Patienten mit generalisiertem NCSE kontrolliert für mögliche Störfaktoren

Schließlich wurde der Einfluss der Reaktion auf die Benzodiazepingabe auf das Überleben eines NCSE unter Konstanthaltung von Alter, Geschlecht, Medikation sowie Benzodiazepingesamtdosis untersucht.

In diesem Modell war der einzige Faktor, der einen signifikanten Einfluss auf das Überleben ausübte, die Reaktion auf eine Benzodiazepingabe. Alle anderen untersuchten Variablen erreichten keine p-Werte unter 0,05 oder Signifikanzbereiche, in denen die Zahl 1 nicht vorkam.

In diesem Modell konnte man nun den Effekt der Reaktion auf die Benzodiazepingabe kontrolliert für das Alter, Geschlecht, Medikation und kumulativer Benzodiazepindosis sehen. Patienten, die eine Reaktion auf die Benzodiazepingabe zeigten, hatten eine 74-fach erhöhte Chance zu überleben im Gegensatz zu Patienten, bei denen keine Reaktion vorlag (siehe Tabelle 16). Bei einem p-Wert von 0,021 ist dies ein signifikanter Zusammenhang. Jedoch birgt das angegebene Quotenverhältnis bei einem sehr weiten 95%-Konfidenzintervall von 1,94 - 2837,95 eine große statistische Unsicherheit.

Tabelle 16: Vergleich der Quotenverhältnisse zu überleben bei Reaktion auf Benzodiazepingabe ohne (obere Zeile) und mit Kontrolle für Alter, Geschlecht, Valproatgabe und Benzodiazepindosis (untere Zeile) bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus

	Quotenverhältnis	95%-Konfidenzintervall		p-Wert*
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Univariable	9,33	1,36	63,60	0,023
Untersuchung				
Multivariable	74,17	1,94	2837,95	0,021
Untersuchung				

*p-Wert aus logistischer Regression

3.2.4.4 Univariable und multivariable Untersuchung der Reaktion auf eine Benzodiazepingabe als Prädiktor für Überleben bei Patienten mit fokalem NCSE

Betrachtete man nur Patienten mit fokalem NCSE, so zeigten sich in der deskriptiven Analyse keine signifikanten Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen Patienten, die auf die medikamentöse Behandlung mit Benzodiazepinen reagierten, und

Patienten, die keine Reaktion zeigten. Um eine ausreichende Patientenzahl in den einzelnen Teilstichproben zu erhalten, musste die Reaktion auf die Benzodiazepingabe abweichend von der bisherigen Definition betrachtet werden. Im folgenden Abschnitt wird nur ein vollständiges Sistieren epileptischer Muster im EEG als Reaktion gewertet.

Patienten mit fokalem NCSE, die eine Reaktion auf die Benzodiazepingabe zeigten, hatten eine vierfach geringere Chance zu überleben als Patienten ohne feststellbare Reaktion (Quotenverhältnis = 0,24, 95%-KI: 0,01 – 4,62). Bei einem p-Wert von 0,341 sowie dem oben genannten Konfidenzintervall ist dieses Ergebnis nicht signifikant.

Eine Kontrolle für weitere Variablen wurde auch in diesem Modell unternommen. Hierbei zeigte sich, dass keine der Variablen Alter, Geschlecht, Medikation oder Benzodiazepindosis einen signifikanten Einfluss auf das Überleben bei Patienten mit fokalem NCSE ausübten (siehe Tabelle 17). Bei Kontrolle für alle diese Variablen erhöhten sich die Quotenverhältnisse zu überleben bei einer Reaktion auf Benzodiazepingabe, bei weiterhin hohen p-Werten. Eine solche Reaktion war allerdings weiterhin mit Quotenverhältnissen unter 1 verbunden und somit mit einer niedrigeren Wahrscheinlichkeit zu überleben bei Reaktion auf Benzodiazepingabe als ohne vorliegende Reaktion. Ebenfalls agierte keine dieser Variablen als Störfaktor und verdeckte damit eine mögliche Assoziation zwischen Reaktion auf die Benzodiazepingabe und Überleben.

Tabelle 17: Vergleich der Quotenverhältnisse zu überleben bei vollständiger Reaktion auf Benzodiazepingabe ohne (univariabel) und mit Korrektur für andere Variablen (multivariabel) bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus

		Quoten- verhältnis	95%-Konfidenzintervall Oberer Wert	Unterer Wert	p-Wert*
Univariabel	Reaktion auf Benzodiazepingabe	0,24	0,01	4,62	0,341
Multivariabel	Alter	0,50	0,01	19,56	0,711
	Geschlecht	0,27	0,01	5,77	0,404
	Medikation	0,32	0,01	7,53	0,480
	Benzodiazepindosis	0,39	0,02	8,32	0,545

*p-Wert aus logistischer Regression

4. Diskussion

4.1 Studie 1: Veränderungen der Herzfrequenz als Prädiktor für das Ende eines NCSE

4.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der ersten Untersuchung wurden Veränderungen der Herzfrequenz nach dem Ende eines NCSE analysiert. Es wurden keine signifikant unterschiedlichen Patientencharakteristika wie Alter, Geschlecht, kardiale Vorerkrankungen oder Ursache des NCSE zwischen den analytischen Gruppen des Patientenkollektivs beobachtet. Es gab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Mortalität oder Anfallsdauer zwischen Patienten, bei denen die Herzfrequenz nach Ende des NCSE absank, und solchen, bei denen sie gleich blieb oder anstieg.

Deskriptiv wurde nach dem Ende des NCSE eine im Mittleren etwas niedrigere Herzfrequenz als währenddessen registriert. Dieser Unterschied erwies sich allerdings nicht als signifikant. Betrachtete man den Verlauf der Herzfrequenz bei den einzelnen Patienten, war, unabhängig vom Vorliegen eines NCSE, keine Veränderung der Herzfrequenz auf den jeweiligen Folgetag zu beobachten. Beim Vergleich der Herzfrequenz am Tag nach Beendigung des NCSE mit der während des NCSE registrierten Herzfrequenz konnte jedoch ein geringfügiges Absinken der Herzfrequenz festgestellt werden. Die Konfidenzintervalle der mittleren und der nach Ende des NCSE registrierten Veränderungen der Herzfrequenz zeigten Überschneidungen. Damit ergab sich keine Signifikanz des Absinkens der Herzfrequenz nach Ende des NCSE, dieses könnte zufällig entstanden sein.

4.1.2 Vergleich mit anderen Studien

In einigen Studien wurden Veränderungen der Herzfrequenz während eines epileptischen Anfallsgeschehens untersucht. So fand eine Arbeit einen Anstieg der Herzfrequenz zu Beginn epileptischer Anfälle (Zijlmans et al. 2002). Eine andere Arbeit verglich die iktale Herzfrequenz mit der prä- und post-iktalen Herzfrequenz und beschrieb eine Erhöhung

derselben sowohl bezogen auf die Herzfrequenz vor wie auch nach dem Anfall (Zare et al. 2013). Diese Studien wurden an Patienten mit refraktären Epilepsien im Rahmen einer telemetrischen Überwachung durchgeführt. Es handelte sich hauptsächlich um Patienten mit konvulsiven epileptischen Anfällen. Man könnte annehmen, dass die Erhöhung der Herzfrequenz durch die motorische Aktivität bei einem konvulsiven epileptischen Anfall verursacht ist. Allerdings zeigten Studien, dass es bei epileptischen Anfällen zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Ponnusamy et al. 2012) sowie einem Abfall des parasympathischen Tonus kommt (Brotherstone u. McLellan 2012). Dies gilt nicht nur für konvulsive epileptische Geschehnisse. Letztere Studie (Brotherstone u. McLellan 2012) wurde an Patienten mit sub-klinischen Krämpfen durchgeführt. In einer weiteren Studie wurden Veränderungen der Herzfrequenz bei Patienten ohne klinische Merkmale eines Anfallsgeschehens, bei denen die epileptische Aktivität nur mit Hilfe eines EEGs festgestellt wurde, beschrieben (Zijlmans et al. 2002). Ebenfalls ließ sich ein Anstieg der Herzfrequenz schon vor Beginn des epileptischen Anfalles feststellen (Zijlmans et al. 2002). Dies lässt vermuten, dass die Regulation des autonomen Nervensystems größtenteils eine ictale Veränderung beziehungsweise Erhöhung der Herzfrequenz verursacht.

In unserer Untersuchung an Patienten mit nonkonvulsivem Status epilepticus ließ sich ein geringfügiger Abfall der Herzfrequenz nach Beendigung des NCSE feststellen. Dieser erwies sich allerdings nicht als signifikant. Die Herzfrequenz während des Anfalls konnte nicht wie in den meisten anderen Studien mit einem Ausgangswert verglichen werden. Ein Ausgangswert der Herzfrequenz war bei diesem Patientenkollektiv nicht verfügbar, da nicht wie in anderen Studien kurze und häufige Anfallsperioden analysiert wurden. Unsere Patienten zeigten meist nur ein einziges Anfallsgeschehen, welches nicht vorhersehbar war. Deshalb wurde die Herzfrequenz während des Anfalls mit selbiger nach Beendigung der epileptischen Aktivität verglichen.

Deskriptiv wurde ein geringfügiges Absinken der Herzfrequenz beobachtet. Der mittlere Quotient der Herzfrequenz nach Ende des NCSE mit der während des NCSE aufgetretenen Herzfrequenz betrug 0,97. Dies entspricht einem Absinken der Herzfrequenz um drei Prozent. Bei einer mittleren Herzfrequenz von knapp 90 Schlägen pro Minute sind das weniger als 3 Schläge pro Minute. Bei einer Standardabweichung von ca. 15 Schlägen pro Minute und einem p-Wert von 0,137 ist dies nicht statistisch signifikant. Zugleich stellt ein Absinken der Herzfrequenz um 3 Schläge pro Minute innerhalb eines Tages keine klinisch relevante Veränderung dar.

Es waren keine signifikanten Unterschiede der Mortalität oder Anfallsdauer zwischen Patienten mit abfallender Herzfrequenz im Vergleich zu gleichbleibender oder ansteigender Herzfrequenz nach dem Ende des NCSE nachweisbar. Deshalb wurde auf die Darstellung einer nach Mortalität oder Anfallsdauer stratifizierten Analyse der Veränderung der Herzfrequenz verzichtet.

Literaturangaben zur Mortalität eines NCSE schwanken erheblich. Dafür verantwortlich sind unterschiedliche zugrundeliegende Definitionen sowie Ätiologien. In einer Untersuchung wurden Mortalitäten zwischen 3% und 39% je nach Ätiologie festgestellt (Shneker u. Fountain 2003). In Studien des refraktären NCSE liegen die Mortalitäten höher, es gibt Angaben von 38% bis 65% Sterberaten (Drislane et al. 2009, Sutter et al. 2013). Die in dieser Studie vorliegende Mortalität von 27% ist vergleichbar mit Angaben aus der Literatur. Alle zitierten Studien zur Anfallsdauer befassten sich mit der Dauer eines Status epilepticus, keine davon spezifisch mit dem nonkonvulsiven Status epilepticus. Deshalb wäre ein Vergleich dieser Zeiträume nicht aussagekräftig.

Mit einem mittleren Alter von über 80 Jahren war die betrachtete Studienpopulation vergleichsweise alt (Drislane et al. 2009, Hocker et al. 2013, Sutter et al. 2013). Bei allen betrachteten Patienten lag eine symptomatische Epilepsie dem Krankheitsbild zugrunde. Diese wurde häufig durch im Alter vermehrt vorkommende Krankheiten wie zerebrale Ischämien oder subkortikale vaskuläre Enzephalopathien verursacht.

4.1.3 Einschränkungen und Stärken

In die Studie wurden nur volljährige Patienten aufgenommen, die auf der Schlaganfallseinheit des RKU behandelt wurden. Patienten, die sich mit kognitiven Defiziten oder unerklärten Bewusstseinsstörungen präsentierten, wurden in der Regel zum Ausschluss eines ischämischen Ereignisses oder einer Blutung auf die Schlaganfallseinheit aufgenommen. Ebenfalls wurden Patienten, bei denen man eine epileptische Ursache für ein Krankheitsgeschehen vermutete, im RKU meist auf dieser Station behandelt, weil hier bessere Möglichkeiten einer EEG-Diagnostik gegeben waren. Da ein nonkonvulsiver Status epilepticus meist mit Bewusstseinsstörungen oder kognitiven Defiziten einher geht (Rosenow 2012b), kann man davon ausgehen, dass trotz der ausschließlichen Selektion von Patienten der Schlaganfallseinheit vermutlich alle Patienten mit NCSE des RKU erfasst wurden.

Es besteht eine hohe Ausschluss-Quote mit einer Zahl von 29 Patienten mit NCSE, die die Einschlusskriterien erfüllt hätten. Wir entschieden uns, Patienten mit nur wenigen oder fehlenden EKG- oder EEG-Aufzeichnungen nicht in die Studie einzubeziehen, um eine hohe Datenqualität zu erreichen. Deswegen wurden unter anderem solche Patienten ausgeschlossen, bei denen eine rasche Beendigung des NCSE eintrat, da in diesem Fall häufig nicht genügend elektrokardiographische Daten vor Beendigung des NCSE gesammelt werden konnten.

Da aus methodischen Gründen für eine Aufnahme in diese Studie eine Mindestanfallsdauer von 24 Stunden nötig war, kann man davon ausgehen, dass bei allen Patienten ein refraktärer NCSE vorlag. Die Ergebnisse sind also nur auf Patienten mit einem refraktären Krankheitsbild übertragbar.

Zusammenfassend lässt sich aus dieser Untersuchung ein geringfügiges Absinken der Herzfrequenz um ca. 3 Schläge pro Minute innerhalb eines Tages nach Beendigung des NCSE erkennen. Dies ist aber weder statistisch signifikant noch klinisch relevant.

4.2 Reaktion auf eine Benzodiazepingabe als Prädiktor für das Überleben

4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der zweiten Studie wurde die Reaktion auf eine initiale Benzodiazepingabe als Prädiktor für das Überleben sowie die Anfallsdauer untersucht. Ein Einfluss auf die Anfallsdauer konnte nicht festgestellt werden. Es ließ sich jedoch ein Einfluss der Reaktion auf eine Benzodiazepingabe auf das Überleben erkennen. Patienten, die eine Reaktion auf die Gabe von Benzodiazepinen zeigten, überlebten signifikant häufiger als bei Nichtansprechen. Dieser Zusammenhang ließ sich allerdings nur für Patienten mit generalisiertem Anfallsmuster nachweisen. Betrachtete man alle Patienten oder nur Patienten mit fokalem NCSE galt dies nicht. Die Variablen Alter, Geschlecht, weitere antikonvulsive Medikation und Gesamtdosis an Benzodiazepinen wurden daraufhin untersucht, ob sie den gefundenen Zusammenhang beeinflussten. Keine dieser Variablen agierte als Störfaktor für diesen.

4.2.2 Vergleich mit anderen Studien

In zwei Publikationen wurde unter anderem eine ähnliche Fragestellung bearbeitet. Beide Studien beschäftigten sich mit dem Einfluss einer klinischen sowie einer elektroenzephalographischen Reaktion auf eine Benzodiazepingabe.

Eine objektive Beurteilung der klinischen Reaktion gestaltet sich schwierig. So erfolgte in einer Untersuchung (Hopp et al. 2011) kein standardisiertes Verfahren dazu, sondern eine subjektive Beurteilung einer eventuellen Verbesserung des Bewusstseins durch den behandelnden Arzt. In der anderen Studie wurde eine Verbesserung des geistigen Zustandes als klinische Reaktion definiert (Shneker u. Fountain 2003). Auch hier wurde kein genaueres Verfahren zur Feststellung einer solchen Verbesserung beschrieben. Aus diesem Grund verzichteten wir auf eine Beurteilung der klinischen Reaktion und betrachteten nur die elektroenzephalographische Reaktion.

Die Studie von Hopp und Kollegen (2011) zeigte einen deutlichen Zusammenhang zwischen klinischer Reaktion auf eine Benzodiazepingabe und der Wiedererlangung des Bewusstseins, funktioneller Fähigkeiten bei Entlassung und dem Überleben. Bei Betrachtung der elektroenzephalographischen Reaktion wiesen die Autoren einen Zusammenhang

zwischen dieser und der Wiedererlangung des Bewusstseins nach, jedoch war sie kein signifikanter Prädiktor für Überleben oder für funktionelle Fähigkeiten (Hopp et al. 2011). Im Gegensatz dazu zeigte die vorliegende Studie ein anderes Ergebnis. Es ließ sich ein signifikanter prädiktiver Einfluss der elektroenzephalographischen Reaktion einer Benzodiazepingabe bei Patienten mit generalisiertem NCSE auf das Überleben erkennen. Die untersuchte Patientenzahl war in beiden Studien mit 62 Patienten gleich hoch. In der Arbeit von Hopp et al. (2011) zeigte ein größerer Anteil der Patienten eine EEG-Reaktion im Vergleich zu dieser Arbeit (85% versus 68%). Die Mortalität lag mit 29% ebenfalls höher als die Mortalität der vorliegenden Studie von 18%. Die Patientenkollektive unterschieden sich im Alter sowie der dem NCSE zugrundeliegenden Ätiologie. Die häufigsten Ursachen des NCSE in der vorliegenden Studie waren vaskulärer Genese, hauptsächlich Schlaganfälle, bei einem medianen Alter von 76,5 Jahren. Bei Hopp et al. waren die Patienten mit einem mittleren Alter von 51,6 Jahren wesentlich jünger und eine zerebrale Anoxie war mehr als doppelt so häufig wie Schlaganfälle ursächlich für den NCSE. Die Ursachen des NCSE in der Studie von Hopp et al. (2011) unterschieden sich deutlich von denen dieser Studie. Zerebrale Anoxie war als häufigste Ursache des NCSE in diesem Patientenkollektiv angegeben. Diese Ätiologie geht mit der schlechtesten Prognose aller in einem systematischen Übersichtsartikel untersuchten Auslöser des Status epilepticus (SE) einher. Die Mortalität ist bei solchen Patienten am höchsten, bei Überlebenden sind kognitive Defizite häufig (Neligan et al. 2010). Hopp et al. stellten einen Zusammenhang zwischen EEG-Reaktion und Wiedererlangung des Bewusstseins, nicht aber dem Überleben fest. Es wurde nicht genauer erläutert, wie das Bewusstsein, insbesondere bei dieser Ätiologie, definiert wurde. Ein Einfluss der EEG-Reaktion auf das Überleben könnte bei dieser Ätiologie auch wegen der deutlich höheren Mortalität nicht erkennbar gewesen sein.

In der anderen Veröffentlichung zu diesem Thema wurde kein Unterschied im Überleben zwischen klinischen oder elektroenzephalographischen *Respondern* und *Nonrespondern* gefunden (Shneker u. Fountain 2003). In dieser Arbeit war der Anteil Patienten, die eine Reaktion zeigten, mit 54 von 64 (84%) ebenfalls höher als in unserer Studie (68%). Das mittlere Alter war mit 49,5 Jahren wiederum deutlich niedriger als in unserem Patientenkollektiv. In dieser Studie wurden die Ätiologien eingeteilt in akut medizinische Auslöser, Epilepsie, und kryptogene Ursachen. Damit war ein direkter Vergleich mit den Ergebnissen unserer Studie nicht möglich.

Die verschiedenen Studien unterschieden sich in einigen wichtigen Faktoren wie den Patientenkollektiven, dem Alter und den Grunderkrankungen. So war der Anteil der Patienten, die eine Reaktion aufwiesen, in den beiden anderen Studien um einiges höher, das Patientenalter war deutlich niedriger und die Ursachen des NCSE nicht vergleichbar. Deshalb ist es nachvollziehbar, dass die Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

Ein weiterer und vermutlich wichtigerer möglicher Grund für diese unterschiedlichen Ergebnisse ist die in den beiden anderen Studien nicht erfolgte Trennung von Patienten mit generalisiertem und fokalem NCSE. In der deskriptiven Analyse war zu sehen, dass die Lokalisation des Status und Reaktion auf die Benzodiazepingabe nicht gleichmäßig verteilt waren. Unter den Patienten, die eine vollständige Reaktion auf die Medikamentengabe zeigten, war ein generalisierter NCSE häufiger als unter Patienten mit teilweiser oder keiner Reaktion (siehe Kapitel 3.2.1.3). Für alle Patienten unabhängig der Lokalisation konnten wir in unserer Untersuchung ebenfalls keinen prädiktiven Wert der EEG-Reaktion sehen. Bei alleiniger Betrachtung aller Patienten mit generalisiertem NCSE erwies sich die EEG-Reaktion allerdings als signifikanter Prädiktor für das Überleben.

Unter dem Begriff nonkonvulsiver Status epilepticus wird eine „heterogene Gruppe von Erkrankungen mit multiplen Subtypen, die sich bezüglich Ätiologie, Prognose und Therapie erheblich unterscheiden“ (Rosenow et al. 2012a), zusammengefasst. Andere Autoren schlagen eine Trennung in fokale und generalisierte Anfallsgeschehen vor (Panayiotopoulos 2010). Damit lässt sich möglicherweise erklären, dass in dieser Studie die Reaktion auf eine Benzodiazepingabe ein Prädiktor für einen generalisierten, nicht aber einen fokalen NCSE darstellte.

In der durchgeführten Studie ließen sich einige Unterschiede zwischen Patienten mit fokalem und generalisiertem Anfallsmuster feststellen. Ein höherer Anteil der Patienten mit generalisiertem NCSE wies eine Reaktion auf (78%) im Vergleich zu Patienten mit fokalem NCSE (61%). Außerdem zeigte sich deskriptiv eine niedrigere Mortalität für Patienten mit fokalem NCSE verglichen mit einem generalisierten Krankheitsbild, allerdings unterschieden sich die Mortalitäten nicht signifikant. Eine höhere Mortalität für den generalisierten Status epilepticus im Gegensatz zu fokalem Auftreten wurde schon in einer anderen Publikation beschrieben (De Lorenzo 1997). So erscheint es plausibel, dass auch der Effekt einer Reaktion auf eine Benzodiazepingabe zwischen Patienten mit fokalem und generalisiertem NCSE nicht vergleichbar ist und sich ein prädiktiver Einfluss

derselben auf das Überleben bei generalisiertem NCSE zeigen lässt, nicht jedoch bei fokalem NCSE. Bei Vorliegen eines fokalen NCSE konnte man keinen Unterschied der Wahrscheinlichkeit zu Überleben zwischen Patienten mit und ohne feststellbare Reaktion erkennen. Auch deskriptiv zeigte sich keine erhöhte Wahrscheinlichkeit zu überleben bei teilweiser oder vollständiger Reaktion, die darauf hinweisen könnte, dass dies bei einer höheren Patientenzahl Signifikanz erreichen könnte. Im Gegenteil war deskriptiv die Mortalität bei einer vollständigen Reaktion am höchsten.

Da diese Studie retrospektiv durchgeführt worden war, waren unterschiedliche Dosierungen an Benzodiazepinen appliziert worden. Bei einem NCSE ist, genauso wie bei einem konvulsiven Status epilepticus, die intravenöse Gabe von 0,05 mg pro Kilogramm Körpergewicht Lorazepam (Rosenow 2012b) empfohlen. Bei einem Großteil unseres Patientenkollektivs (83,9%) wurden Dosierungen bis zu 2 mg Lorazepam verwendet. Diese für Erwachsene relativ niedrige Dosierung könnte darin begründet liegen, dass bei einem NCSE nicht derselbe zeitlich Druck besteht, ein Sistieren der epileptischen Aktivität zu bewirken (Rosenow 2012b). Außerdem können bei einer möglichen Überdosierung an Benzodiazepinen verschiedene Komplikationen auftreten (Spatola et al. 2013), auf deren Vermeidung bei einem NCSE größerer Wert gelegt wird. Ein Zusammenhang zwischen Benzodiazepindosis und EEG-Reaktion scheint naheliegend, da eine nicht eintretende Reaktion ebenso Folge einer zu niedrigen Dosis sein könnte. Es wurde allerdings kein signifikanter Einfluss der Benzodiazepindosierung auf die nachfolgende EEG-Reaktion beobachtet.

Der gefundene Zusammenhang zwischen einer Reaktion auf eine Benzodiazepingabe und Überleben bei Patienten mit generalisiertem NCSE wurde für mögliche Störvariablen kontrolliert. Es wurden in anderen Studien gefundene mögliche Prädiktoren für den Ausgang eines NCSE ausgewählt sowie Faktoren, die sich in den untersuchten Patientenkollektiv erheblich unterschieden, und in uni- und multivariablen Untersuchungen genauer betrachtet.

Bei den in unsere Studie einbezogenen Patienten, die bei einem medianen Alter von 76,5 Jahren vergleichsweise alt waren, hatten Patienten zwischen 70 und 80 Jahren die höchste Wahrscheinlichkeit zu überleben. Sowohl jüngere wie auch ältere Patienten verstarben häufiger. Allerdings erreichte diese Verteilung keine Signifikanz; das Alter war also nicht prädiktiv für das Überleben. In anderen Studien wurde eine Assoziation zwischen Alter und *Outcome* eines Status epilepticus festgestellt. Ein erhöhtes Risiko zu sterben mit

ansteigendem Alter wurde mehrfach nachgewiesen (Koubeissi u. Alskehlee 2007, Neligan 2011, Rossetti 2006). Eine Studie beschäftigte sich speziell mit Risikofaktoren bei älteren Patienten ab 70 Jahren. In dieser Untergruppe war wiederum ein jüngeres Alter mit einem höheren Risiko zu versterben behaftet. Die Autoren vermuten, dass die relativ jüngeren Patienten in dieser Untergruppe der Patienten ab 70 Jahren schwerwiegendere Komorbiditäten aufwiesen (Canouï-Poitrine et al. 2011). Diese Studien sind ein Erklärungsansatz für die niedrigste Mortalität von Patienten mittleren Alters in unserer Studie, die allerdings keine Signifikanz erreichte.

In der univariablen Analyse der durchgeführten Studie verstarben Frauen häufiger, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant. Zudem waren in unserem Patientenkollektiv nur sehr wenige Männer vertreten, fast drei Viertel der Patienten waren weiblich. Bei dieser ungleichen Verteilung der Geschlechter könnte die deskriptiv höhere Mortalität der Frauen zufällig zustande gekommen sein. In manchen Publikationen wurde ein Einfluss des Geschlechts auf das Überleben gesehen. Eine Studie (Koubeissi u. Alskehlee 2007) stellte für das weibliche Geschlecht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zu versterben fest. Dagegen wurde in einer anderen Studie in univariabler Analyse eine Korrelation zwischen dem männlichen Geschlecht und einer erhöhten Mortalität festgestellt, in multivariabler Analyse verlor diese Assoziation jedoch an Signifikanz (Canouï-Poitrine et al. 2011). Ein verringertes Risiko für Frauen zu versterben wurde ebenfalls von Logroscino et al. (1997) gefunden. Die verschiedenen Studien kamen zusammenfassend zu widersprüchlichen Ergebnissen bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf die Mortalität. Wir konnten keine signifikante Assoziation zwischen Geschlecht und Mortalität feststellen. Es scheint wahrscheinlich, dass das Geschlecht keinen signifikanten Prädiktor für das Überleben darstellt.

Die univariablen Analysen der Variablen Medikation und Benzodiazeping Gesamtdosis dürfen nicht kausal interpretiert werden. Sowohl die Dosis der Benzodiazepingabe wie auch die darauf folgende medikamentöse Behandlung waren abhängig von der Ausprägung des NCSE. Diese beeinflusste ebenfalls die Wahrscheinlichkeit zu überleben. Da der NCSE sowohl das Überleben wie auch diese beiden Variablen beeinflusste, stellt dies ein „*Confounding by indication*“ dar. Man kann deshalb keine kausalen Aussagen über den Einfluss der Benzodiazepindosis und der folgenden Medikation auf das Überleben ziehen. Um die Wirkung dieser Faktoren auf das Überleben einschätzen zu können wäre die Durchführung einer randomisierten Studie notwendig. Die uni- und multivariable Untersu-

chung wurde in erster Linie durchgeführt, um eine Kontrolle der Reaktion auf die Benzodiazepingabe für die Höhe der Benzodiazepindosis und weitere medikamentöse Behandlung zu erreichen. Eine kausale Interpretation des Einflusses dieser Variablen auf das Überleben ist deshalb nicht zulässig.

Bei Kontrolle für diese vier möglichen Störfaktoren (Alter, Geschlecht, weitere Medikation und Benzodiazepindosis) ergab sich ein stärkerer Zusammenhang zwischen der Reaktion auf eine Benzodiazepingabe und dem Überleben. Die Quotenverhältnisse zu überleben stiegen deutlich von 9,33 ohne Berücksichtigung anderer Variablen auf 74,17 bei Kontrolle für die genannten Faktoren an. Daraus kann man schließen, dass diese Variablen nicht als Störfaktoren agierten und für den gefundenen Zusammenhang verantwortlich waren. Im Gegenteil wirkten diese Faktoren sogar als Suppressionsvariablen, die den Effekt der Reaktion der Benzodiazepingabe auf das Überleben zu verdecken schienen beziehungsweise geringer ausfallen ließen als er bei Kontrolle für jeweilige Variable tatsächlich war. Bei Durchführung des multivariablen Modells ergaben sich sehr große Konfidenzintervalle der Quotenverhältnisse zu überleben. Dieses Modell wurde erstellt, um zu überprüfen, ob der gefundene Einfluss der Reaktion auf eine Benzodiazepingabe auf das Überleben durch mögliche Störfaktoren hervorgerufen wurde. Dies lässt sich mit dem multivariablen Modell ausschließen. Eine Interpretation der Quotenverhältnisse der Reaktion auf die Benzodiazepingabe ist allerdings sinnvoller mit dem univariablen Modell vorzunehmen, da das multivariable Modell mit großen statistischen Unsicherheiten behaftet ist.

Zudem wurde der Einfluss einer möglichen antikonvulsiven Vorbehandlung auf das Überleben untersucht. Es wurde angenommen, dass bei einer vorhergehenden antikonvulsiven Behandlung eine Epilepsie zu einem früheren Zeitpunkt diagnostiziert worden war. Frühere Studien fanden eine niedrigere Mortalität des NCSE bei Patienten, bei denen als Ätiologie des NCSE eine Epilepsie vermutet wurde (Shneker u. Fountain 2003). In der durchgeführten Studie konnte dies nicht bestätigt werden. In einer univariablen Untersuchung konnte kein signifikanter Einfluss einer antikonvulsiven Vorbehandlung und damit einer bestehenden Diagnose einer Epilepsie auf das Überleben festgestellt werden. In dieser Studie wurde allerdings nicht, wie in der Studie von Shneker und Fountain geschehen, differenziert, ob eine bestehende Diagnose einer Epilepsie ursächlich für den NCSE verantwortlich war oder nur nebenbefundlich vorlag.

Neben dem Überleben wurde in der durchgeführten Studie die Anfallsdauer als weitere Zielvariable betrachtet. In verschiedenen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen der

Dauer eines SE und seiner Mortalität nachgewiesen (Sutter et al. 2013, Towne et al. 1994). Zusätzlich dazu wurde auch ein Einfluss der Dauer des SE auf das *Outcome* im Sinne von Mortalität kombiniert mit Morbidität für die ersten 10 Stunden Anfallsdauer nachgewiesen (Driscoll et al. 2009). In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Anfallsdauern jedoch nur geringfügig in den verschiedenen Untergruppen der Reaktion auf die Benzodiazepingabe. Dabei ließ sich kein Trend in eine bestimmte Richtung erkennen. Des Weiteren war keine Diskrepanz der Dauer der Anfälle zwischen Patienten mit generalisiertem und fokalem NCSE zu sehen. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass die Reaktion auf eine Benzodiazepingabe kein geeigneter Prädiktor für die Anfallsdauer ist. Da die Reaktion auf eine Benzodiazepingabe allerdings einen signifikanten Prädiktor für das Überleben von Patienten mit generalisiertem NCSE darstellt, könnte es ebenfalls sein, dass die Anfallsdauer kein sinnvoller Prädiktor für das *Outcome* eines nonkonvulsiven Status epilepticus ist oder aber nur für bestimmte Kategorisierungen der Anfallsdauer anwendbar ist. Wie schon erwähnt gibt es Studien, die einen Zusammenhang zwischen einer kürzeren Anfallsdauer und erhöhten Wahrscheinlichkeit zu überleben finden konnten. Alle diese Studien wurden an Patienten mit Status epilepticus, genauer gesagt häufig einem refraktärer SE, durchgeführt. Keine Untersuchung beschäftigte sich speziell mit der Anfallsdauer eines NCSE. Außerdem verglichen diese Studien meist nur zwei Zeiträume von Anfallsdauern. So wurde in einer Studie ein Zusammenhang zwischen der Dauer und des Überlebens für Patienten, deren Status epilepticus unter einer Stunde anhält, im Vergleich zu allen längeren Zeiträumen nachgewiesen (Towne et al. 1994). In einer weiteren Publikation wurde dasselbe für die ersten 10 Stunden eines Status epilepticus bewiesen (Driscoll et al. 2009). Nur eine Studie fand eine steigende Mortalität mit jeder andauernden Stunde des Status epilepticus (Sutter et al. 2013). Somit erscheint die Anfallsdauer, zumindest bei nur einmal täglich durchgeführtem EEG und der damit verbundenen Genauigkeit von einem Tag, kein geeigneter klinischer Prädiktor für das Überleben zu sein.

In der älteren Bevölkerung kommt ein NCSE besonders häufig vor (Driscoll 2005). Bis zu 40% aller NCSE treten bei älteren Menschen (über 60 Jahren) auf (De Lorenzo 1997). In der durchgeführten Studie war mit 84% sogar noch ein größerer Anteil der untersuchten Patienten über 60 Jahre alt. Bei diesen Patienten sollen mindestens 40% aller Status epilepticus aufgrund von zerebrovaskulären Krankheiten entstehen; weitere häufig vorkommende Ursachen seien Hypoxie, metabolische Störungen und niedrige Wirkspiegel eingenommener Antikonvulsiva, seltener seien Infektionen, Tumoren, und Alkoholentzug verantwortlich (De Lorenzo 1997). Bei den untersuchten Patientendaten konnten wir

ähnliche Werte feststellen. Sogar 73% der NCSE wurden durch vaskuläre Ursachen, 3% durch bösartige Erkrankungen und weitere 14% durch metabolische oder infektiöse Auslöser hervorgerufen. Je nach Art des SE wurde eine erhöhte Mortalität von bis zu 40% für einen NCSE bei höherem Alter beschrieben (Drislane 2005, Waterhouse u. DeLorenzo 2001). Dies konnte bei den erhobenen Daten nicht bestätigt werden. Mit 17,7% lag die Mortalität deutlich unter diesen Werten, war allerdings vergleichbar mit anderen an Patienten aller Altersklassen durchgeführten Studien (Hopp et al. 2011, Shneker u. Fountain 2003). Mit dafür verantwortlich sind vermutlich die bei den Patienten dieser Studie vorkommenden Ursachen des NCSE. Bei knapp drei Viertel der Patienten waren vaskuläre Gründe, meistens Schlaganfälle, für den NCSE verantwortlich. Diese korrelieren im Vergleich zu anderen Auslösern wie zerebraler Anoxie, die in anderen Studien deutlich häufiger vorkommen, mit einer besseren Prognose (Neligan et al 2010, Drislane et al. 2009).

4.2.3 Einschränkungen und Stärken

Es konnte kein Einfluss der Reaktion auf eine Benzodiazepingabe auf die Anfallsdauer festgestellt werden. Allerdings wurde nur einmal täglich ein EEG durchgeführt um das Ende des NCSE zu erfassen. Damit war die angenommene Dauer des NCSE nur auf den Tag genau festgehalten, nicht jedoch wie in einigen anderen Studien auf die Stunde genau registriert worden. Alle genannten Studien, die einen Zusammenhang zwischen Anfallsdauer und Überleben feststellten, erfassten das Ende des Status epilepticus mit stündlichen Werten (Drislane et al. 2009, Sutter et al. 2013, Towne et al. 1994). Allerdings war in zwei dieser Studien nicht genauer erläutert, wie das Ende des SE festgestellt wurde. In einer Studie wurde das Ende teilweise nur aufgrund klinischer Verbesserung des Zustandes, teilweise nach EEG-Beweis, festgehalten (Drislane et al. 2009). Es ist nicht auszuschließen, dass bei Erhebung genauerer zeitlicher Daten in Bezug auf die Dauer des NCSE eine Assoziation zwischen derselben und der Reaktion auf die Benzodiazepingabe sichtbar geworden wäre. Die Zielsetzung dieser Studie war die Identifikation einfach zu erhebender klinischer Prädiktoren des NCSE. Eine häufigere EEG-Ableitung ließe sich nur schwierig im klinischen Alltag durchführen und schien damit nicht geeignet.

Es wurden für diese Studie sowohl Einfluss- wie auch Zielvariablen gewählt, die möglichst ohne Interpretations-*Bias* erhoben werden konnten. Um eine Reaktion auf die Gabe von Benzodiazepinen zu beurteilen, wurde nur die elektroenzephalographische Reaktion

berücksichtigt. Diese wurde in drei Gruppen (vollständig, teilweise, und keine) unterteilt, um jegliche auftretende Reaktion zweifelsfrei einordnen zu können. Bei einem konvulsiven Status epilepticus fällt die Beurteilung einer klinischen Reaktion auf eine Medikamentengabe leicht, da sie durch ein Ende der Krämpfe gekennzeichnet ist. Bei einem NCSE ist ein Ende klinisch nicht so einfach und eindeutig feststellbar, da motorische Entäußerungen fehlen. Zur Diagnose eines NCSE ist ein EEG notwendig (Rosenow et al. 2012a), da die klinische Symptomatik sehr variabel ist (Shorvon 2005). Deshalb ist anzunehmen, dass auch die klinische Reaktion auf eine Medikamentengabe sehr unterschiedlich ausfallen kann und nur schwer beurteilt werden kann. Aus diesem Grund wurde für diese Studie nur die EEG-Reaktion zu Rate gezogen. Ebenso wurde auf in anderen Studien verwendete Zielvariablen wie beispielsweise dem funktionellen *Outcome* verzichtet, da hierfür ebenfalls eine subjektive Bewertung nötig ist. Stattdessen wurden die zwei Parameter Überleben und Anfallsdauer zur Beurteilung der Folgen des NCSE gewählt, welche einfach zu erheben waren und für die keine subjektive Interpretation vorgenommen werden musste.

In die Studie wurden sowohl Patienten eingeschlossen, bei denen die intravenöse Benzodiazepingabe während des ersten EEGs erfolgte, als auch Patienten, bei denen Lorazepam in einem nachfolgenden EEG appliziert wurde. Da die empfohlene Erstlinientherapie die intravenöse Gabe von Benzodiazepinen vorsieht (Rosenow 2012b), und dies zur Überprüfung des Therapieerfolges in aller Regel unter EEG-Kontrolle erfolgt, wird davon ausgegangen, dass die in der Studie betrachtete Benzodiazepinapplikation eine erste Therapie darstellte. Somit kann es sein, dass die Dauer des NCSE bis zur ersten Therapie bei Patienten, bei denen die Applikation erst in einem späteren EEG erfolgte, länger als bei anderen Patienten war. Der NCSE kann jedoch nicht als refraktär betrachtet werden, da noch keine Behandlung unternommen worden war. Die Dauer des NCSE vor Diagnosestellung und erster Behandlung ist generell sehr uneinheitlich (Seidel et al. 2011). Ein NCSE geht meist mit einer unklaren Bewusstseinsstörung einher, die klinische Symptomatik kann sehr heterogen sein (Rosenow et al. 2012a). Deshalb wird oft erst differentialdiagnostisch im Verlauf die Diagnose gestellt. Somit sollten keine Patienten mit lang bestehendem oder vorbehandeltem NCSE eingeschlossen worden sein.

Eine eventuell auftretende Reaktion auf die Gabe von Benzodiazepinen wurde im Mittel nach 1,9 Minuten registriert. Dies ist vergleichbar mit den in einer anderen Studie angegebenen Zeiten für den Wirkeintritt von Benzodiazepinen. Hier wurde eine mediane Zeit von

1,6 Minuten für den Eintritt einer Wirkung nach intravenöser Lorazepamgabe angegeben (Silbergleit et al. 2012). Da die EEG-Aufzeichnung durchschnittlich mehr als 6 Standardabweichungen länger als die mittlere Dauer bis zum Wirkeintritt fortgeführt wurde, kann man davon ausgehen, dass wohl keine eventuell erst sehr spät erfolgte Reaktion auf die Benzodiazepingabe versehentlich übersehen wurde.

In dieser Studie konnte ein Zusammenhang zwischen einer Reaktion auf eine initiale Benzodiazepingabe und dem Überleben demonstriert werden. Bei einer vorliegenden Reaktion war die Wahrscheinlichkeit zu überleben deutlich höher als bei Nichtansprechen. Dieser Zusammenhang blieb auch nach einer multivariablen Untersuchung und der damit verbundenen Kontrolle für verschieden mögliche Störfaktoren bestehen; im Gegenteil trat er dadurch noch stärker hervor. Allerdings ist dies ausschließlich auf Patienten mit generalisiertem NCSE anwendbar, bei fokalem NCSE scheint eine solche Assoziation nicht zu bestehen. Ebenso konnte kein prädiktiver Wert einer Reaktion auf eine Benzodiazepingabe für die Anfallsdauer gezeigt werden. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei Erhebung präziserer Anfallsdauern, wie es im Rahmen dieser Studie nicht möglich war, ein solcher Einfluss auffällig geworden wäre.

5. Zusammenfassung

Der nonkonvulsive Status epilepticus (NCSE) ist eine Krankheit mit erheblicher Mortalität und Morbidität. Einfache klinische Prädiktoren könnten bei der Abschätzung der Prognose sowie der klinischen Behandlung helfen. Zu diesem Zweck wurden Veränderungen der Herzfrequenz bei Beendigung des NCSE analysiert sowie der Einfluss einer Reaktion auf eine initiale Benzodiazepingabe auf das Überleben und die Anfallsdauer untersucht.

Hierzu wurden zwei Studien durchgeführt. In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurde bei allen die Einschlusskriterien erfüllenden Patienten mit NCSE eine Langzeit-Aufzeichnung des Herzrhythmus durchgeführt. Aus diesen Aufzeichnungen wurde die Herzfrequenz während und nach Ende des NCSE erhoben. Daraus wurden Veränderungen der Herzfrequenz und deren Zusammenhang mit dem Ende des NCSE untersucht. In einer retrospektiven Erhebung wurden alle Patienten betrachtet, bei denen ein erster Behandlungsversuch des NCSE mit Lorazepam während einer elektroenzephalographischen (EEG) Ableitung erfolgte. Es wurde der Einfluss einer vollständigen, teilweisen oder nicht erfolgten EEG-Reaktion dieser Gabe auf das Überleben und die Anfallsdauer untersucht.

Deskriptiv zeigte sich durchschnittlich eine niedrigere Herzfrequenz nach Beendigung des NCSE als währenddessen. Dieser Unterschied erwies sich nicht als signifikant. Es wurde deskriptiv ebenfalls ein geringfügiges Absinken der Herzfrequenz nach Beendigung des NCSE festgestellt, welches im Vergleich mit den normalen Schwankungen der Herzfrequenz von Tag zu Tag keine Signifikanz erreichte. Patientencharakteristika sowie Mortalität und Anfallsdauer unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den analytischen Gruppen.

Ein NCSE geht mit Veränderungen des sympathischen Tonus einher, welche sich auf die Herzfrequenz auswirken können. Iktal lässt sich bei vielen Patienten eine erhöhte Herzfrequenz feststellen. Wir konnten in unserer Studie postiktal eine niedrigere Herzfrequenz als während des NCSE beobachten. Das Absinken der Herzfrequenz nach Beendigung des NCSE erreichte in unserem Patientenkollektiv jedoch keine Signifikanz. Zudem war es mit 3 Schlägen pro Minute sehr gering ausgeprägt, so dass keine klinische Relevanz gegeben wäre. Um die Signifikanz einer solch kleinen Veränderung der Herzfrequenz nachzuweisen, wäre eine wesentlich höhere Patientenanzahl als in dieser Studie erreichbar, nötig.

In der zweiten Studie wurde deskriptiv eine niedrigere Mortalität bei Vorliegen einer EEG-Reaktion auf die Gabe von Benzodiazepinen als bei Patienten ohne feststellbare EEG-Reaktion gesehen. Alle Patienten einschließlich war dies jedoch nicht signifikant. Bei alleiniger Betrachtung von Patienten mit generalisiertem Auftreten des NCSE überlebten Patienten, bei denen sich auf die Gabe von Benzodiazepinen hin das elektroenzephalographische Muster verbesserte, signifikant häufiger als bei Nichtansprechen. Bei Kontrolle für mögliche Störfaktoren (Alter, Geschlecht, weitere antikonvulsive Medikation und Gesamtdosis an Benzodiazepinen) verstärkte sich dieser Zusammenhang. Bei Patienten mit fokalem NCSE konnte kein prädiktiver Einfluss einer Reaktion auf die Benzodiazepingabe auf das Überleben festgestellt werden. Unterschiede der Anfallsdauer in den verschiedenen Untergruppen wurden nicht beobachtet.

Zwei publizierte Studien, die in einem Fall nur den Einfluss einer klinischen Reaktion, im anderen Fall keinen Einfluss einer klinischen oder elektroenzephalographischen Reaktion einer Benzodiazepingabe auf das Überleben zeigten, konnten diesen Zusammenhang nicht feststellen. Jedoch erfolgte in beiden Studien keine Trennung von Patienten mit fokalem und generalisiertem Anfallsmuster. Dies scheint allerdings von entscheidender Bedeutung zu sein. Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich kein prädiktiver Wert einer elektroenzephalographischen Reaktion auf eine Benzodiazepingabe für alle Patienten. Bei alleiniger Betrachtung von Patienten mit generalisiertem Anfallsgeschehen erwies sich die Reaktion jedoch eindeutig als signifikanter Prädiktor für das Überleben.

In der vorliegenden Arbeit konnten keine statistisch signifikanten oder klinisch relevanten Veränderungen der Herzfrequenz nach der Beendigung eines NCSE beobachtet werden. Es konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer EEG-Reaktion auf eine Benzodiazepingabe und dem Überleben für Patienten mit generalisiertem NCSE gezeigt werden. Somit könnte die EEG-Reaktion auf eine Benzodiazepingabe ein sinnvoller Prädiktor für das Überleben von Patienten mit generalisiertem NCSE sein.

Literaturverzeichnis

1. Bancaud J, Henriksen O, Rubio-Donnadieu F, Seino M, Dreifuss F E, Penry J K: Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 22: 489-501 (1981)
2. Berg A T, Berkovic S F, Brodie M J, Buchhalter J, Cross J H, Van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser T A, Mathern G W, Moshé S L, Nordli D, Plouin P, Scheffer I E: Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51: 676-685 (2010)
3. Blume W T, Lüders H O, Mizrahi E, Tassinari C, Van Emde Boas W, Engel J: Glossary of Descriptive Terminology for Ictal Semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42: 1212-1218 (2001)
4. Brotherstone R, McLellan A: Parasympathetic alteration during sub-clinical seizures. *Seizure*, 21: 391-398 (2012)
5. Camfield P: Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia*, 53: 10-13 (2012)
6. Canouï-Poitrine F, Bastuji-Garin S, Alonso E, Darcel G, Verstichel P, Caillet P, Paillaud E: Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: A case-control study. *Epilepsia*, 52: 1849-1856 (2011)
7. DeLorenzo R: Clinical and Epidemiologic Study of Status Epilepticus in the Elderly. *Seizures and epilepsy in the elderly*, Butterworth-Heinemann, Boston, S. 191-205 (1997)
8. Drislane F: NCSE in the elderly. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 7: 295-296 (2005)

9. Drislane F W, Blum A S, Lopez M R, Gautam S, Schomer D L: Duration of refractory status epilepticus and outcome: loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia*, 50: 1566-1571 (2009)
10. Hocker S, Prasad A, Rabinstein A A: Cardiac injury in refractory status epilepticus. *Epilepsia*, 54: 518-522 (2013)
11. Hopp J L, Sanchez A, Krumholz A, Hart G, Barry E: Nonconvulsive Status Epilepticus: Value of a Benzodiazepine Trial for Predicting Outcomes. *Neurologist*, 17: 325-329 (2011)
12. Jaitly R, Sgro J A, Towne A R, Ko D, DeLorenzo R J: Prognostic Value of EEG Monitoring After Status Epilepticus: A Prospective Adult Study. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 14: 326-334 (1997)
13. Koubeissi M, Alshekhlee A: In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: A large US sample. *Neurology*, 69: 886-893 (2007)
14. Logroscino G, Hesdorffer D C, Cascino G, Annegers J F, Hauser W A: Short-Term Mortality After a First Episode of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 38: 1344-1349 (1997)
15. Meierkord H, Holtkamp M: Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *The Lancet Neurology*, 6: 329-339 (2007)
16. Neligan A, Shorvon S D: Frequency and prognosis of convulsive status epilepticus of different causes: a systematic review. *Archives of Neurology*, 67: 931-940 (2010)
17. Neligan A, Shorvon S D: Prognostic factors, morbidity and mortality in tonic-clonic status epilepticus: A review. *Epilepsy Research*, 93: 1-10 (2011)
18. Panayiotopoulos C: Status epilepticus. *Epileptic Syndromes and their Treatment*, Springer Healthcare, S. 65-95, o.O. (2010)
19. Ponnusamy A, Marques J L B, Reuber M: Comparison of heart rate variability parameters during complex partial seizures and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 53: 1314-1321 (2012)
20. Psaty B M, Koepsell T D, Lin D, Weiss N S D H, Siscovick D S, Rosendaal F R, Pahor M, Furberg C D: Assessment and Control for Confounding by Indication in Observational Studies. *Journal of the American Geriatrics Society*, 47: 749-754 (1999)

21. Roger J, Dreifuss F E, Martinez-Lage M, Munari C, Porter R J, Seino M, Wolf P: Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, 30: 389-399 (1989)
22. Rosenow F, Knake S, Hamer H M: Nonkonvulsiver Status epilepticus. *Nervenarzt*, 83: 1551-1558 (2012a)
23. Rosenow F: Status epilepticus im Erwachsenenalter. Stand: 09/2012. Verfügbar unter: <http://www.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2303-11-2a-2012-status-epilepticus-im-erwachsenalter.html> [22.8.2013] (2012b)
24. Rossetti A O, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield E B: Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77: 611-615 (2006)
25. Seidel S, Aull-Watschinger S, Patarraia E: The yield of routine electroencephalography in the detection of incidental nonconvulsive status epilepticus – A prospective study. *Clinical Neurophysiology*, 123: 459-462 (2012)
26. Shneker B F, Fountain N B: Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*, 61: 1066-1073 (2003)
27. Shorvon S: Definition, classification and frequency of status epilepticus. *Status Epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults*, Cambridge University Press, Cambridge, New York, Melbourne, S. 21-33 (1994)
28. Shorvon S: The definition, classification and frequency of NCSE. *Epileptic disorders: international epilepsy journal with videotape*, 7: 255-259 (2005)
29. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, Barsan W: Intramuscular versus Intravenous Therapy for Prehospital Status Epilepticus. *The New England journal of medicine*, 366: 591-600 (2012)
30. Spatola M, Alvarez V, Rossetti A O: Benzodiazepine overtreatment in status epilepticus is related to higher need of intubation and longer hospitalization. *Epilepsia*, 54: e99-e102 (2013)
31. Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Ruegg S: Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: a 7-year observational study. *Epilepsia*, 54: 502-511 (2013)

32. Towne A R, Pellock J M, Ko D, DeLorenzo R J: Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia*, 35: 27-34 (1994)
33. Walker M, Cross H, Smith S, Young C, Aicardi J, Appleton R, Aylett S, Besag F, Cock H, DeLorenzo R, Drislane F, Duncan J, Ferrie C, Fujikawa D, Gray W, Kaplan P, Koutroumanidis M, O'Regan M, Plouin P, Sander J, Scott R, Shorvon S, Treiman D, Wasterlain C, Wiesmann U: Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation workshop reports. *Epileptic disorders*, 7: 253-296 (2005)
34. Waterhouse E J, DeLorenzo R J: Status Epilepticus in Older Patients: Epidemiology and Treatment Options. *Drugs Aging*, 18: 133-142 (2001)
35. Zare M, Salari M, Tajmirriahi M, Saadatnia M, Norouzi R: Electrocardiographic changes in patients with refractory epilepsy. *Journal of research in medical sciences*, 18: S32-4 (2013)
36. Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J: Heart Rate Changes and ECG Abnormalities During Epileptic Seizures: Prevalence and Definition of an Objective Clinical Sign. *Epilepsia*, 43: 847-854 (2002)

Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.