

Aus dem Med. Zentrum für Nervenheilkunde der Philipps- Universität
Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. J-C. Krieg

Klinik für Neurologie mit Poliklinik
der Philipps-Universität Marburg

Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel

**Die Inzidenz des Status epilepticus bei Erwachsenen
in Mittelhessen – eine bevölkerungsbezogene,
prospektive Studie**

INAUGURAL- DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von

Mathias Vescovi

aus Stuttgart– Bad Cannstatt

Marburg 2003

Vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg als
Dissertation
angenommen
am: 20.03.2003

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereiches.

Dekan: Prof. Dr. Maisch
Referent: Prof. Dr. F. Rosenow
Korreferent: Prof. Dr. Hellwig

Tag der mündlichen Prüfung: 20.03.2003

Hintergrund:

In Europa liegen bisher einzig für die Schweiz bevölkerungsbezogene Inzidenzdaten zum Status epilepticus (SE) vor. Ziel dieser Studie war die Bestimmung der Inzidenz des Status epilepticus bei Erwachsenen der klar definierten Population des Postleitzahlbezirkes 35 (PLZB) Mittelhessen mit 743.285 erwachsenen Einwohnern und einer Bevölkerungsstruktur, welche derjenigen Deutschlands weitgehend gleicht.

Methoden:

Alle erwachsenen Patienten mit Wohnsitz im PLZB, die im Zeitraum vom 1.7.1997 –30.6.1999 einen SE von mehr als 30 Minuten Dauer erlitten, wurden in die Studie eingeschlossen. Hierfür wurden 76, an der Akutversorgung beteiligte Abteilungen im PLZB und angrenzenden Regionen initial über die Studie informiert und im Verlauf regelmäßig um Meldung aufgetretener SE gebeten. Die Daten aller gemeldeten Episoden von SE wurden innerhalb von 5 Tagen nach Meldung prospektiv erfaßt und in einer SPSS- Datenbank verwaltet. Retrospektiv konnte für den primären Versorgungsbereich (PV) des Uniklinikums Marburg (123.353 erwachsene Einwohner) anhand der Entlassungsdiagnosen eine Untererhebungsrate von 10% ermittelt werden. Die in dieser Region real ermittelte Inzidenz wurde unter Einbeziehung der Altersstruktur und der Untererhebungsrate auf den gesamten PLZB hochgerechnet.

Ergebnisse:

Von insgesamt 150 Patienten (mit 173 Episoden) waren 95 Patienten (63%)(mit 111 Episoden) Einwohner des PLZB, anhand derer die Inzidenzberechnungen durchgeführt wurden. Die real ermittelte Inzidenz lag für das Einzugsgebiet des Uniklinikums Marburg (UKM) bei 15,8/100.000 (KI: 11,2 – 21,6). Die korrigierte altersgewichtete Inzidenz des SE bei Erwachsenen im PLZB lag bei 17,1/100.000. Die Inzidenz war höher unter den Männern (26,1/100.000 vs.13,7/100.000) und bei den über 60jährigen (54,5/100.000 vs. 4,2/100.000).

Die Letalität lag bei 9,3% (14 der 150 Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen nach SE), beeinflusst von Ätiologie, Alter und Dauer des SE. Von den 150 Patienten waren 45,3% männlich und bei 50% war eine Epilepsie bereits bekannt. Bei 43,3% traten komplex- fokale SE auf, bei 13,3% einfach- fokale, bei 19,3% sekundär generalisierte, bei 14% primär generalisierte tonisch-klonische SE und bei 6% Absencenstatus. Die Hauptätiologie machten mit 74% vorbestehende strukturelle Läsionen aus, bei 14% akute Hirnschädigungen, bei 19,4% metabolische oder medikamentöse Ursachen und bei 8,7% niedrige Antiepileptikaspiegel.

Diskussion:

Diese Studie liefert die ersten epidemiologischen Daten zum SE in Deutschland. Der ermittelte Wert der Inzidenz stellt ein Minimum dar, da eine zu niedrige Melderate und Unterdiagnose des SE nicht auszuschließen sind. Basierend auf unseren Daten ist mit mindestens 14.000 Fällen von SE pro Jahr in Deutschland zu rechnen, welche mit ca. 1300 Todesfällen assoziiert sind. Die ermittelte Inzidenz des SE in Hessen ist mit der Inzidenz der weißen amerikanischen (18,3-20/100.000; Hesdorffer et al. [23], DeLorenzo et al. [11]) und der schweizerischen (15,5/100.000; Jallon et al. [25]) Bevölkerung vergleichbar. Weiterhin bestätigt die Studie die höhere Inzidenz bei Männern und in der Gruppe der älteren

I. Kurzzusammenfassung/Abstract

Bevölkerung. Dies könnte auf den hohen Anteil cerebrovaskulärer Grunderkrankungen in diesen beiden Populationen zurückzuführen sein.

II. Abkürzungsverzeichnis

Abs	:	<u>A</u> b <u>s</u> ence
AED	:	<u>a</u> ntiepileptic <u>d</u> rug (Antikonvulsivum)
Barb	:	<u>B</u> arbiturate
BSP	:	<u>B</u> l <u>u</u> t <u>s</u> piegel
BZP	:	<u>B</u> enzodiazepin
CBZ	:	<u>C</u> arbamazepin
CT	:	<u>C</u> omput <u>e</u> rtomographie
CZP	:	<u>C</u> lonazepam
DZP	:	<u>D</u> iazepam
EEG	:	<u>E</u> lektroenzephalogramm
EF	:	<u>E</u> infach <u>f</u> okaler Anfall
GBP	:	<u>G</u> abapentin
GTK	:	<u>G</u> eneralisierter <u>t</u> onisch- <u>k</u> lonischer Anfall
HOPS	:	<u>H</u> irnorganisches <u>P</u> sychosyndrom
ILAE	:	<u>I</u> nternational <u>L</u> eague <u>A</u> gainst <u>E</u> pilepsy (Internationale Liga gegen Epilepsie)
ivVPA	:	<u>i</u> ntravenös verabreichte <u>V</u> alproinsäure
KF	:	<u>K</u> omplex <u>f</u> okaler Anfall
KI	:	<u>K</u> onfidenzintervall
LAED	:	<u>L</u> ow <u>a</u> ntiepileptic <u>d</u> rug (niedriger Antiepileptika- Serumspiegel)
LZP	:	<u>L</u> orazepam
MRT	:	<u>M</u> agnetresonanztomographie
NKSE	:	<u>N</u> onkonvulsiver <u>S</u> E
PB	:	<u>P</u> henobarbital
PHT	:	<u>P</u> henytoin
PLZB	:	Postleitzahlbezirk 35XXX
PLZR35	:	<u>R</u> estlicher <u>P</u> L <u>Z</u> B 35XXX ohne PV
PV	:	<u>P</u> rimärer <u>V</u> ersorgungsbereich des Uniklinikums Marburg
RAI	:	<u>R</u> estitutio <u>a</u> d <u>i</u> ntegrum
SE	:	<u>S</u> tatus <u>e</u> pilepticus
SekGTK	:	<u>S</u> ekundär generalisierter <u>t</u> onisch- <u>k</u> lonischer Anfall

II. Abkürzungsverzeichnis

SESGH	:	<u>S</u> tatus <u>E</u> pilepticus <u>S</u> tudien <u>G</u> ruppe <u>H</u> essen
SHT	:	<u>S</u> chädel- <u>H</u> irn- <u>T</u> rauma
SPSS	:	<u>S</u> tatistical <u>P</u> ackage for the <u>S</u> ocial <u>S</u> ciences
UKM	:	<u>U</u> niversitäts <u>k</u> linikum <u>M</u> arburg
VPA	:	<u>V</u> alproi <u>n</u> äure
Z.n.	:	<u>Z</u> ustand <u>n</u> ach
ZNS	:	<u>Z</u> entrales <u>N</u> ervensystem

1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	4
2.1	Definitionen	4
2.1.1	Status epilepticus (SE)	4
2.1.2	Klassifikation des Status epilepticus	4
2.1.2.1	Generalisierter Status epilepticus	5
2.1.2.2	Fokaler Status epilepticus	7
2.1.3	Ätiologie	9
2.1.4	Krankheitsverlauf (Outcome)	10
2.1.5	Dauer des Status epilepticus	11
2.2	Studienpopulation	11
2.3	Erfassung der Patientendaten	12
2.4	Einschluß- und Ausschlußkriterien	16
2.5	Statistische Methoden	16
2.6	Apparative Epilepsie- Diagnostik	20
3.	Ergebnisse	21
3.1	Patientenkollektiv	21
3.2	Bevölkerungsbezogene Inzidenz	22
3.3	Rezidivrate	24
3.4	Verteilung der SE- Anfallstypen	24
3.5	Ätiologien	25
3.6	Letalität und klinischer Verlauf	27
3.7	Durchgeführte Diagnostik	28
3.8	Meldeverhalten im Studienverlauf	28
3.9	Therapie	30
3.10	Zusammenfassende Tabelle	32
4.	Diskussion	33

5.	Publikationen von Teilergebnissen im Zusammenhang mit der Dissertation	41
5.1	Originalarbeit	41
5.2	Abstracts und Poster	41
5.3	Kopie der Originalarbeit	42
6.	Literaturverzeichnis	48
7.	Anhang	53
7.1	Fragebogen/Faxvordruck	53
7.1.1	Faxvordruck	53
7.1.2	Standardisierter Fragebogen	54
7.2	Abbildungen 2 und 3	58
7.2.1	Übersicht PLZ 35XXX und angeschriebene Kliniken	58
7.2.2	Übersicht der meldenden Kliniken	59
7.3	Mitglieder der SESGH	60
7.4	Liste der an der SESGH teilnehmenden Institutionen	60
7.5	Akademische Lehrer	61
7.6	Danksagung	61

1. Einleitung

„The status epilepticus is a maximum expression of epilepsy, with clinical features distinct from ordinary seizures.“ (Shorvon, [48])

Die Bezeichnung „Epilepsie“ (griechisch.: „Epilambanein“) geht auf das Jahr 430 v. Chr. zurück, in dem sie erstmals in Hippokrates Werk „Über die Heilige Krankheit“ genannt wird, der die epileptischen Anfälle schon damals sehr detailliert beschrieb. Epilambanein bedeutet soviel wie „überraschender Angriff“ [56].

Dauert der sich meist innerhalb von ein bis zwei Minuten von selbst limitierende epileptische Anfall länger an, d.h. je nach Lehrbuch oder Lehrmeinung sprechen wir von fünf bis 30 Minuten, so bezeichnet man diesen als Status epilepticus (SE).

Der Begriff des Status epilepticus geht auf das Jahr 1824 zurück: der Franzose Cameil [4], prägte erstmals den Ausdruck des „état de mal“ (= Status epilepticus) für diesen Zustand, der jedoch schon seit dem 17. Jahrhundert als solcher bekannt war [43].

Der SE ist ein neurologischer Notfall, der mit einer signifikanten Mortalität einhergeht [2,15,21,52]. Eine prompt und effiziente Therapie ist daher nötig, denn je länger der SE anhält, um so therapieresistenter wird er [7]). Weiterhin steigt mit seiner Dauer die Wahrscheinlichkeit zurückbleibender neurologischer Defizite sowie die Letalitätsrate [39]. Schon 1990 machte W.A. Hauser in seinem Artikel „Status epilepticus: Epidemiological considerations“ [21] auf das Fehlen bevölkerungsbezogener Studien zum SE aufmerksam und forderte weitere solcher Studien zum besseren Verständnis des SE.

Die Inzidenz, d.h. die berechnete Neuerkrankungsrate an SE pro Jahr und pro 100.000 Einwohner, wird vor allem aufgrund von

bevölkerungsbezogenen Studien in den USA [11,23] angegeben. Die dort untersuchte Bevölkerung unterscheidet sich jedoch soziologisch, ethnisch und kulturell von der europäischen bzw. deutschen Bevölkerung.

Sie wird in der Literatur für Richmond, Virginia, USA mit 41/100.000 Einwohnern/Jahr (20/100.000 für die weiße und 57/100.000 für die farbige Bevölkerung, DeLorenzo et al. 1995, [11]) und mit 18.3/100.000 für die Bevölkerung in Rochester, Minnesota, USA (Hesdorffer et al. 1998, [23]) angegeben.

Für Europa existiert lediglich eine prospektive und bevölkerungsbezogene Studie mit 61 Patienten aus dem Kanton Genf, in der Schweiz, die eine Inzidenz von 15,5/100.000 angibt (Jallon P et al. 1999, [25]). Andere bisher veröffentlichte europäische und internationale Daten beruhen meist auf retrospektiven und nicht bevölkerungsbezogenen Studien, so daß deren Ergebnisse nur eingeschränkt auf die Gesamtpopulation übertragen werden können [32,48]. Des Weiteren beruhen diese Untersuchungen zum Teil auf unterschiedlichen Definitionen des SE, was einen Vergleich der Ergebnisse erschwert [20,48].

Daher wurde dieser Studie die international anerkannte Definition der ILAE zugrunde gelegt, die epileptische Anfälle, die mehr als 30 Minuten andauern bzw. in dieser Zeit ohne zwischenzeitliche Wiedererlangung des Bewußtseins wiederkehren, als SE definiert [5,17]. Diese Definition wurde auch den beiden amerikanischen Studien von DeLorenzo et al. [11] und Hesdorffer et al. [23], sowie der Schweizer Studie von Jallon et al. [25] zugrunde gelegt, was ein hohes Maß an Vergleichbarkeit ermöglicht.

In Deutschland liegen bisher weder eine Angabe zur Inzidenz, noch liegen andere epidemiologischen Daten zum SE vor .

Diese Überlegungen und Beobachtungen gaben den Anstoß zu der vorliegenden, in dieser Form und Größe erstmalig in Deutschland durchgeführten, prospektiven und bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Studie zur Ermittlung der Inzidenz des SE.

Dazu wurden im Zeitraum 7/1997 - 6/1999 alle erwachsenen Patienten mit SE, wohnhaft im Postleitzahlenbezirk 35XXX, Hessen, sorgfältig überprüft und bei Vorliegen der Einschlusskriterien in die Studie eingeschlossen.

Es wurde die bevölkerungsbezogene Rohinzidenz und die der Alterstruktur des Landkreises angepasste Inzidenz, sowie die alters- und geschlechtsspezifische Inzidenzen im einzelnen anhand der Daten von erstmalig aufgetreten SE bei Erwachsenen in Hessen berechnet.

Aus dem Datenpool des Gesamtpatientenkollektives konnten Rückschlüsse auf die Rezidivrate, die Frequenz, die Letalität, die Ätiologie, die Alters- und Geschlechterverteilung, den Statustyp und die Dauer des SE gezogen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Definitionen

2.1.1 Status epilepticus (SE)

Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen epidemiologischen Studien (DeLorenzo et al. [11], Hesdorffer et al. [23], Jallon et al. [25]) zu ermöglichen, wurde die international anerkannte Definition des SE der ILAE zugrunde gelegt:

„Epileptische Anfälle, die länger als 30 Minuten andauern bzw. wiederholt in dieser Zeitspanne ohne Wiedererlangung des Bewußtseins auftreten, werden als SE klassifiziert [5].

Die Maßgabe von 30 Minuten ist keine willkürliche Grenze, denn sie beruht auf tierexperimentellen Studien, die einem irreversiblen neuronalem Schaden nach 30 Minuten und länger bei Grand-mal-SE nachgewiesen haben [35]. Belegt wird dies auch durch neuere Studien, die mit Hilfe bildgebender Verfahren auch am Menschen nachweisen konnten, daß der SE bei einigen Patienten zu progressiven strukturellen Läsionen des ZNS noch über einen Zeitraum von Wochen bis Monaten führen kann [41].

2.1.2 Klassifikation des Status epilepticus

Es wurden sowohl Patienten mit fokalen als auch generalisierten SE in die Studie eingeschlossen, die anhand der internationalen Anfallsklassifikation der ILAE [5] folgendermaßen eingeteilt werden: (siehe auch Tab.1)

Primär generalisierte SE (tonisch, klonisch, tonisch-klonisch und myoklonisch), sekundär generalisierte SE (sekGTK), komplex fokale SE (KF), einfach fokale SE (EF) und Absencenstatus.

Bei fehlender ictaler motorischer Symptomatik, wie beispielsweise einem epileptischer Klonus, konnte ein nonkonvulsiver SE nur durch Ableitung eines mindestens 30minütigen EEG-Anfallsmuster nachgewiesen werden (s. a. Towne AR, 2000, [55]).

Tabelle 1: Einteilung des SE nach der ILAE [5]

Einteilung des SE beim Erwachsenen
<p>1. <i>Primär Generalisierter SE</i> Konvulsiv: myoklonisch, tonisch, klonisch oder tonisch-klonisch (=GTK) Absencen- Status (=Abs) (nonkonvulsiv)</p>
<p>2. <i>Fokaler(partieller) SE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Einfach-fokaler SE (=EF) • Komplex-fokaler SE (=KF) (nonkonvulsiv oder konvulsiv) • Sekundär generalisierter ton.-klon. SE (=sekGTK)
<p>3. <i>Nichtklassifizierbarer SE</i></p>

Zum besseren Verständnis der unterschiedlichen Anfallsarten folgt ein kurze Beschreibung der jeweiligen SE-Form.

2.1.2.1 Generalisierter Status epilepticus

- **Generalisierter tonisch- klonischer SE**
 Der generalisierte tonisch- klonische SE stellt eine der häufigsten und prognostisch ungünstigsten Formen des SE dar.
 Er geht mit einem sehr eindrücklichen klinischen Bild einher, gezeichnet von tonischen Verkrampfungen und/oder klonischen Zuckungen des gesamten Körpers einschließlich des Gesichtes, von Urinabgang, Zungenbiß und/oder Schaum vor dem Mund.

Die Patienten werden während des Anfalles oft zyanotisch und sind nicht bei Bewußtsein. Hinzu kommen häufig klinisch faßbare Symptome wie eine Hypertonie, eine Tachykardie und zum Teil eine Hyperthermie [43]. Aufgrund der geschilderten typischen Klinik ist eine klinische Diagnosestellung in der Regel sofort möglich.

Postiktal sind die Patienten meist somnolent und gewinnen erst im Laufe einiger Minuten wieder die Orientierung zu Raum, Zeit und Person, oder sie fallen direkt in einen sogenannten Terminalschlaf, der bis zu mehrere Stunden andauern kann. Diese Erholungsphase verlängert sich, wenn während des Anfalles sedierend wirkender Antiepileptika, beispielsweise aus der Gruppe der Benzodiazepine gegeben werden.

Hierbei muß streng zwischen einer Anfallsserie, bei der der Patient zwischendurch das Bewußtsein wiedererlangt, und einem GTK-SE unterschieden werden.

Die Prognose eines GTK hängt von der Dauer des SE ab, bei einer SE-Dauer von 4–15 h wurde ein letaler Ausgang wesentlich häufiger beobachtet, als bei solchen mit einer Dauer von 1,5 h. Die Ausprägung eines Hirnödemes scheint für die Prognose des SE von Bedeutung zu sein [27]. Außerdem nimmt die Letalität des SE bei zunehmenden Lebensalter und bei vorliegenden cerebrovaskulären Erkrankungen besonders zu [54].

- Absencen-Status

Diese Form des nonkonvulsiven SE (= NKSE) muss von komplex fokalen SE unterschieden werden. Das Leitsymptom ist die plötzlich beginnende und endende Bewußtseinsstörung, was primär auch an eine Encephalopathie oder eine metabolisch-toxische Genese denken läßt [26]. Klinisch können leichte Zuckungen der Augenlider, Bulbi oder Extremitäten hinzu kommen. Für die Dauer des SE besteht i.d.R. eine Amnesie. Allein das EEG hilft in diesem

Fälle differentialdiagnostisch weiter, zum einen zur Abgrenzung einer epileptischen vs. nicht epileptischen Genese dieses Zustandes, zum anderen zur Unterscheidung generalisierter NKSE (= Absence) vs. nonkonvulsiver komplex fokaler SE, welche mit ähnlicher Klinik aber fokalem EEG-Muster einhergehen. Daher kann die Diagnose nur mit Hilfe des EEG gestellt werden. In einem Teil der Fälle geht dem KF in charakteristischer Weise eine Aura voraus, die der generalisierten Absence fehlt [50]. Im Falle der Absence sind im EEG bilateral-synchrone paroxysmale 3 Hz spike-wave Komplexe charakteristisch. Von bleibenden Schäden nach einem Absencen- Status wurden bisher nicht berichtet [47].

2.1.2.2 Fokaler Status epilepticus

- Einfach- fokaler SE

Der einfach-fokale SE geht ohne Bewußtseinsverlust einher und kann klinisch durch rhythmische Zuckungen eines Körperteiles, z.B. eines Fingers gekennzeichnet sein. Im EEG kann ein fokaler ictaler Herd bestehen.

Auch eine isoliert auftretende länger als 30 Minuten andauernde Aura wird als EF-SE bezeichnet, der also sowohl nonkonvulsiv, als auch mit konvulsiven Begleiterscheinungen ablaufen kann [50]. Die Bezeichnung „Aura“ bedeutet soviel wie die Wahrnehmung eines Lufthauches. Gemeint sind damit subjektive Symptome, in Form eines Sinneseindrucks, beispielsweise ein Kribbeln, olfaktorische oder gustatorische Sinneswahrnehmungen, oder es wird von einem sogenannten Déjà-vu-Erlebnis berichtet. Ihnen kommt eine lokalisatorische Bedeutung im Hinblick auf den Sitz einer eventuell vorliegenden cerebralen strukturellen Läsion zu [18]. Diese Form des

SE ist meist auf eine strukturell Hirnschädigung zurückzuführen. Es besteht jedoch die Gefahr einer sekundären Generalisierung [22,24].

- Komplex fokaler SE

Diese Form des SE, fällt klinisch durch bewußtseinsgetrübte Patienten mit inadäquaten Handlungen, sowie stereotypen Bewegungen (z.B. Nesteln) mit oralen Automatismen (Schmatzen, Kauen) auf. Ihm geht oft eine Aura voraus, die anamnestiziert werden sollte, um diesen differentialdiagnostisch von einem Absenzenstatus abgrenzen zu können. Für die Dauer des SE besteht in der Regel Amnesie. Rhythmische Bewegungen sind eher selten zu beobachten, so daß sich auch hier die Diagnosestellung als schwierig herausstellen kann und erst mit Hilfe des EEG sicher möglich wird [53]. KF sind ebenfalls in der Regel Ausdruck einer zugrundeliegenden strukturellen Läsion des ZNS, was bei Erstmanifestation immer Anlaß zu einem CT oder MRT des Schädels sein sollte.

Es können auch hier bleibende Schäden entstehen, die jedoch in erster Linie neuropsychologischen Charakters sind [14,29].

- Sekundär generalisierter tonisch- klonischer SE

Dieser geht aus einem initial einfach- oder komplex fokalen Anfall hervor, der generalisiert und dann klinisch dem primären GTKSE ähnelt. Seine Diagnosestellung bedarf einer guten Anamnese, da die initiale fokale Symptomatik oft nur durch genaues Nachfragen eruierbar ist [44].

In den Fällen, in denen keine typischen iktalen klinischen Symptome (z.B ein Klonus) anamnestizierbar waren, wurde nur ein SE diagnostiziert, wenn eine mindestens 30 Minuten andauernde

Anfallsaktivität im EEG nachweisbar war. Dabei mußten zwei EEG-Auswerter unabhängig voneinander Anfallsaktivität im EEG nachweisen. Die Klassifikation des SE erfolgte in dieser Studie durch einen Epileptologen mit EEG-Zertifikat der SESGH anhand der Klinik, der Krankengeschichte und falls vorhanden des ictalen EEG-Befundes.

2.1.3 Ätiologie

Als Ätiologie des SE wurden alle Daten aus der Anamnese und Krankengeschichte in Betracht gezogen, die nach der Literatur und dem aktuellen Wissenstand einem SE zugrunde liegen können (zum Überblick siehe Tabelle 2).

Bei Patienten, deren Krankheitsgeschichte mehr als einen potentiellen Auslöser eines SE aufwies, wurden bis zu vier Faktoren pro Patient registriert. Die Angaben der zugrundeliegenden Ätiologie erfolgt daher in Prozent, der jeweils betroffenen Patienten.

Die Einteilung der Ätiologien erfolgte nach Hauser in akut symptomatische, vorbestehende symptomatische Hirnschädigung und unklare Ätiologie [21].

Zur Unterscheidung zwischen akut und vorbestehend symptomatischer Ätiologie wurde eine zeitliche Grenze von sieben Tagen gesetzt, innerhalb derer die Hirnschädigung aufgetreten sein mußte, um als akut zu gelten (z.B. Schlaganfall). Alle länger als sieben Tage zurückliegenden Ätiologien galten als vorbestehend symptomatisch. Alle Patienten mit SE aufgrund einer akuten Symptomatik, die aber zusätzlich einen vorbestehenden ZNS-Schaden hatten, der älter als sieben Tage war, z.B. Z.n. Meningitis, Z.n. Schlaganfall, Z.n. intracerebraler Blutung etc., wurden als vorbestehend symptomatisch klassifiziert. Konnte keiner, dem SE möglicherweise zugrundeliegender Faktor festgestellt werden, wurde die Ätiologie als unklare Ätiologie eingestuft. (Zur Gliederung siehe auch Tab.2)

Tabelle 2: Übersicht der Ätiologien

<i>Vorbestehende Hirnschädigung</i>	<i>Akut symptomatisch</i>
Intracerebraler Tumor/Metastase	LAED (niedriger Antiepileptikaspiegel)
Chronisch vaskuläre Hirnerkrankung	Hirninfarkt*
Z.n. Hirninfarkt	Akutes SHT*
Z.n. SHT	Akute intrazerebrale Blutung*
Z.n. intrazerebraler Blutung	Enzephalitis*
Vorbestehende Epilepsie	Intoxikation (z.B: Alkohol, Drogen)
Z.n. hypoxischen Hirnschaden	Im Entzug bei Alkohol- und
Z.n. Meningitis/Encephalitis	Drogenabhängigkeit
	Metabolische Störung (Hypoglykämie etc.)
	Medikamentennebenwirkung (Theophyllin etc.)
	Leber- oder Nierenversagen
	Elektrolystörungen (v.a. Hyponatriämie)
	*innerhalb der letzten 7 Tage auftretend
<i>Unklare Ätiologie</i>	

2.1.4 Krankheitsverlauf (Outcome)

Es wurde unterschieden zwischen RAI (= Restitutio ad integrum), bleibendem Schaden und Tod. Alle Patienten, die nach dem SE länger als 30 Tage lebten galten als Überlebende. Alle anderen in der Zeitspanne von 30 Tagen nach dem SE verstorbenen Patienten galten als Verstorbene und wurden in der Berechnung der Letalität (Anzahl der Todesfälle an SE im Zeitintervall dividiert durch die Gesamtanzahl der Erkrankten) berücksichtigt.

2.1.5 Dauer des SE

Laut Definition der ILAE [5] wurden nur Fälle eingeschlossen, bei denen man sicher von einer Anfallsdauer größer oder gleich 30 Minuten ausgehen konnte.

Diese wurden dann in folgende Zeitabschnitte kategorisiert:

30 Minuten bis 1 Stunde, >1 Stunde bis 2 Stunden, >2 Stunden bis 6 Stunden, >6 Stunden bis 24 Stunden und >24 Stunden

2.2 Studienpopulation

Als Grundlage für die Erhebung der Inzidenz des Status epilepticus diente der Postleitzahlbezirk 35XXX in Hessen, dessen Einwohnerzahl anhand der vom Statistischen Landesamt in Wiesbaden zur Verfügung gestellten Zahlen ermittelt wurde.

Für das Jahr 1998 waren 745.358 erwachsene Einwohner in diesem Einzugsbereich (=PLZB) registriert. Im Vergleich mit den für das Jahr 1997 vorliegenden Daten fand sich kein signifikanter Unterschied (Einwohner 1997 im PLZB: 743.302 vs. 743.285 Einwohner 1998 im PLZB). Daher wurde die Einwohnerzahl aus 1998 für den gesamten Studienzeitraum zugrundegelegt.

In dem vom Uniklinikum Marburg medizinisch versorgte Bereich (= Primärer Versorgungsbereich = PV), der innerhalb des PLZB liegt, hatten 1998 insgesamt 123.353 Erwachsene ihren Wohnsitz. Es stellte sich im Studienverlauf heraus, daß alle Patienten die im PV wohnhaft waren auch tatsächlich vom Universitätsklinikum Marburg (UKM) medizinisch versorgt worden waren. Daher die Bezeichnung primärer Versorgungsbereich.

Zu diesem PV gehörte die Universitätsstadt Marburg mit 18.000 Studierenden bei insgesamt 85.000 Einwohnern, was zu der Annahme einer für Deutschland untypischen Altersverteilung führte. Diese bestätigte sich nach der Berechnung anhand der vom Statistischen

Landesamt in Wiesbaden zur Verfügung gestellten Daten. Es zeigte sich ein signifikant niedrigerer Altersdurchschnitt (21% der Bevölkerung waren 60 Jahre und älter, davon waren 51,7 % weiblich). Im Vergleich dazu ergab die Altersverteilung im gesamten PLZB, daß 27% der Bevölkerung 60 Jahre und älter waren, davon waren 51,4% weiblich).

Anhand der Daten des Statistischen Bundesamtes mit Sitz in Berlin zeigte sich nahezu eine Übereinstimmung der demographischen Daten von Gesamtdeutschland (27,7% der Bevölkerung sind 60 Jahre und älter, 51,8% davon weiblich) mit den Daten vom PLZB, so daß der PLZB für die Bevölkerungsstruktur Deutschlands repräsentativ ist.

Um unsere Studienergebnisse den Ergebnissen der amerikanischen Studien gegenüberstellen zu können, verglichen wir die Alterstruktur unserer Studienpopulation mit der von Hesdorffer et al. [23] untersuchten U.S.-Bevölkerung. Dabei fand sich eine ähnliche Altersverteilung wie im PV (21% des PV waren im Vergleich zu 23% der U.S.-Bevölkerung 60 Jahre und älter).

2.3 Erfassung der Patientendaten

Zwischen dem 1. Juli 1997 und dem 30. Juni 1999 wurden alle im PLZB gemeldeten Fälle von SE erhoben.

Um möglichst alle Fälle von SE, die innerhalb des PLZB auftraten registrieren zu können, wurden alle Krankenhäuser, die in diesem Bezirk lagen initial über die Studie, ihre Ziele und die Ein- und Ausschlußkriterien informiert und um die Mitarbeit gebeten. Zusätzlich wurden alle Einrichtungen, die in einem mindestens 20 km breiten Einzugsbereich um den PLZB 35XXX herumlagen informiert und um eine Beteiligung an der Meldung von SE-Fällen gebeten, damit möglichst auch die Patienten mit Wohnsitz in PLZB erfasst werden konnten, die außerhalb des PLZB behandelt werden.

Es wurden bei allen Krankenhäuser die über eine Notaufnahme, eine neurologische oder neurochirurgische, internistische und/oder anästhesiologische Abteilung verfügten, die jeweiligen Abteilungsleiter gesondert angeschrieben.

Dabei handelte es sich um zwei Universitätskliniken, die in den Städten Marburg und Gießen, und weitere 50 städtische oder Bezirkskrankenhäuser mit insgesamt 76 angesprochenen Abteilungen (Zur besseren Übersicht über die geographische Lage des Erhebungsraumes PLZ 35XXX und zur Veranschaulichung der Lage der angeschriebenen Institute siehe auch Abbildung 2 im Anhang unter 7.2.1). Des weiteren beteiligte sich auch ein niedergelassener Kollege an der Meldung von Patienten mit SE.

Ab dem Studienbeginn erfolgte eine vierteljährliche Versendung eines Erinnerungsschreibens, das über den aktuellen Studienverlauf informierte. Dem Schreiben waren jeweils ein Faxvordruck (siehe Anhang 7.1.1), ein Studieninformationsblattblatt zur Bekanntgabe und zum Aushang auf den Stationen bzw. Abteilungen sowie sämtliche Telefonnummern der SESGH- Mitglieder zur Meldung eines SE-Falles beigefügt.

Um die Erhebungsrate im Verlauf der Studie eventuell erhöhen zu können, wurden im ersten Halbjahr 1999 für jeden gemeldeten Fall eines Patienten mit SE, der den Einschlußkriterien entsprach, DM 25,- Aufwandsentschädigung angeboten.

An der Universitätsklinik Marburg erfolgte die Diagnosestellung und Meldung eines Patienten mit SE durch Ärzte und Pflegepersonal der Kliniken, die die SESGH sofort in Kenntnis setzten.

Nebst der neurologischen Klinik mit der ihr zugehörigen Stroke- Unit, waren sämtliche andere Intensivstationen des Universitätsklinikums (insgesamt sechs) über die Studie informiert und berichteten gegebenenfalls mittels des Faxvordruckes oder fernmündlich.

Auch die Informationen über außerhalb der Universitätsklinik behandelte Patienten mit SE wurden vom behandelnden Arzt mittels des vorliegenden Faxvordruckes gemeldet.

Nach telefonischer Terminvereinbarung erfolgte die Datenerhebung innerhalb von fünf Tagen durch ein Mitglied der SESGH vor Ort.

Um möglichst alle vorhandenen Daten komplett erheben zu können, wurden der behandelnde Arzt, das involvierte Pflegepersonal und falls möglich auch der Patient selbst befragt.

Mit Hilfe eines eigens für diese Studie entworfenen und standardisierten Erhebungsbogens (siehe Anhang 7.1.2) wurden die gesamten Daten für den jeweiligen Patienten prospektiv erhoben. Damit wurden die Daten bezüglich der Dauer des SE, der Anfallssymptomatik, des möglichen Anfalltyps, der möglichen Ätiologien, der Krankengeschichte, der medikamentösen Therapie, der Begleiterkrankungen, der betriebenen Diagnostik (dazu gehörten iktale und postiktale EEG-Befunde, Befunde von Magnetresonanztomographien, Computertomographien und die Laborwerte) sorgfältig dokumentiert.

Diese Daten wurden anschließend von den Mitgliedern der SESGH dahingehend überprüft, ob der Patient die Einschlusskriterien für diese Studie erfüllt oder nicht.

Die Daten der eingeschlossenen Patienten wurden unter Wahrung der Kriterien des Datenschutzes in einer Datenbank des Programms SPSS verwaltet und im Anschluß an die Studie mit diesem Programm auch ausgewertet.

Die Grundlage der Berechnungen der Ätiologieverteilung, der Rezidivrate, der Letalität und der aufgetreten prozentualen SE-Typenverteilung, sowie der Altersverteilung waren alle im Beobachtungszeitraum registrierten SE-Fälle (n=150). Zur Berechnung der Inzidenz wurden ausschließlich, die erwachsenen Patienten mit SE und Wohnsitz im PLZB herangezogen (n=95).

Wie bei den anderen Studien (De Lorenzo et al. [11], Hesdorffer et al. [23]) lag die Erhebungsrate im primären Versorgungsbereich der die Studie initiiierenden Einrichtung (Medizinisches Zentrum für Nervenheilkunde am UKM) im Vergleich deutlich höher, als an den anderen an der Studie mitarbeitenden Einrichtungen des übrigen PLZB. Nach Abschluß der Erhebungsphase wurde durch eine interne, computerunterstützte, retrospektive Kontrolle der Entlassungsdiagnosen für den PV eine Untererhebungsrate ermittelt. Dabei wurden alle Entlassungsbriefe der Neurologischen Klinik aus dem Beobachtungszeitraum und den zwei anschließenden Monaten nach folgenden Suchbegriffen („Status“, „Anfallsserie“, „Epileptischer Anfall“, „Epilepsie“) durchsucht. Die auf diese Art entstandene Namensliste wurde mit den bis dato prospektiv registrierten Fällen verglichen. Alle die dabei als neue Fälle von SE auffielen wurden sorgfältig anhand der Akten überprüft und nur bei eindeutiger Aktenlage als SE gewertet. Mit Hilfe dieser Zahl wurde durch Vergleich mit den prospektiv ermittelten Episoden eine prozentuale Untererhebungsrate für den PV berechnet.

2.4 *Einschluß- und Ausschlußkriterien der Patienten*

Im Zeitraum vom 1. Juli 1997 bis zum 30. Juni 1999 wurden 150 Patienten mit SE prospektiv in die Studie aufgenommen.

Eingeschlossen wurden nur erwachsene Patienten (älter als 18 Jahre), die ihren Wohnsitz innerhalb des Postleitzahlbezirkes 35XXX, mit 745.358 erwachsenen Einwohner, hatten.

Im Einklang mit der Definition der ILAE wurden als SE sowohl fokale als auch generalisierte epileptische Anfälle berücksichtigt, die mindestens 30 Minuten andauerten, oder innerhalb dieses Zeitraumes ohne zwischenzeitliches Wiedererlangung des Bewußtseins wiederkehrten.

Patienten mit SE, die nicht die Definition des SE mit einer mindestens 30minütigen Anfallsdauer erfüllten, Patienten mit unklarer Klinik und/oder Anamnese und diejenigen Patienten, die ihren Wohnsitz nicht im PLZB hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

2.5 Statistische Methoden

Die Basis der Berechnungen bildete die vom Hessischen Statistischen Landesamt, mit Sitz in Wiesbaden, angeforderte und zur Verfügung gestellte Datenbank, die folgende Informationen enthielt:

Es wurde die Verteilung aller bis zum Stichtag 31. Dezember 1998 im PLZB wohnhaften Hessen jeden Alters jeweils noch einmal getrennt nach Altersgruppen, Postleitzahlbezirk, und Geschlecht dargestellt. Diese Populationszahlen wurden für die Berechnungen zugrundegelegt (s.a. 2.2)

Als Inzidenzrate wurde die jährliche Zahl an erstmalig innerhalb des Beobachtungszeitraumes aufgetretenen Episoden von SE eines Patienten pro 100.000 Einwohnern des PLZB definiert.

Rezidive von SE bei einem Patienten wurden ausschließlich zur Berechnung der Rezidivrate herangezogen.

Die statistische und methodische Beratung zur Auswertung der Daten erfolgte durch Herrn Dr. H. H. Müller, Institut für Biometrie und medizinische Statistik der Philipps-Universität Marburg.

Der PLZB wurde wie bereits erwähnt in den unmittelbar von der Universitätsklinik Marburg versorgten Bereich (PV= primärer Versorgungsbereich) mit 123.353 erwachsenen Einwohnern und den restlichen PLZB 35 (=PLZR35) mit 619.932 erwachsenen Einwohnern aufgeteilt.

Der mögliche Einfluß des Geschlechtes und des Alters auf die Wahrscheinlichkeit einen SE zu erleiden wurde mit Hilfe des χ^2 - Test

untersucht. Die Alterseinteilung erfolgte lediglich in die zwei Gruppen, die der 60 jährigen und älteren bzw. in diejenige der 18 bis 59 jährigen. Um die jährliche Roh-Inzidenz zu berechnen, wurde aus den in den zwei Jahren (7/97-6/99) gesammelten SE-Fällen der Durchschnitt für ein Jahr errechnet.

Danach wurde die Rohinzidenz für den PV durch einfache Division der Anzahl der SE- Fälle im PV durch die Anzahl der Erwachsenen Einwohner berechnet. Für die Einjahresinzidenz des PV wurde zudem das *Clopper- Pearson* Konfidenzintervall (KI) ermittelt.

Aus genannten Gründen wurde diese Zahl (Einjahresinzidenz des PV) für am zuverlässigsten gehalten und diente als Grundlage für die Extrapolation auf den gesamten PLZB.

Aufgrund der im Teil 2.2 beschriebenen Bevölkerungsstruktur des PV führten wir basierend auf den Daten der Rohinzidenz und der ermittelten Unterhebungsrate des PV eine korrigierte, altersgewichtete geschlechts- und altersspezifische Inzidenzberechnung durch.

Dies war nötig, um einen Wert zu erhalten, der auf die Gesamtpopulation des PLZB und Deutschlands übertragbar ist.

Mit folgender Formel wurde die korrigierte Inzidenz unter Einbeziehung der Altersstruktur und der Untererhebungsrate für den PLZB ($= I_{a,g,PLZB}$) ermittelt:

$$I_{a,g,PLZB} = (\sum_{a,g} I_{a,g,PV} * n_{a,g,PLZB}) / n_{PLZB}$$

mit

$$I_{a,g,PV} = (SEC_{a,g,PV} * 0,5) * k / n_{a,g,PV}$$

Legende:

- $I_{a,g,PLZB}$: altersangepasste korrigierte Inzidenz im PLZB
- $I_{a,g,PV}$: altersangepasste Inzidenz im PV unter Berücksichtigung der Untererhebungsrate
- $SEC_{a,g,PV}$: Zahl der erstmalig aufgetretenen SE- Fälle in zwei Jahren unter

Berücksichtigung des Alters und des Geschlechtes im PV

- k : Korrektionsfaktor der Untererhebungsrate von 10%
- a : Altersklasse
- g : Geschlecht
- n : Gesamtzahl

Es wurde mit Hilfe dieser Formel die Inzidenz für den Patientenanteil der unter 60jährigen und der ≥ 60 jährigen berechnet. Dies war nötig, da die Inzidenz des SE altersabhängig ist (De Lorenzo et al. [11], Hesdorffer et al. [23]) und der Altersdurchschnitt der Bevölkerung des PV jünger war als im gesamtem PLZB.

Ein vom Geschlechtabhängige gesonderte Berechnung erübrigte sich, da die Geschlechterverteilung in beiden Bereichen (PV und PLZB) nahezu gleich war (51,7% gegenüber 51,4 % weiblichen Geschlechtes). Um zu überprüfen, ob die durchgeführte Extrapolation zulässig ist, wurde eine Robustheitsanalyse durchgeführt, die dem Ausschluß eines eventuell eingeführten Bias diene. Dazu wurde das Einzugsgebiet der Klinik (der PV) in zwei Regionen, ein Stadtgebiet A und einen näheren Umkreis B (siehe Abbildung 1) unterteilt. Dabei stimmte die durch Extrapolation von A auf B ermittelte Inzidenz mit der real gemessenen Inzidenz nahezu exakt überein (14,75 vs. 14/100.000), so daß sich dieses Verfahren als stabil erwies.

Eine Untererhebungsrate für den PLZR 35 konnte nicht genau gemessen werden, daher wurde sie aus dem Verhältnis der Rohinzidenz in diesem Gebiet zur ermittelten korrigierten altersgewichteten Inzidenz des PLZB geschätzt. Die übrigen Berechnungen, wie die zur Altersverteilung, Geschlechterverteilung, Ätiologieverteilung, Verteilung der SE-Anfallstypen, Rezidivrate und Letalität, waren reine Häufigkeitsberechnungen, die mit Hilfe des Statistik- Programmes SPSS statistisch beschrieben wurden.

Die 30-Tages-Letalitäts wurde durch die Division aller Todesfälle innerhalb von 30 Tagen nach dem SE durch die Anzahl aller Patienten mit SE ermittelt.



Abbildung 1: Primärer Versorgungsbereich (PV) des UKM grau unterlegt. Einteilung in näheren Umkreis B und das Stadtgebiet A

2.6 Apparative Epilepsie- Diagnostik

Zu den Standards in der Diagnostik der Epilepsie und damit auch des SE gehören zum einen die beiden bildgebenden Verfahren, die Computer- und Magnetresonanztomographie, zum anderen das Elektroenzephalogramm. Während das CT und das MRT dem Nachweis bzw. Ausschluß einer strukturellen Läsion des ZNS dienen, beruht die Aussagekraft des EEG im Falle des SE vor allem auf dem Nachweis eines während des Anfalles aufgezeichneten Anfallmusters, welches in diesem Falle die Diagnose sichert und eine Einteilung des Anfalltyps nach den Richtlinien der ILAE erleichtert.

Mit dem EEG werden Summenpotentiale von Neuronenverbänden und somit Funktionsveränderungen des Gehirnes erfasst [50]. Neben Allgemeinveränderungen lassen sich umschriebene Funktionsstörungen als Herdbefunde registrieren [36,37].

Man muß hierbei zwischen unspezifischen Verlangsamungsherden und Herden mit epilepsietypischen Potentialen differenzieren [50]. Ein zu kleiner oder tief gelegener Fokus kann unter Umständen einer Registrierung durch ein Oberflächen- EEG entgehen [49].

Somit wird ein im Intervall, d.h. postiktal bzw. interiktal aufgezeichnetes EEG weder bei auffälligem Befund ohne Klinik eine Epilepsie mit Sicherheit belegen können, noch schließt ein unauffälliger Befund eine solche aus [50].

3. Ergebnisse

3.1 *Patientenkollektiv*

Vom 01.Juli.1997 bis zum 30.Juni.1999 wurden insgesamt 150 Patienten mit einer Episode von SE von 16 Krankenhäusern und einem niedergelassenen Neurologen in und außerhalb des PLZB gemeldet und prospektiv erhoben.

Von diesen 150 Patienten lebten 95 (63,3%) im PLZB, 39 (26%) davon im PV. Die Berechnungen zur Inzidenz beziehen sich auf die 95 Patienten mit SE und erstem Wohnsitz im PLZB 35. Die übrigen Berechnungen beziehen sich auf das gesamte erhobene Patientenkollektiv von 150 Patienten. Etwa die Hälfte der Studienpopulation war männlichen Geschlechts (45,3%; 68/150). In der Bevölkerung des Jahres 1998 des PLZB mit insgesamt 743.478 erwachsenen Einwohnern waren 49% männlich. Die Altersverteilung ergab einen Mittelwert von 63,5 Jahren bei einem Median von 67 Jahren (Min.: 19 / Max.: 94). (siehe auch Abbildung 4: Altersverteilung).

Achtundvierzig Patienten (32%) gehörten der Gruppe der unter 60jährigen

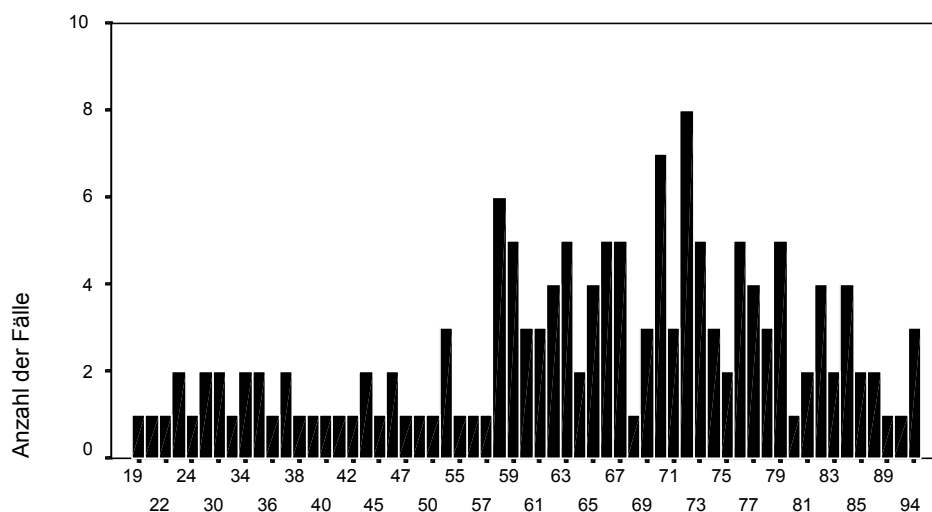


Abbildung 4: Altersverteilung (n=150)

an, die restlichen 68% bildeten den größeren Anteil der ≥ 60 jährigen (102/150).

Die durchschnittliche SE- Dauer betrug 18,6 h (Min.: 0,5 h / Max.: 432 h).

Bei 45,3% (43/95) der Patienten war eine Epilepsie in der Vorgeschichte beschrieben worden, bei den restlichen 54,7% (52/95) stellte der SE den 1. Anfall dar. Wenn man die Gesamtzahl der 150 registrierten Patienten mit SE betrachtet, war bereits bei 50 % die Diagnose Epilepsie bekannt, 33% (13/39) der Patienten aus dem PV und 55,9% (36/64) der Patienten des PLZR35 ohne den PV.

3.2 Bevölkerungsbezogene Inzidenz

Nach sorgfältiger Kontrolle erfüllten 95 Patienten mit 111 Episoden von SE die Einschlusskriterien, was 63% der Gesamtanzahl von 150 Patienten entspricht. Die restlichen 37% mußten zur Berechnung der Inzidenz auf Grund der unter Kapitel 2.4 aufgeführten Kriterien von der Studie ausgeschlossen werden. 39 dieser 95 Patienten hatten ihren Wohnsitz im PV (41%). Die real ermittelte Roh- Inzidenz für den gesamten Primärversorgungsbereich (PV) der Universitätsklinik Marburg (UKM) mit 123.353 erwachsenen Einwohnern lag bei 15,8/100.000 (Konfidenzintervall: 11,2 – 21,6).

In der Gruppe der ≥ 60 jährigen wurde eine signifikant höhere Inzidenz mit 54,5/100.000 ($p < 0,0001$), als in der Gruppe der unter 60jährigen mit 4,2/100.000 ermittelt.

Bei der geschlechtsspezifischen Berechnung ergab sich ein Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Erwachsenen des PV, der jedoch nicht signifikant war. Die Inzidenz der männlichen Population betrug 26,1/100.000 im Vergleich zur weiblichen 13,7/100.000 ($p = 0,75$). Für den PV konnte retrospektiv anhand der zentralen ICD-Code verschlüsselten Auswertung sämtlicher im Erhebungszeitraum in der

Neurologischen Klinik des UKM behandelten Patienten eine Untererhebungsrate von 10% ermittelt werden (4/39).

Unter Einbezug dieser Untererhebungsrate, sowie der besonderen Altersstruktur des PV im Vergleich zum PLZR35, damit also einer für Gesamtdeutschland repräsentativen Alters- und Geschlechtsverteilung, ergab sich basierend auf den Daten des PV folgende altersangepasste, bevölkerungsbezogenen jährliche Inzidenz für alle erwachsenen Patienten mit SE des Postleitzahlbezirkes 35XXX, Mittelhessen:

17,1 / 100.000 Erwachsene

Um eine Untererhebungsrate für den außerhalb des PV liegenden Anteil des PLZB (=PLZR) zu schätzen, wurde seine Roh-Inzidenz mit 4,5/100.000 berechnet. Dies entspricht 26,4% der errechneten bevölkerungsbezogenen, altersangepassten Inzidenz von 17,1/100.000 des PV. Es würde sich somit eine Untererhebungsrate von ca. 73,6% außerhalb des primären Versorgungsbereich ergeben (=PLZR), ähnlich der Rate die De Lorenzo et al. in seiner Studie ermittelt hatte [11].

(Zur Übersicht über die Verteilung der Inzidenzen siehe Abbildung 5)

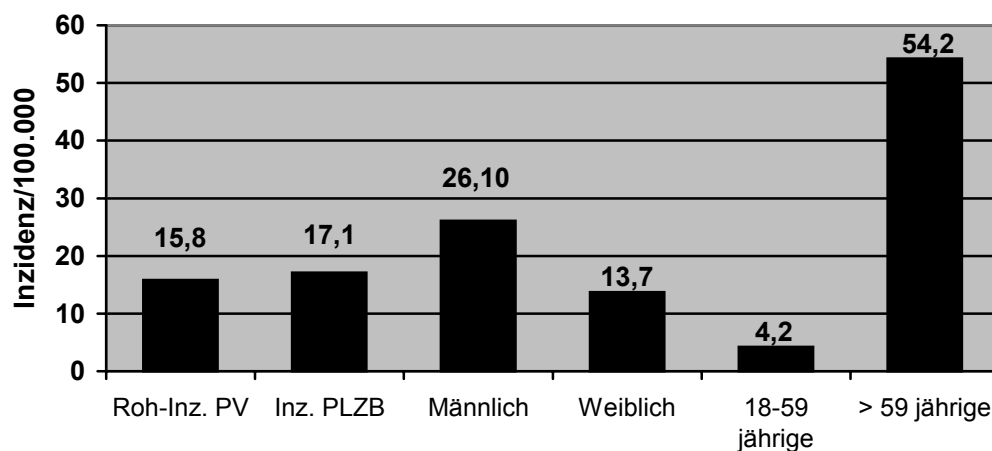


Abbildung 5: Übersicht der Inzidenzverteilung/100.000 Erwachsene; Die Roh- Inzidenz des PV; die altersgewichtete korrigierte Inzidenz des PLZB (n= 743.285); Inzidenz gewichtet nach Geschlecht und Alter.

3.3 Rezidivrate

Rezidive von SE traten innerhalb der zwei Studienjahre 23 mal bei insgesamt 20 der 150 Patienten auf, was 173 Episoden entspricht.

Lediglich bei einem Patienten konnten drei Episoden während des Erhebungszeitraumes beobachtet werden.

Bei den 95 Patienten des PLZB wurden 16 Rezidive registriert, insgesamt also 111 Episoden von SE.

Bei nahezu allen Patienten mit einem Rezidiv war eine Epilepsie bereits bekannt (93,8%). Die Rezidivrate der unter 60jährigen betrug 17%, die der ≥ 60 jährigen 16%.

3.4 Verteilung der SE- Anfallstypen

Die Verteilung der SE-Anfallstypen erfolgte nach der derzeit gültigen Anfallsklassifikation der ILAE [5].

Bei 76% (114/150) der Patienten konnte ein fokaler SE, bei 19% (30/150) ein generalisierter SE diagnostiziert werden. Wenn man diese weiter differenziert betrachtete, konnte man bei 43,3% (65/150) der Patienten komplex-fokale, bei 19,3% (29/150) sekundär generalisierte, bei 13,3% (20/150) einfach-fokale, SE feststellen.

Primär generalisierte tonisch-klonische SE waren bei 14% (21/150) und bei 6% (9/150) ein Absencenstatus zu verzeichnen (Zur Übersicht der Verteilung siehe Abbildung 6). Bei 4% (6/150) der Patienten mit der Diagnose SE war eine Klassifikation des SE basierend auf den Kriterien der ILEA [5] nicht möglich.

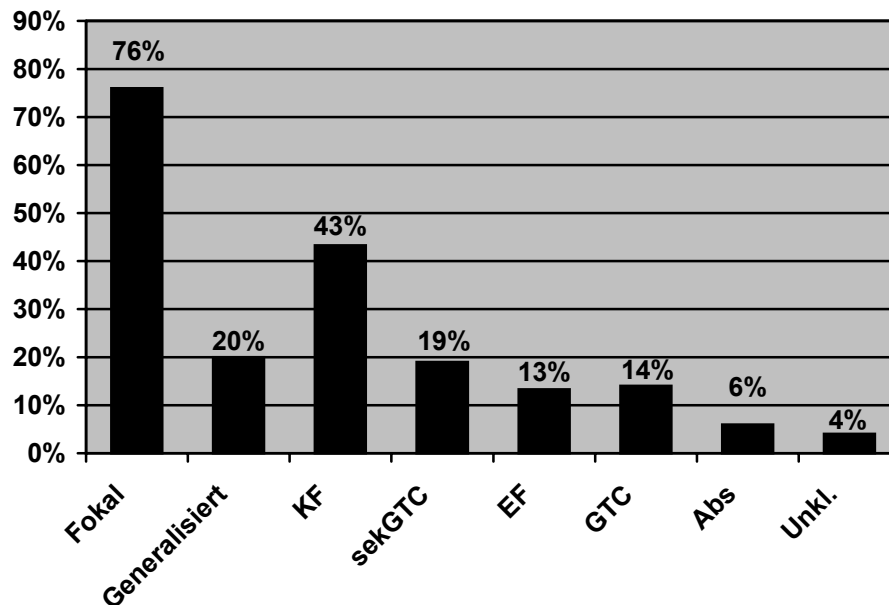


Abbildung 6: Prozentuale Verteilung der SE- Anfallstypen klassifiziert nach den Richtlinien der ILEA, zunächst in fokal/generalisiert, danach Unterteilung auf einzelne SE- Typen (n=150).

3.5 Ätiologien

Die Verteilung der dem SE zugrunde liegenden Ätiologien wurde auf die 150 Patienten mit der ersten Episode eines Status epilepticus bezogen.

Es wurden bis zu vier mögliche auslösenden Faktoren des SE pro Patient registriert.

Der Mehrzahl der SE lag eine vorrausgegangene Verletzung der Integrität des ZNS zugrunde. Somit konnten bei 66% der Patienten mit SE eine vorbestehende strukturelle Läsion als Ursache angenommen werden, die länger als 7 Tage vor dem gemeldeten SE bereits bestanden hat. Vor allem ein Schlaganfall, eine chronisch vaskuläre Enzephalopathie, ein ZNS- Tumor oder ein SHT, die dem SE mehr als 7 Tage vorrausgegangen

waren, wurden in diesen Fällen als wahrscheinlicher ätiologischer Faktor gewertet.

Von einer akut symptomatischen Ätiologie mußte bei 24,4% der Patienten ausgegangen werden, die sich im einzelnen bei 13,1% auf metabolisch/toxische oder medikamentöse Ursachen, bei 6,3% auf Antiepileptikaentzug (LAED) und bei 5% auf eine akute Hirnschädigung wie Schlaganfall, intracerebrale Blutung etc. (innerhalb von 7 Tagen vor dem SE auftretend) zurückführen ließ (siehe Abbildung 7 zu Verteilung).

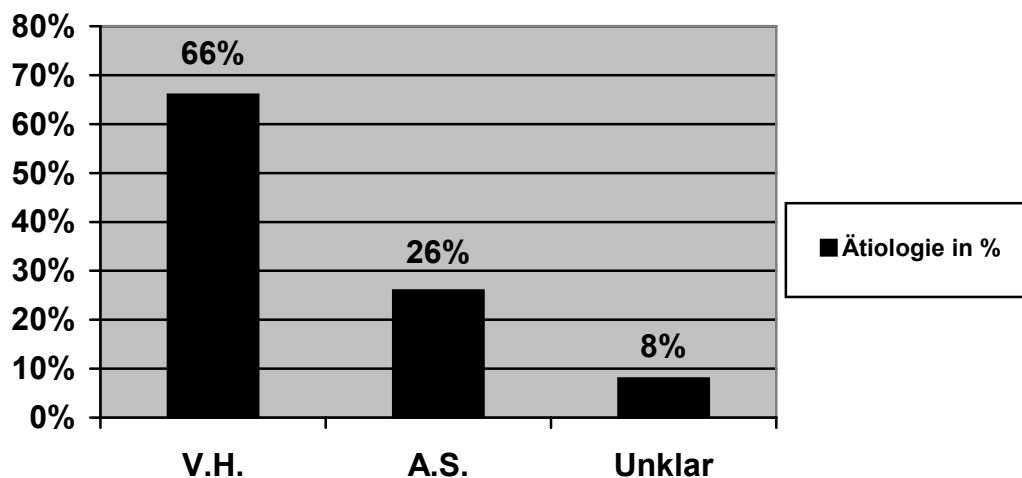


Abbildung 7: Verteilung der Ätiologie in %: V.H. = Vorbestehende Hirnschädigung, A.S. = Akut symptomatisch, Unklar.

Metabolisch/toxische Ursachen waren Hypoglykämie, Coma diabeticum, Niereninsuffizienz und Alkohol. Als medikamentöse Ursache wurden die Einnahme von Theophyllin, Tiagabin, Antibiotika, Lokalanästhetika oder Antidepressiva bei der Studienpopulation festgestellt. Der Vollständigkeit halber seien auch noch zwei seltene Ätiologien erwähnt, das Rett- und das MELAS- Syndrom. In 8,4% der SE ließ sich kein ätiologischer dem Anfall möglicherweise zugrunde liegender Faktor ermitteln.

3.6 Letalität und klinischer Verlauf

Die Letalität lag bei 9,3%, d.h. 14 der 150 Patienten verstarben innerhalb von 30 Tagen nach Auftreten des SE. Interessanter Weise hatten 64% (9/14) vorher nie einen Anfall. Der größere Anteil, nämlich 64% (9/14), waren Patienten aus der Altersgruppe der über 60jährigen. Die Letalität lag in dieser daher bei 12% im Gegensatz zu 7% bei der jüngeren Studienpopulation (< 60 Jahre). Es ergab sich hinsichtlich der Letalität kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern (57% weiblich, 8/14). Die Patienten starben nicht an den unmittelbaren Folgen des SE, sondern auf Grund der dem SE zu Grunde liegenden Erkrankung. Ätiologisch verteilten sich 50% (7/14) auf eine akut symptomatische Ätiologie (Intracerebrale Blutung, Akuter Schlaganfall, Hypoxischer Hirnschaden), bei 43% der Patienten (6/14) war eine vorbestehende Hirnschädigungen die Ursache und bei 7% war sie unbekannt. Bei 36% der Patienten (5/14) war eine Epilepsie vorbekannt.

Alle Episoden von SE, die zum Tod führten, dauerten länger als 1,5 Stunden an, bei einer durchschnittlichen Anfallsdauer von 57,8 Stunden (2-192 Std.). Vier der Patienten hatten einen komplex-fokalen SE, fünf einen primär generalisierten tonisch-klonischen SE, einer einen einfach-fokalen SE und zwei einen sekundär generalisierten SE. Ein Patient verstarb während des SE.

Komplikationen traten in 32% der Fälle auf, dazu zählten Nausea, Vomitus, erhöhte Leber- und Pankreasenzyme, VPA induzierte Thrombozytopenie, Todd'sche Parese, Subileus, Pneumonie, postiktale HOPS, lokale Braunüleninfektion nach AED i.v.- Applikation, PHT- Intoxikation und Erhöhung der Pankreasenzyme.

66,6% der Patienten mit SE erholten sich nach dem Anfall vollständig, was als RAI gewertet wurde (100/150), 18% (27/100) hatten neurologische, kognitive und/oder internistische, chirurgische Folgeerscheinungen nach dem SE, welche in der Regel ebenfalls der Grundkrankheit und nicht dem SE zuzuordnen waren.

3.7. Durchgeführte Diagnostik

Bei 62,6% (94/150) der Patienten wurde im Rahmen der Diagnostik des möglichen zugrunde liegenden ätiologischen Faktors des SE ein CT des Schädels durchgeführt, lediglich bei 14,6% (22/150) ein MRT.

Ein EEG wurde bei 60% (90/150) der Patienten im Rahmen der Diagnostik registriert. Davon konnte bei 32% (48/150) ein iktales EEG mit dem Nachweis eines Anfallmusters durchgeführt werden, was somit eindeutig beweisend für einen SE war. Postiktal zeigten sich noch bei 18,6% (28/150) der Patienten epilepsietypische Potentiale.

Bei den 95 Patienten des PLZB kam das EEG häufiger zum Einsatz, in 68,4% der Fälle (65/95). Davon konnte bei 60% (39/65) ein iktales EEG mit dem Nachweis eines Anfallmusters abgeleitet werden, was somit eindeutig beweisend für einen SE war. Postiktal zeigten sich noch bei 30,8% (20/65) der Patienten epilepsietypische Potentiale.

Auf einer Intensivstation behandelt und überwacht wurden 50,5% (48/95) der Patienten.

3.8 Meldeverhalten im Studienverlauf

Von den angeschriebenen 52 Kliniken mit insgesamt 76 informierten Abteilungen beteiligten sich insgesamt 16 Kliniken – einschließlich der Marburger Universitätsklinik – regelmäßig, sowie ein niedergelassener Kollege, der im Rahmen der Neurologentagung in Marburg auf die Studie aufmerksam wurde (Siehe auch Abbildung 3 im Anhang unter 7.2.2.). Von diesen meldeten lediglich sieben, die am Ende zur Inzidenberechnung eingeschlossenen 95 Patienten mit 111 Episoden von SE (Siehe grün unterstrichene Orte in Abbildung 3 im Anhang unter 7.2.2.).

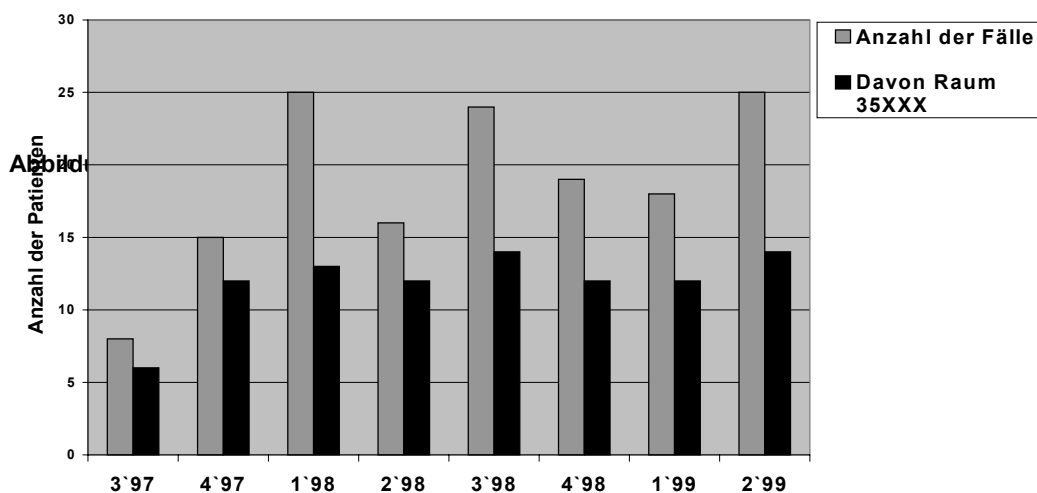
Dabei entfielen 72,1% (80/111) auf das UKM. Vom Medizinische Zentrum für Nervenheilkunde wurden 67,6% (75/111), die übrigen 4,5% von den restlichen Abteilungen des Universitätsklinikums (5/111) gemeldet.

Den zweitgrößten Anteil hatte die neurologische Abteilung der Justus-Liebig- Universitätsklinik in Gießen mit 17,1% (19/111) der gemeldeten Episoden. Die restlichen 12 Fälle (10,8%) verteilten sich auf die Asklepios Neurologische Klinik in 63667 Nidda-Bad Salzhausen, das PKH in 35789 Weilmünster, das KKH in 36304 Alsfeld, die Neurologische Klinik in 35619 Braunfels und die Praxis Dr. Simonow in 35745 Herborn (Siehe auch Graphik im Anhang 7.2).

Die restlichen 55 Patienten mit SE wurden von den 10 übrigen meldenden Kliniken im PLZB oder in an diesen unmittelbar angrenzenden Regionen gemeldet (siehe Liste der mitarbeitenden Kliniken im Anhang unter 7.4 und Graphik 2 und 3 im Anhang unter 7.2.).

Sie mußten jedoch von der Inzidenzberechnung ausgeschlossen werden, da sie ihren ersten Wohnsitz nicht im PLZB hatten.

Die Melderate blieb ab dem 2. Quartal der Studie (4/97) stabil und erhöhte sich auch durch das Angebot einer Aufwandsentschädigung - im ersten Halbjahr 1999 wurde für jeden gemeldeten und eingeschlossenen Patienten DM 25 gezahlt – nicht (siehe Abbildung 8).



3.9 Therapie

Die medikamentöse Therapie zur Durchbrechung der Anfallsaktivität des SE ist zwar kein Schwerpunkt dieser Arbeit, da jedoch im Rahmen der Datenerhebung diese ebenfalls dokumentiert wurde und diese Daten zum Teil veröffentlicht worden sind, soll hier ein kurzer Überblick erfolgen (n=95).

Bei 92% der Patienten wurden Benzodiazepine (BZP) zur Therapie des SE eingesetzt. Bei 28,4% der Fälle ist der Status einzig durch die Gabe eines BZD durchbrochen worden. Mußte weiter behandelt werden, so kam in erster Linie eine Kombination mit intravenös verabreichter Valproinsäure (ivVPA) in 27,3% oder mit Phenytoin (PHT) in 29% der Fälle erfolgreich zum Einsatz. Ebenso die Therapie mit neu hinzugefügtem oder aufsättigend gegebenem Carbamazepin (CBZ), Phenobarbital (PB) oder Gabapentin erwiesen sich in einigen Fällen als erfolgreich. Diazepam war mit 51% das am meisten genutzte BZP, gefolgt von Lorazepam (LZP) mit 26%, Clonazepam (CZP) (18%) und Midazolam (5%).

Nach erfolgreicher Behandlung des SE wurden alle Patienten mit einem üblichen Antiepileptikum weiterbehandelt, um einen suffizienten therapeutischen Blutspiegel aufrecht zu erhalten. Als Nebenwirkungen der SE-Therapie zeigten sich nur geringe und kurz anhaltende Effekte, wie beispielsweise Vaskulitis an der Infusionsstelle, Benommenheit, erhöhte Leberenzyme oder Thrombozytopenie.

Obwohl ivVPA erst seit 1996 auf dem deutschen Markt zugelassen ist und größere Studien zu seiner Effektivität im Rahmen der SE-Therapie noch fehlen, kam es in dieser Studie bei 37% (35/95) der Patienten monotherapeutisch oder in Kombination mit anderen AED zum Einsatz. Bei

31% führte ivVPA allein oder in Kombination mit BZP innerhalb von maximal vier Stunden Anfallsdauer zur erfolgreichen Kontrolle des SE. Keiner der in dieser Form behandelten Patienten dieser Studie trug schwere lokale oder systemische Nebenwirkungen davon. Eine Übersicht über die große Vielfalt der zur Therapie eingesetzten AED in Mono- oder Kombinationstherapie gibt Abbildung 9.

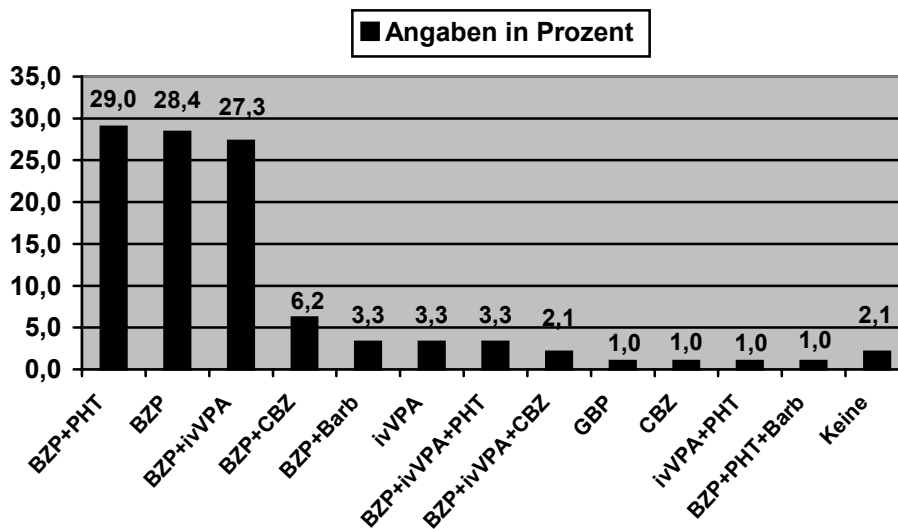


Abbildung 9: Überblick über die verschiedenen Therapien in %

3.10 Zusammenfassende Tabelle

In Tabelle 3 sind die entsprechenden Werte für die 95 im PLBZ35 wohnhaften Patienten mit einem SE zusammengefasst.

Tabelle 3: Studienpopulation des PLZB (n=95), * = drei fehlende Einträge

<u>Ätiologie:</u>	<i>Vorbest. Hirnschädigung</i>	<i>Akut symptomatisch</i>	<i>Unklar</i>	<i>Gesamt</i>
<u>Faktor:</u>				
<i>Geschlecht</i>				
Männlich	31	15	4	51
Weiblich	32	9	4	44
<i>Alter</i>				
< 60 Jahre	19	8	1	28
≥ 60 Jahre	44	16	7	67
<i>Dauer</i>				
0,5 – 1 Std.	4	-	-	4
> 1 – 2 Std.	27	10	3	40
> 2 – 6 Std.	11	6	2	19
> 6 – 24 Std.	9	7	2	18
>= 24 Std.	12	1	1	14
<i>Outcome *</i>				
RAI	40	16	7	63
Exitus	6	3	1	10
Komplikationen	15	4	-	19
<i>Anfallstyp</i>				
EF	14	2	1	17
KF	27	9	1	37
SekGTC	12	5	1	18
GTC	7	3	2	12
Absence	2	3	1	6
Unklassifiziert	1	2	2	5
<i>Epilepsie</i>				
Erstmanifestation	30	10	3	43
Epilepsie bekannt	33	14	4	51
Unklar	1	-	-	1

4. Diskussion

Die vorliegende Arbeit zeigt die Ergebnisse einer prospektiven und bevölkerungsbezogenen Studie zur Epidemiologie des Status epilepticus in Mittelhessen, initiiert und geleitet von der Klinik für Neurologie des medizinischen Zentrums für Nervenheilkunde der Philipps-Universität in Marburg.

Die Ergebnisse belegen, daß es sich beim SE um einen Notfall mit hoher Inzidenz und hoher Letalität handelt, der vor allem die ältere Bevölkerung betrifft.

Die altersgewichtete, korrigierte Inzidenz der ersten Episode eines SE bei Erwachsenen kann für den Raum Mittelhessen mit 17,1/100.000 pro Jahr angegeben werden.

Da diese Bevölkerung eine für Gesamtdeutschland repräsentative Alter- und Geschlechterverteilung zeigt, würde man für die gesamte Bevölkerung Deutschlands ca. 14.000 neu aufgetretene SE pro Jahr erwarten, assoziiert mit ca. 1.300 jährlich in der Folge versterbenden Patienten.

Die Inzidenz war alters- und geschlechtsabhängig. Für den Anteil der über 60jährigen der Studienpopulation zeigte sich eine signifikant höhere jährliche Inzidenz mit 54,5/100.000 im Vergleich zur jüngeren Population mit 4,2/100.000. Im männlichen Anteil der Bevölkerung zeigte sich ebenso eine höhere jährliche Inzidenz mit 26,1/100.000 im Gegensatz zur weiblichen mit 13,7/100.000.

Unter Berücksichtigung der sehr viel höheren Inzidenz bei dem älteren Bevölkerungsanteil, muß im Hinblick auf die Entwicklung der Bevölkerungsstruktur Deutschlands mit wachsendem Anteil der \geq 60jährigen von einer deutlichen Zunahme dieses Notfalles ausgegangen werden.

Folgende Übereinstimmungen und Ähnlichkeiten zeigen sich bei einer Gegenüberstellung der Daten mit den international vergleichbaren Studien:

Hesdorffer et al. [23] ermittelten im primären Versorgungsbereich der Mayo Klinik über einen 20jährigen Zeitraum anhand 199 retrospektiv erhobener Patienten aller Altersgruppen eine altersangepaßte, jährliche Inzidenz des SE von 18,3/100.000 für die hauptsächlich weiße Bevölkerung von Rochester, Minnesota, USA. In der Gruppe der unter 20jährigen zeigte sich eine höhere Inzidenz mit 19,8/1000.000 als in der Gruppe der über 20jährigen mit 17,4/100.000. In der Gruppe der ≥ 60 jährigen konnte eine jährliche Inzidenz von 62,5/1000.000 ermittelt werden im Vergleich zu 5,3/100.000 der unter 60jährigen. Die Bevölkerung von Rochester ist zu 96% weiß und zu 4% farbig, die Altersverteilung ist ähnlich und daher mit der deutschen Bevölkerung vergleichbar, was die Ähnlichkeit der Studienergebnisse erklären kann.

De Lorenzo et al. [11] ermittelten im Rahmen einer prospektiven und bevölkerungsbezogenen Studie in Richmond, Virginia, USA eine jährliche Inzidenz von 41/100.000. Für den weißen Anteil seiner Studienpopulation ergab sich eine Inzidenz von 20/100.000 (im Vergleich: 57/100.000 in der farbigen Bevölkerung), wobei hier auch Säuglinge, die älter als ein Monat waren, und Kinder in die Studie eingeschlossen waren. Die Untererhebungsrate für den primären Versorgungsbereich der Klinik, die diese Studie initiiert und durchgeführt hat, lag ebenfalls bei 10%. Als Unterhebungsrate der Kliniken außerhalb des primären Versorgungsbereiches wurden 67% angegeben [11]. Diese Daten unterstützen die These, dass die Datenerhebung im Rahmen solcher Studien von dem Wissensstand und dem Interesse am SE beim entsprechenden medizinischen Personal und dem Vorhandensein geeigneter apparativer Diagnostik, wie beispielsweise einer 24h/d bestehenden EEG-Bereitschaft abhängig ist.

Lediglich Jallon et al. [25] publizierten bisher europäische Daten. Er konnte innerhalb von zwei Jahren 61 Patienten aller Altersgruppen mit SE prospektiv erheben und somit eine jährliche Inzidenz von 15,5/100.000 für

die Einwohner des Kantons Genf in der Schweiz ermitteln, unter dem Ausschluß myoklonischer SE bei hypoxämischen Encephalopathien.

Im Jahr darauf veröffentlichte die gleiche Arbeitsgruppe, die ihre Studie von einem Akademischen Krankenhaus in Genf aus leitet, Daten zur jährlichen Inzidenz des SE für den französisch sprachigen Teil der Schweiz, in dem der Kanton Genf liegt. Alle Fälle von SE jeder Altersgruppe, die von den Krankenhäusern der sechs französisch sprachigen Kantone im Zeitraum von einem Jahr registriert wurden, ergaben eine jährliche Rohinzidenz von 9,9/100.000 [6].

In der Rochester- Studie von Hersdorffer et al. [23] waren Patienten mit myoklonischer Encephalopathie nach einer cerebralen Ischämie mit einer altersangepassten Inzidenz von 1,9/100.000 eingeschlossen worden. Dieser Umstand könnte die etwas geringer ausfallende Inzidenz der Schweizer Studie erklären [25].

Außerhalb des Kantons von Genf und vor allem in den ländlicheren Gegenden waren die altersangepassten Inzidenzraten noch niedriger, zwischen 7,0 und 10,9/100.000 [6]. Da die Bevölkerung der ländlichen Gegenden in der Regel älter ist als in Großstädten, würde man hier eigentlich eine höhere Inzidenz erwarten.

Eine Untererhebungsrate wurde in diesen beiden Studien nicht ermittelt [6, 25].

Die sehr hohen ermittelten Untererhebungsraten außerhalb der primären Versorgungsbereiche der, die epidemiologischen Studien durchführenden Kliniken wie bei DeLorenzo et al. [11] (67%) oder der vorliegenden Studie (73,6%), lassen vermuten das die niedrigen Inzidenzraten der übrigen französisch sprachigen Schweiz auf eben diese Unterhebung zurückzuführen ist [6,11,23,25]. Daraus läßt sich schließen, daß die für Erwachsene in Mittelhessen ermittelte Inzidenz des SE von 17,1/100.000 der Inzidenz weißer Nordamerikaner und der Schweizer sehr nahe kommt. Somit scheint kein großer Unterschied zwischen der Inzidenz der weißen Bevölkerung Amerikas und der Mitteleuropas zu bestehen. Aber die

Tatsache der unterschiedlichen Inzidenzen zwischen der weißen und der farbigen Bevölkerung Nordamerikas [11] machen weitere Studien nötig, um einen eventuellen vorliegenden Einfluß kultureller, ethnischer und sozialer Faktoren auf den SE zu erforschen.

Mehrere Gründe sprechen für die Annahme, daß es sich bei der in unser Studie ermittelte Inzidenz um eine Minimalinzidenz handelt.

Die in dieser Studie sehr streng eingehaltene rigide Definition des SE führte zum Ausschluß vieler möglicher SE auf Grund der unzureichenden Dokumentation der Anfallsdauer. Wenn potentielle SE innerhalb der Zeitspanne von 10-30 Minuten erfolgreich behandelt worden waren, konnten sie nicht eingeschlossen werden. Dies dürfte eine hohe Anzahl von Patienten ausmachen, da bei der beispielsweise erst kürzlich geforderten klinisch sinnvolleren Definition des SE, die eine Zeitspanne von 10 Minuten zur realistischeren Durchführung klinischer Studien zum SE fordert [9], sich die Fallzahl und damit auch die Genauigkeit der Inzidenz erhöhen würde. Diese Forderung wurde u.a. mit der Tatsache begründet, daß die durchschnittliche Dauer eines GTK Anfalls 60 Sekunden beträgt und in der Regel spätestens nach zwei Minuten beendet ist [51].

Ein weiterer Grund, der eine Untererhebung annehmen läßt, ist die schwierige Diagnosestellung bei nonkonvulsiven und komplex-fokalem SE, die häufig unterdiagnostiziert werden, insbesondere dann, wenn kein EEG zum Aufzeichnen der Anfallsaktivität vorhanden ist [12,13,26].

Zusätzlich erschwert die Unkenntnis der SE-Definition die Diagnosestellung, da viele Kollegen, v.a. nicht-neurologischer Fachrichtungen, oft von einer Anfallsserie sprechen, anstatt von einem SE. Wie in zwei registrierten Fällen von SE geschehen, dürften weitere SE-Patienten von Hausärzten (siehe Ergebnisse 3.8) oder von Angehörigen, Rettungsassistenten bzw. Krankenschwestern und Pflegern im häuslichen bzw. ambulanten Rahmen behandelt werden. Andere Patienten sterben

bevor die Diagnose gestellt werden kann oder vor Erreichen des Krankenhauses, indem die entsprechende Diagnostik durchgeführt werden könnte.

Ein weiteres Indiz ist die für die Marburger Universitätsklinik bestimmte Untererhebungsrate von 10%, die in anderen Kliniken und Abteilungen mit anderer Infrastruktur außerhalb des PV deutlich höher eingeschätzt wird (76%).

In dieser Studie zeigte sich wie in den Publikationen von Hesdorffer et al. [23], DeLorenzo et al. [11] und Jallon et al. [25] eine deutliche Altersabhängigkeit des SE, da er v.a. in dem Anteil der ≥ 60 jährigen der Studienpopulation gehäuft auftritt.

In allen vier Studien war somit die Inzidenz des SE altersabhängig und v.a. signifikant höher in der älteren Studienbevölkerung (≥ 60 Jahre). Unter Berücksichtigung dieser Tatsache und der weiteren Altersentwicklung der Bevölkerung, kann in Zukunft von einer Zunahme des SE in diesen Ländern ausgegangen werden.

Weiterhin bestätigte die Studie das Vorliegen einer höheren Inzidenz des SE bei Männern im Vergleich zu den Frauen (26,1 vs. 13,7/100.000), wie bereits bei Hesdorffer et al. [23] und Jallon et al. [25] beschrieben.

Vorbestehende Hirnschädigungen, die bereits länger als 7 Tage vor dem SE bestanden zeigten sich als wahrscheinlichste Ursache des SE.

Man sollte diese Daten im Kontext mit der Ätiologie sehen, da die cerebrovaskulären Erkrankungen in diesen beiden Untergruppen, der Männer und der ≥ 60 jährigen, überproportional häufig vorkommen [16,23]. Die zu Grunde liegende Ätiologie erklärt auch die hohe Frequenz von SE in Verbindung mit vorbestehender Symptomatik in 66% der Patienten und in diesem Zusammenhang auch den hohen Prozentsatz an komplex-fokalen SE und komplex-fokalen SE mit sekundärer Generalisierung [29,45]. Diese Ergebnisse sind mit denen anderer Studien durchaus vergleichbar, denn auch jene konnten bei den Erwachsenen meist einen fokalen Anfall, der

zum SE führte, nachweisen [1,6,11,16,23,25,48]. Der Anteil fokaler SE ist mit 76% in dieser Studie allerdings sehr hoch.

Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß wir nur Erwachsene in die Studie eingeschlossen haben. In dieser Altersgruppe sind die meisten SE symptomatisch, auf dem Boden einer akuten oder vorbestehenden cerebralen Läsion [6,11,16,23,25].

DeLorenzo et al. [11] konnte zeigen, daß ein SE bei mehr als 70% der Erwachsenen, aber nur 50% der Kinder durch einen fokalen Anfall eingeleitet wurde. Ähnliches zeigten Hesdorffer et al. [23] bei einem höheren Prozentsatz von fokalen SE bei Erwachsenen im Vergleich zu der Gruppe der unter 20jährigen. Das Alter zum Zeitpunkt des SE korreliert also nicht nur mit der Häufigkeit von SE, sondern auch mit dem Anfallstyp.

Wie in anderen Studien ermittelt, haben Anfallsdauer, Ätiologie und Alter des Patienten signifikanten Einfluß auf das Outcome und die Letalität des SE [52,54].

Die Hälfte der Studienpopulation (50%) hatte noch nie einen epileptischen Anfall vor dem auftreten des SE. Im PV mit einer geringen Untererhebungsrate lag der prozentuale Anteil der Patienten mit einer bekannten Epilepsie vor SE niedriger (33%), als im PLZR (55,9%), welcher eine hohe Untererhebungsrate aufwies. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Schweizer Studiengruppe, die von 32,8% Patienten mit Epilepsie in der Vorgeschichte im Kanton Genf berichtete [25], im Vergleich zu 48,6% im übrigen französisch sprechenden Anteil der Schweiz [6,25].

Da ein SE bei Patienten mit bekannter Epilepsie viel eher als solcher erkannt wird, ist anzunehmen, daß der ermittelte Anteil der Patienten mit einer bekannten Epilepsie mit der Untererhebungsrate positiv korreliert ist.

Bei den, im Rahmen der Studie erhobenen Therapieschemata des SE zeigte sich in der Studienpopulation der Einsatz der ganze Bandbreite der heute üblichen und zum Teil erst seit kurzem zugelassenen neueren

Therapiemöglichkeiten. Die Therapie des SE basiert häufig auf den Empfehlungen von Delgado-Escueta et al.[10], die er 1982 formulierte.

Er forderte die initiale Gabe eines Benzodiazepines i.v. oder rectal. Wenn es darunter nicht zum sistierten der Anfallsaktivität kam, wurde die Gabe von Phenytoin i.v. empfohlen.

Durch den starken Zuwachs, den die Familie der Antikonvulsiva in den letzten ca. 10 Jahren erhalten hat, ergeben sich eine Fülle an neuen Therapiemöglichkeiten [3].

Daraus läßt sich leicht auf die dringend nötige Etablierung und vor allem Verbreitung von aktuellen Therapieleitlinien schließen.

Die meisten Patienten wurden mit BZP allein oder in Kombination mit einem anderen i.d.R. intravenös verabreichten AED suffizient behandelt. Dabei kamen in der Regel PHT oder ivVPA als add on Medikation zum Einsatz. Es fiel die recht beträchtliche Anzahl mit ivVPA behandelten Patienten auf, was in Anbetracht der erst seit kürzerem erhältlichen Form des ivVPA (seit 1996 in Deutschland) erwähnenswert ist. Bisher liegen keine prospektiv randomisierten Studien zur Therapie des SE mit ivVPA ebenso wenig wie für die Mehrzahl der traditionell eingesetzten Therapieschemata vor.

Diese Tatsache veranlaßte die SESGH zu einer Teilveröffentlichung der in dieser Studie behandelten Patienten mit ivVPA (Knake S. 1999 [28]). Im Zusammenhang mit den Ergebnissen anderer kleiner klinischer Studien scheint ivVPA eine gut tolerierte und unkomplizierte Alternative zur etablierten SE-Therapie darzustellen [42]. In der Literatur wurden als schwere Nebenwirkungen einer ivVPA-Therapie bisher 2 Fällen mit Pankreatitis beschrieben [19]. Tierexperimentell traten bei paravenöser, intramuskulärer und intraarterieller Applikation schwere Gewebsreaktionen bis hin zur Nekrose auf [33].

Zusammenfassend und abschließend kann man beim SE von einem weit verbreiteten und ernst zunehmenden Notfall sprechen, der über die

Neurologie hinaus auch die anderen medizinischen Fachrichtungen tangiert.

Es ist von einer minimalen altersangepaßten Inzidenz des SE in der weißen erwachsenen Bevölkerung von Deutschland, Europa und Nordamerika auszugehen, die zwischen 17 und 20/100.000 liegt.

Die niedrigeren ermittelten Inzidenzen außerhalb der primären Versorgungsbereiche der die Studien durchführenden Kliniken sind auf eine höhere Untererhebungsrate zurückzuführen. Der Anfallstyp ist vom Alter und der Ätiologie abhängig. Die Studie hat bestätigt, daß der SE bei Männern und dem älteren Bevölkerungsanteil häufiger auftritt und mit einer signifikanten Letalität vergesellschaftet ist.

Aufgrund des zunehmenden Anteils der älteren Menschen in der Bevölkerung wird die Inzidenz des SE in Zukunft steigen.

(s. a. unter I. Kurzzusammenfassung)

5. Publikationen von Teilergebnissen im Zusammenhang im Zusammenhang mit der Dissertation

5.1 Originalarbeit:

- Susanne Knake, Felix Rosenow, Mathias Vescovi, Wolfgang H. Oertel, Hans-Helge Müller, Angelika Wirbatz, Niki Katsarou, Hajo M. Hamer, for the Status epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of Status Epilepticus in Adults in Germany: A prospective, population-based Study. *Epilepsia* 2001; 42(6):714-18 (Impactfactor: 3,7)

5.2 Abstracts und Poster:

- S. Knake, M. Vescovi, HM. Hamer, A. Wirbatz, F. Rosenow. Intravenous sodium valproate in the treatment of Status Epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:150
- Vescovi M., Knake S., Hamer HM., Müller HH., Wirbatz A., Rosenow F. Bevölkerungsbezogene Inzidenz des Status Epilepticus in Mittelhessen. *Epilepsieblätter* 2000;13:1
- S. Knake, M. Vescovi, HM. Hamer, A. Wirbatz, F. Rosenow. Status Epilepticus: Behandlung mit Valproat i.v. *Epilepsieblätter* 12/1999,p 46
- S. Knake, M. Vescovi, HM. Hamer, A. Wirbatz, F. Rosenow. Status Epilepticus in Hessen: Von der prospektiven Studie zur multizentrischen Inzidenzstudie. *Epilepsieblätter* 12/1999,p 46
- S. Knake, , HM. Hamer, U. Schomburg, M. Vescovi, W.H. Oertel, F. Rosenow. Durch Tiagabin induzierter Absencenstatus bei idiopathisch generalisierter Epilepsie. *Aktuelle Neurologie*1999;26:82
- S. Knake, M. Vescovi, HM. Hamer, A. Wirbatz, F. Rosenow. Treatment

of Status Epilepticus with intravenous Valproic Acid. 10th International Bethel-Cleveland Symposium, Bielefeld, 14.-18.4.99, Poster

- M. Vescovi, S. Knake, HM. Hamer, F. Rosenow. 116 Episodes of status Epilepticus in Hessen, Germany. 10th International Bethel-Cleveland Symposium, Bielefeld, 14.-18.4.99, Poster
- S. Knake, M. Vescovi, HM. Hamer, A. Wirbatz, F. Rosenow. Valproat i.v. zur Therapie des Status Epilepticus; 16. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Intensivmedizin in der Neurologie ANIM'99, 21.-23.1.99, Karlsruhe, Poster

5.3 Kopie der Originalarbeit

Die Veröffentlichung der Originalarbeit in Epilepsia (siehe 5.1) wird (Original entspricht einer PDF- Datei) an dieser Stelle in die Promotionsarbeit eingefügt.

Clinical Research

Incidence of Status Epilepticus in Adults in Germany: A Prospective, Population-Based Study

*Susanne Knake, *Felix Rosenow, *Mathias Vescovi, *Wolfgang H. Oertel,
†Hans-Helge Mueller, ‡Angelika Wirbatz, *Niki Katsarou, and *Hajo M. Hamer, for the Status
Epilepticus Study Group Hessen (SESGH)

**Interdisciplinary Epilepsy Center, Department of Neurology, and †Institute of Medical Biometry and Epidemiology, Philipps-University Marburg, Marburg; and ‡Department of Neurology, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Germany*

Summary: *Purpose:* To determine the incidence and case-fatality rate of status epilepticus (SE) in adults in Hessen, Germany, we performed a prospective, population-based study from July 1997 through June 1999.

Methods: All adult patients residing within the zip-code area 35 (area-35) with SE were included. Area-35 had 743,285 adult inhabitants, including 123,353 adult inhabitants of the primary service area of the University Hospital Marburg (PS-area). Patients were reported by 16 hospitals in the area and were prospectively identified and carefully reviewed within 5 days by one of the authors. Based on the crude annual incidence of SE and a rate of underascertainment of 10% determined for the PS-area, the corrected, age-adjusted incidence of SE in area 35, more representative of the population of Germany, was calculated.

Results: The crude annual incidence in the PS-area was 15.8/100,000 [95% confidence interval (CI), 11.2–21.6]. The calcu-

lated, corrected, age-adjusted incidence of SE in area 35 was 17.1/100,000. It was higher for men compared with women (26.1 vs. 13.7) and for those aged 60 years and older (54.5 vs. 4.2/100,000, $p < 0.0001$). The etiology was mainly remote symptomatic due to cerebrovascular disease. Epilepsy was previously diagnosed in only 50% of the patients. The case-fatality rate was 9.3%.

Conclusions: Based on our data, at least 14,000 patients would be affected by SE in Germany, associated with ~1,300 deaths annually. The incidence of SE in Germany is similar to that found in the white United States population. Furthermore, this study confirms the higher incidence of SE in male patients and in the elderly population. This may be due to a higher incidence of cerebrovascular disease in these subpopulations.

Key Words: Epidemiology—Epilepsy—Status epilepticus—Case fatality—Etiology.

Status epilepticus (SE) is a major medical and neurologic emergency that is associated with a significant mortality (1–3). The incidence of SE is estimated based mainly on three population-based studies conducted in the United States (4,5) and Switzerland (6,7) in socio-logically and ethnically distinct populations. So far, no population-based data for Germany have been reported. We prospectively examined the population-based, crude, and the corrected, age-adjusted, age- and sex-specific incidences of a first episode of SE in adults in the state of Hessen, Germany.

PATIENTS AND METHODS

Population base

Between July 1, 1997, and June 30, 1999, we collected data on all episodes of SE reported within and around the primary service area of the University Hospital Marburg (PS-area) with 123,353 adult residents. The PS-area included the university city of Marburg with some 20,000 students. Therefore, the population structure was atypical for Germany, with a lower average age (23% of the population, 60 years or older; 51.7% women). The PS-area lay within the zip-code area 35 (area-35, 27% of the population 60 years or older; 51.4% women), a part of middle Hessen with 743,285 adult residents and with a population structure representative for Germany (27.7% of the population, 60 years or older; 51.8% women). To allow comparison of results, we compared the age distribution of our study population with the U.S. popula-

Accepted March 26, 2001.

Address correspondence and reprint requests to Prof. Dr. F. Rosenow at Neurologische Klinik, Philipps-University Marburg, Rudolf-Bultmann-Str. 8, 35033 Marburg, Germany. E-mail: rosenow@mail.uni-marburg.de

tion studied by Hesdorffer et al. (5) and found a similar age distribution as in the PS-area (21% in the PS-area as compared with 23% of the U.S. population 60 years or older).

Definition of SE

To allow comparison of results, SE was defined, as in previous epidemiologic studies, as a single clinical seizure lasting >30 min or repeated seizures over a period of >30 min without intervening recovery of consciousness (3–9). All patients alive >30 days after onset of SE were regarded as survivors.

Case ascertainment and data management

To ascertain all SE episodes in the PS-area as completely as possible, all 71 hospitals covering the investigation area and the neighboring hospitals within 20 km of the borders of area-35 were regularly informed about the study and asked to participate. We included only adults of 18 years or older, because a network of cooperation between departments of neurology and internal medicine taking care of adults with SE in the region already existed, and because legal reasons made it more difficult to obtain consent for the use of data regarding minors. Patients were reported by neurologists, intensive-care unit, and emergency department nurses and physicians by using prepared fax forms or by telephone. Cases were evaluated within 5 days by a member of the Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH) from Marburg, using a standardized data-entry form. Data regarding type, duration, clinical features, seizure semiology, therapy, and etiology of SE as well as medication, concomitant diseases, 30-day outcome, results of diagnostic procedures such as ictal and interictal EEG, magnetic resonance imaging (MRI), computed tomography (CT), blood tests, demographic data, and the medical history of the patient were collected. All reported cases ($n = 150$) were used to determine the etiology, recurrence rate, SE type, and the case-fatality rate. Only those patients living in the PS-area were included for calculating the corrected, age-adjusted population-based incidences for area 35, which was more representative of the German population. The rate of underascertainment was determined for the PS-area by computer-based retrospective review of discharge letters from the study period plus 2 months, searching for the terms “status,” “seizure series,” “seizure,” and “epilepsy,” and by careful review of all charts thus identified. For statistical analysis, only the first episode of SE was taken into account.

Exclusion criteria

Patients who did not meet the definition of SE with seizures lasting <30 min, patients with a nonprecise clinical description, or patients with uncertain or incomplete medical history, and those who did not reside within the area of study were excluded.

Classification of status epilepticus

SE was classified in accordance with the seizure classification of the International League Against Epilepsy as primary generalized (tonic, clonic, tonic-clonic, and myoclonic), secondarily generalized, complex partial, simple partial, and absence status (10). If no clearly ictal symptoms (i.e., an epileptic clonus) were present, SE was diagnosed only if the EEG showed electrographic seizure activity lasting ≥ 30 min (11). Two EEG interpreters, at least one of them board certified (ABCN) had to agree that the EEG pattern represented seizure activity. The classification was performed by an epileptologist (F.R., H.M.H.) based on clinical features and, if available, on the ictal EEG.

Etiology

Etiology was defined as the preceding factor that was assumed to cause SE. If more than one factor was assumed to cause SE, up to four etiologies could be registered in each patient. Etiologies were classified according to Hauser as remote symptomatic, acute symptomatic, and unknown (9). They were classified as acute symptomatic if the etiologic factor was causing SE within 7 days (i.e., acute stroke). If SE occurred without a precipitating acute brain insult but in close relationship to an underlying condition, occurring >7 days ago, it was classified as remote symptomatic. If SE occurred in the absence of any identified precipitating factor, the etiology was classified as unknown.

Statistical analysis

Information from the national census bureau for 1998 was used as the denominator for the total adult population counts. The influence of sex and age of 60 years or older on the likelihood to develop SE was investigated with the χ^2 test. The crude average annual incidence rate for the PS-area was obtained by including all first-time cases of SE in this area in the numerator and by dividing them by the number of all adults in the PS-area. In addition, the Clopper Pearson's confidence interval for the 1-year incidence rate in the PS-area (r_{PS}) was calculated.

Based on these data and the rate of underascertainment in the PS-area (10%), the corrected, age-adjusted, age- and sex-specific incidence rates for area-35 were calculated. This was done to obtain incidence rates more representative for Germany. The following formula to calculate the corrected, age-adjusted incidence for area-35 was used:

$$r_{a,g,area35} = (\sum_{a,g} r_{a,g,PS} * n_{a,area35}) / n_{aera35}$$

with,

$$r_{a,g,PS} = (SEC_{a,g,PS} * 0.5) * k / n_{a,g,PS}$$

a for age group; g for gender; n for total number; k for correction factor for the rate of underascertainment in the

PS-area; $r_{a.g.area35}$ for calculated, age-adjusted incidence rate in the area 35; $SEC_{a.g.PS}$ for first cases of SE in the 2-year study period in the PS-area; $r_{a.g.PS}$ for age- and gender-specific average annual incidence rate for the PS-area, considering the 10% rate of underascertainment.

As the incidence of SE is age dependent, age adjustment was necessary because the population of the PS-area was younger than that of area-35. Gender adjustment was not necessary, because the sex distribution was similar in both areas (51.7% vs. 51.4% women). This calculation process was proven to be stable by an internal validation within the PS-area. This was performed by dividing the PS-area into two different regions: A and B. By using the formula cited earlier, the incidence for region B was estimated based on the data of region A. The result of this calculation was very similar to the crude incidence of region B observed (14.2 vs. 14.7/100,000). The age- and gender-specific rates were obtained accordingly by performing the calculation for women and men and for patients younger than 60 and 60 years or older separately.

We were also interested in the case ascertainment outside the primary service area of the tertiary care medical facility conducting the study. Because the rate of underascertainment for the rest of area 35 outside the PS area (area 35 – the PS area) could not be determined, it was estimated by relating the crude incidence in this area to the calculated corrected age-adjusted incidence in area 35.

RESULTS

Study population

During the study period, 150 adult patients with an episode of SE were reported by 16 hospitals in and around the PS-area. About half of the study population were men (46%) with a mean age of 65 years (range, 19–94 years). Twenty-eight patients (19%) were younger than 60 years. The mean duration of SE was 18.6 h (range, 0.5–430 h). Twenty-three (13.3%) recurrences occurred in 20 of the 150 patients during the observation period. Nearly all of the patients having recurrent episodes of SE have had epilepsy before (93.8%). SE type was mainly partial (76%), with (19%) or without (57%) secondary generalization (Table 1). In the majority of cases (74%), the etiology was a remote or an acute brain insult (Table 2). Fifty percent of all 150 patients had a history of epilepsy at the time of the SE, 33% of the 39 patients residing in the PS-area, and 55.9% of those living outside the PS-area. As 14 of 150 patients died within 30 days of onset of SE, the case-fatality rate was 9.3%. The etiology was acute in seven of those patients (intracerebral hemorrhage, acute ischemic stroke, hypoxia after cardiac arrest, renal failure), remote in six patients (stroke, angioma, brain tumor), and unknown in one.

TABLE 1. Frequency of different types of status epilepticus classified according to the International classification of seizures (10)

Type of status epilepticus	Frequency
Simple partial	20 (13.3%)
Complex partial	65 (43.3%)
Secondarily generalized	29 (19.3%)
Primary generalized	21 (14.0%)
Absence status	9 (6.0%)
Unknown	6 (4.0%)
Total	150 (100%)

Population-based incidence

Of the 150 patients identified, 95 lived within the area-35. Thirty-nine of these 95 patients resided within the PS-area. The crude average annual incidence of SE for the PS-area was 15.8/100,000 adult residents (95% CI, 11.2–21.6/100,000). It was significantly higher in the population 60 years or older ($p < 0.0001$), whereas the gender difference was not significant ($p = 0.75$). The rate of underascertainment for the PS-area determined retrospectively was 10%. Based on these data from the PS-area, the calculated age-adjusted annual incidence of SE for adults in area-35 was 17.1/100,000. It was higher in the population of aged 60 years or older (54.5/100,000) than in younger adults (4.2/100,000) and in the male as compared with the female adult population (26.1 vs. 13.7/100,000) (Fig. 1).

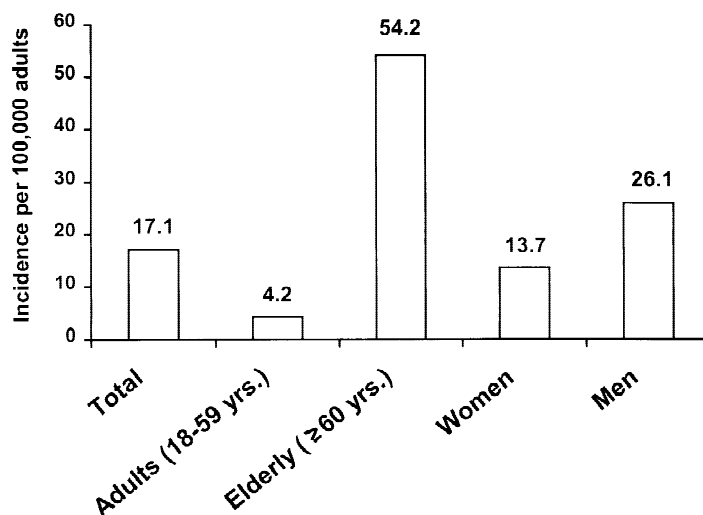
To estimate the rate of underascertainment in area 35 outside the PS area (area 35 – the PS area), the crude average annual incidence of SE in adults was found to be 4.5/100,000 (i.e., 26.4 % of the calculated corrected age adjusted incidence for area 35). This suggests a rate of underascertainment in area 35 outside the PS-area of ~73.6%, similar to the rate estimated by DeLorenzo et al. (4).

TABLE 2. Frequency of etiologic factors identified in 150 patients with a first episode of status epilepticus occurring between July 1997 and June 1999 in Hessen, Germany

Etiologic factor	Frequency [n (% of 150)]
Remote stroke	54 (36.0%)
Other remote symptomatic	40 (26.7%)
Binswanger's disease	25 (16.7%)
Acute stroke (ischemic and hemorrhage)	21 (14.0%)
Tumor	18 (12.0%)
Medication induced	16 (10.7%)
Metabolic disorders	13 (8.7%)
Low antiepileptic drug level	13 (8.7%)
Alcohol	13 (8.7%)
Trauma (remote)	11 (7.3%)
Unknown	13 (8.7%)

Remote, more than 7 days ago; low antiepileptic drug level, drug level was under the therapeutic range. In the majority of the patients, more than one factor of probable etiologic significance was present.

FIG. 1. The corrected, age-adjusted average annual incidence of status epilepticus in zip-code area 35 (with an age and sex distribution representative of Germany) is shown for the whole adult population ($n = 743,285$), by age groups (18–59 years vs. 60 years or older) and by gender.



DISCUSSION

The corrected, age-adjusted incidence of first episodes of SE in adults in zip-code area 35, Hessen, Germany, was 17.1/100,000. As this area has an age and sex distribution representative of Germany, we would expect at least 14,000 new cases of SE in Germany, associated with ~1,300 deaths annually. The incidence of SE was age and sex dependent, with higher incidences in adults older than 60 years (54.5 vs. 4.2/100,000) and in men (26.1 vs. 13.7/100,000). In a retrospective study in Rochester, Minnesota, the primary service area of the Mayo Clinic, Hesdorffer et al. (5) reported very similar results. They calculated an age-adjusted incidence of 18.3/100,000. The incidence was 19.8/100,000 in the age group younger than 20 years and 17.4/100,000 among adults 20 years or older. The annual incidence was higher in those of older than 60 years (62.5/100,000) than for younger adults (5.3/100,000). The population of Rochester is 96% white and 4% nonwhite, has a similar age distribution, and is, therefore, comparable to the German population, which may explain the similarity of the data.

In a prospective, population-based study in Richmond, Virginia, U.S.A., DeLorenzo et al. (4) obtained a total annual incidence of 41/100,000. However, the incidence for the white population was 20/100,000, including infants and children older than 1 month. As in this study, the underascertainment in the primary service area of the hospital initiating and conducting the study was determined to be 10%, whereas the rate of underascertainment in community hospitals outside the primary service area was found to be 67%. These data suggest that case ascertainment heavily depends on the presence of specialized medical personal with an interest and expertise in SE and appropriate diagnostic equipment such as the availability of EEG 24 h/day.

There are several other sources for underascertainment of SE. Nonconvulsive SE, especially in the setting of

acute neurologic illnesses and when no EEG is available, is frequently underdiagnosed (11,12). Some cases of SE are treated by family doctors or paramedics and are not admitted to hospitals; others die before the diagnosis is made or before they reach the hospital. Furthermore, when a seizure duration of >30 min is not clearly documented, patients are excluded from the analysis. For these reasons, incidences reported in the literature should be regarded as minimal incidences, and efforts should be made to determine sources and rates of underascertainment.

Recently an annual incidence of 9.9/100,000 for the French-speaking Switzerland including the Geneva area was reported (6). The study was initiated and conducted by a tertiary care academic hospital in Geneva. The age-adjusted annual incidence for the Geneva area was 16.3/100,000 (6,7). In the Rochester study, patients with postanoxic myoclonic encephalopathies with an age-adjusted incidence of 1.9/100,000 were included (5). These patients were excluded in the Swiss study, which may explain the somewhat lower incidence found (7). Outside the Canton of Geneva, especially in the more rural areas, age-adjusted incidence rates were consistently lower, between 7.0 and 10.9/100,000. Rates of underascertainment were not reported. The high rates of underascertainment outside the primary service areas of the tertiary care academic hospitals conducting the epidemiologic study found by DeLorenzo and in the current study suggest that the lower incidences found in the rest of the French-speaking Switzerland may have been due to underascertainment (4–7). As the population of more rural areas tends to be older, a higher instead of a lower incidence of SE would be expected there.

The percentage of patients with previously diagnosed epilepsy was lower in the PS area (33%) with a low rate of underascertainment as compared with that outside the PS-area (55.9%), with a high rate of underascertainment.

Similar results were reported by the Swiss group, who reported 32.8% of patients with a history of epilepsy in the Canton of Geneva (7) and 48.6% outside the Canton of Geneva (6,7). As a SE is more likely to be diagnosed if a history of epilepsy is present, these differences likely reflect a selection bias, leading to higher proportions of patients with a history of epilepsy in areas with higher rates of underascertainment.

In all four studies, the incidence of SE was age dependent and higher in the older population. Taking the continued aging of the populations into account, the incidence of SE in these countries is likely to increase in the future. This study also confirms the higher incidence of SE in men as compared with women, previously determined by two studies (5,6). Remote cerebrovascular disease was the most frequent etiology of SE in this study. Therefore, the higher incidence in men and the older population likely relates to the overproportionate frequency of cerebrovascular disease in these subpopulations (5,13). Similar to other studies, the main portion of SE was partial or partial with secondary generalization (4–7). In comparison with these studies, the percentage of partial SE or partial SE with secondary generalization is the highest in this study (76%). This can be explained by the fact that we included adults only. In this age group, most of the SE are symptomatic because of focal acute and remote cerebral lesions causing partial SE (4–7,13). DeLorenzo et al. (4) reported that >70% of SE adults but only 50% of SE children had partial SE as the initial seizure type leading to SE, and Hesdorffer et al. (5) also reported a higher percentage of partial SE with (15%) or without (46%) secondary generalization in adults as compared with patients younger than 20 years. Therefore, age correlates not only with the frequency of SE but also with status type.

We conclude that the minimal age-adjusted incidence of SE in the white adult population in Germany and the United States lies similarly between 17 and 20/100,000. Lower rates found outside the primary service areas of the academic hospitals conducting the studies are usually due to underascertainment. The status type is dependent on etiology and age. This study confirms, that SE is more frequent in men and the elderly and is associated with a significant case fatality. Because of the aging of the population, the incidence of SE will increase in the future.

NOTE

Institutions participating in the Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH) and their representatives are listed in alphabetical order.

M. Adelman, M.D., Neurologische Klinik, Klinikum Weilmünster, Weilmünster; M. Auf dem Brinke, M.D., Neurologische Klinik Westend, Bad Wildungen; H. Bauerle, M.D., Klinik für Innere Medizin, Burgfeld-Krankenhaus Kassel, Kassel; H. Begenat, M.D., Ab-

teilung für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Ziegenhain, Krankenhausbetrieb des Schwalm-Eder-Kreises, Ziegenhain; K. Boehm, M.D., Neurologische Klinik Braunfels, Braunfels; A. Ferbert, M.D., Neurologische Klinik, Klinikum Kassel, Kassel; L. Gerlach, M.D., Neurologische Akutklinik Bad Zwesten, Bad Zwesten; T. Kaltenbach, M.D., Klinik für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Alsfeld, Alsfeld; H-D. Langohr, M.D., Klinik für Neurologie, Städtisches Klinikum Fulda, Fulda; J. Meier, M.D., Abteilung Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Bürgerhospital Friedberg, Friedberg; G. Mayer, M.D., Hephata-Klinik, Schwalmstadt-Treysa; M. von Reutern, M.D., Asklepios-Neurologische Klinik, Nidda-Bad Salzhausen; F. Rosenow, M.D., Klinik für Neurologie, Klinikum der Philipps-Universität Marburg, Marburg; P. Schneider, M.D., Abteilung für Neurologie, St.-Katharinen-Krankenhaus, Frankfurt; A. Simonow, M.D., Arzt für Neurologie, Herborn; A. Wirbacz, M.D., Klinik für Neurologie, Klinikum der Justus-Liebig-Universität Giessen, Giessen (all in Hessen, Germany).

Acknowledgment: This study was supported by grants by GlaxoWellcome, Desitin, and the Verein zur Erforschung der Epidemiologie der Epilepsien e. V. One of the authors (F.R.) is supported by the Ulran-Foundation-Professorship for Neurology/Epileptology, Germany. We are indebted to the Statistische Bundesamt, Berlin, for supplying demographic data regarding the population of Germany.

REFERENCES

1. Tomson T. Mortality in epilepsy. *J Neurol* 2000;247:15–21.
2. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 1990;40:9–13.
3. Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270:854–9.
4. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:316–25.
5. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, et al. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–84. *Neurology* 1998;50:735–41.
6. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, et al. Incidence of status epilepticus in French speaking Switzerland (EPISTAR). *Neurology* 2000;55:693–7.
7. Jallon P, Coeytaux A, Galobardes B, et al. Incidence and case-fatality rate of status epilepticus in the Canton of Geneva. *Lancet* 1999;353:1496.
8. Gastaut H. Classification of status epilepticus. In: Delgado-Escueta A, Wasterlain C, Treiman D, et al, eds. *Status epilepticus: mechanisms of brain damage and treatment*. New York: Raven Press, 1983:15–35.
9. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 1990;40(suppl):9–19.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
11. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, et al. Prevalence of non-convulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340–5.
12. Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in the emergency room. *Epilepsia* 1996;37:643–50.
13. Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia* 2000;41(suppl 2):23–30.

6. Literaturverzeichnis

1. Barry E, Hauser WA. Status epilepticus: the interaction of epilepsy and acute brain disease. *Neurology* 1993; 43:1473-8
2. Bauer J. Mortalität und Morbidität der Status epileptici. *Epilepsieblätter* 1999;12:7-12
3. Beyenburg S, Bauer J, Elger C.E . Therapie des generalisierten tonisch- klonischen Status epilepticus im Erwachsenenalter. *Nervenarzt* 2000;71:65-77
4. Calmeil LF. De l'épilepsie, étudiée sous le rapport de son siège et son influence sur la production de l'aliénation mentale. Thèse de Université de Paris, Paris 1824
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501
6. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, et al. Incidence of status epilepticus in French speaking Switzerland (EPISTAR). *Neurology* 2000;55:693-7
7. Daniel H Lowenstein, M.D. and Brian K. Alldredge. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993;43:483-8
8. Daniel H Lowenstein, M.D. and Brian K. Alldredge. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998 14;Vol338:970-6
9. Daniel H Lowenstein, Thomas Bleck, Robert L. Macdonald. It's time to revise the Definition of Status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-2
10. Delgado-Escueta A.V., Wasterlain C., Treimann D.M., Porter R.J. Current concepts in neurology: management of status epilepticus. *N Engl J Med* 1982;306:1337-40
11. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of Status Epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:316-25

12. Drislane FW, Blum AS, Schomer DL. Focal status epilepticus: clinical features and significance of different EEG patterns. *Epilepsia* 1999; 40:1254-60
13. Drislane FW. Evidence against permanent neurologic damage from nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiology* 1999;16:323-31
14. Engel J Jr, Ludwig BI, Fetell M. Prolonged partial complex status epilepticus: EEG and behavioral observations. *Neurology* 1978; 28:863-9
15. Epilepsy Foundation of America`s Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America`s Working Group on Status Epeilepticus. *JAMA* 1993;270:854-9
16. Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia* 2000;41:S23-30
17. Gastaut H. Classification of status epilepticus. In: Delgado-Ecueta A, Wasterlain C, Treimann D, Porter R, eds: Status epilepticus: mechanism of brain damage and treatment. New York: Raven press 1983:15-35
18. Gloor P, Olivier A, Quesney LF, Andermann F, Horowitz F. The role of the limbic system in experimetal phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1982;12:129-44
19. Grosse P, Rüsçh L, Schmitz B. Pankreatitis als Komplikation der Behandlung des Status epilepticus mit Valproinsäure i.v. – zwei Fallberichte. Presented at the 16th annual meeting of the Arbeitsgemeinschaft Neurologische Intensivmedizin (ANIM), January 22,1999, Karlsruhe, Germany
20. Hauser W.A. Status epilepticus: frequency, etiology and neurological sequela. In: Delgado-Ecueta A, Wasterlain C, Treimann D, Porter R, eds: Status epilepticus: mechanism of brain damage and treatment. New York: Raven press 1983:3-14
21. Hauser WA. Status epilepticus: Epidemiologic considerations. *Neurology*, 1990; 40:9-13

22. Henry TR, Drury I, Brunberg JA, Pennell PB, McKeever PE, Beydoun A. Focal cerebral magnetic resonance changes associated with partial status epilepticus. *Epilepsia* 1994; 35:35-41
23. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, et al.. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-84. *Neurology* 1998; 50:735-41
24. Hilkens PH, de Weerd AW. Non-convulsive status epilepticus as cause for focal neurological deficit. *Acta Neurol Scand* 1995;92:193-7
25. Jallon P, Coeytaux A, Galobardes B, Morabia A. Incidence and case-fatality rate of status epilepticus in the Canton of Geneva. *Lancet* 1999; 353:1496
26. Kaplan PW. Nonconvulsive Status Epilepticus in the Emergency Room. *Epilepsia* 1996;37:643-50
27. Ketz HE, Meier HR (1979) Verlauf- und prognosebestimmende Faktoren beim Grand-mal-Status. *Aktuelle Neurologie* 6:233-9
28. Knake, S., Vescovi M., Hamer HM., Wirbatz A., Rosenow F. Intravenous sodium valproate in the treatment of Status Epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:150
29. Krumholz A, Sung GY, Fisher RS, Barry E, Bergey GK, Grattan LM. Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology* 1995;45:1499-504
30. Krumholz A. Epidemiology and evidence for morbidity of nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:314-22
31. Leppik IE. Status Epilepticus. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Ed. By E. Wyllie, M.D., Lea & Febiger 1993, 678-85
32. Leppik IE. Status Epilepticus. *Neurological Clinics* 8/1986; Vol. 4:633-43
33. Leuschner J. Local tolerance of Orfiril®, a sodium valproate solution, in rabbits after a single intravenous, intraarterial, paravenous, intramuscular and subcutaneous administration. Internal research report VPA 014/K. Desitin Arzneimittel GmbH. Hamburg, 1997

34. Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, et al. Short-term mortality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 1997;38:1344-9
35. Meldrum BS. Metabolic factors during prolonged seizures and their relation to nerve cell death. In: Delgado-Ecueta A, Wasterlain C, Treimann D, Porter R, eds: *Status epilepticus: mechanism of brain damage and treatment*. New York: Raven press 1983:261-75
36. Neuendörfer B (1990) *EEG-Fibel*. Fischer Verlag, Stuttgart.
37. Niedermeyer E, Lopez da Silva F. *Electroencephalography*. Urban & Schwarzenberg, München 1982.
38. Noachtar S, Rosenow F, Arnold S et al.. Die semiologische Klassifikation epileptischer Anfälle. *Nervenarzt* 1998;69:117-26
39. P.J. Martin, P.A.H Millac. Status epilepticus: management and outcome of 107 episodes. *Seizure* 1994;3:107-13
40. Pierre J, Coeytaux A, Galobardes B, Morabia A. Incidence and case-fatality rate of status epilepticus in the Canton of Geneva. *Lancet* 5/1999;vol 353:1496
41. Pitkänen A. Excitotoxic mechanisms of brain damage in status epilepticus. Abstract from the 4th European Congress on Epileptology, Firenze, 7-12 October 2000
42. Ramsay RE. Evaluation of the safety of intravenous valproate. *Epilepsia* 1995;36:97
43. Roger J, Tassinari CA. Status epilepticus. In: Vinken PJ, Bruyn GW (eds) *Handbook of clinical neurology vol.15: The Epilepsies*, Elsevier/North Holland, Amsterdam 1974, pp 145-188
44. Schmidt D. *Epilepsie: Diagnostik und Therapie für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1997, p16
45. Schomer DL. Focal Status Epilepticus and Epilepsia Partialis Continua in Adults and Children. *Epilepsia* 1993;34(S1):29-36
46. Schwarz S, Schwab S, Hacke W. Status epilepticus: Rationelle Diagnostik und aktuelle Therapiekonzepte. *Anaesthesist* 1999;48:455-64

47. Scholtes FB, Renier WO, Meinardi H. Non-convulsive status epilepticus: causes, treatment and outcome in 65 patients. *J Neurol Neurosurg psychiatry* 1996;61:93-5
48. Shorvon SD. Status Epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press; 1994
49. Speckmann EJ. Experimentelle Epilepsieforschung. Erträge der Forschung. Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt, 1986.
50. Stefan H. Epilepsien: Diagnose und Behandlung. Verlag Chapman & Hall, 2. Auflage, 1995;99-128
51. Theodor WH, Porter RJ, Albert p, et al.. The secondary generalized tonic- clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994;44:1403-7
52. Tomson T. Mortality in epilepsy. *J Neurol* 2000;247:15-21
53. Tomson T, Svanborg E, Wedlund JE. Nonconvulsive status epilepticus: high incidence of complex partial status. *Epilepsia* 1986; 27:276-85
54. Towne AR, Pelock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994;35:27-34
55. Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, et al. Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 2000;54:340-5
56. Weinmann HG. Streifzug durch die Geschichte der Epilepsie. *EEG Labor* 1985;7:137-57

7. Anhang

7.1 Erhebungsbogen und Faxvordruck

7.1.1 Faxvordruck:

STATUS-FAX:	06421-285208
--------------------	---------------------

An die
Arbeitsgruppe Epileptologie
Philipps-Universität Marburg
z.Hd. PD Dr. F. Rosenow

Fax: 06421-285208

Am _____ ist in unserer Klinik ein Patient mit Status epilepticus behandelt worden.

Der Patient befindet sich noch in unserer Klinik.

befindet sich nicht mehr in unserer Behandlung

Bitte melden Sie sich bei _____
für weitere Auskünfte.

Absender:
(Name und Adresse der Klinik)

7.1.2 Standardisierter Erhebungsbogen

Status EpilepticusDatenerhebungsbogen

Patient:	PLZ.:	Tel.Pat.:
Name		
Geb.Dat.		
StuDiennummer	Klinikum:	eh.Arzt:

Aktuelle Anamnese:Def.Kriterien? OK **Status Epilepticus:****Semiologische Anfallsklassifikation**Internationale Anfallsklassifikation:

- | | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> EP | <input type="checkbox"/> Ton | <input type="checkbox"/> 2ndGTC |
| <input type="checkbox"/> CP | <input type="checkbox"/> GTC | |
| <input type="checkbox"/> Abs | <input type="checkbox"/> N. klass | |
| <input type="checkbox"/> Myokl | | |

Zeit:

- Beginn SE: Datum: Zeit:
- Ende SE: Datum: Zeit:
- 🕒 Dauer:
- Zeit vor Diagnosestellung:

Therapie:

- Beginn Datum: Zeit:

Therapieschema:

- Medikamente:
 - Im EEG
 - beobachtete NW:
- Zeitleiste:

Verlauf:

- unkompliziert, Entlassung nach Tagen
- Komplikationen:

Ätiologie:akute Hirnschädigung durch:

- Hirninfarkt
- Hirnblutung
- Hypoxie, Anoxie
- ZNS-Infektion
- SHT
- Operativer Eingriff
- Sonstiges

zurückliegende Hirnschädigung durch

- Infarkt, CVE
- Blutung
- SHT
- OP
- Hypoxie, Anoxie
- Sonstiges

extracranielle Ursachen:

- Metabolische Störung
- Systemischer Infekt
- LAED
- Alkohol
- Sonstiges
- Medikamente

Epilepsie-Anamnese:

- Erstmanifestation
- vorausgegangener SE

vorbestehende Epilepsie

- Beginn:
- Frequenz:
- Anfallstyp:

• Medikation: _____ seit: _____ regelm. Einnahme
 Spiegel bei Aufnahme:

Med. Anamnese:

• Körpergewicht Pat.:

• Erkrankungen:

ZNS:

- Kopfschmerz
- Verletzungen
- Infarkt, Blutungen
- Ohnmacht
- Krampfanfall
- Lähmungen, Schwächen, Sensibilitätsstörungen
- Gedächtnis
- Tremor

Herz-Kreislauf-Gefäße:

- Herzinfarkt
- sonstige Herzerkrankungen

Labor:

- Na
- Ca
- BZ
- Sonstige

Risikofaktoren:

- Hypertonie
- Rauchen
- Diabetes
- Familienanamnese
- Hypercholesterinämie

Atmung:

- Asthma Bronchiale
- Dyspnoe

GI-Trakt:

Leber

Harntrakt:

Nieren

• Verletzungen:

• OP's:

Regelmäßig genommene Medikamente (Vormedikation) :

Medikation während Krankenhausaufenthalt:

Bildgebung: CCT MRT
Datum:

EEG:
iktual:

interiktual:

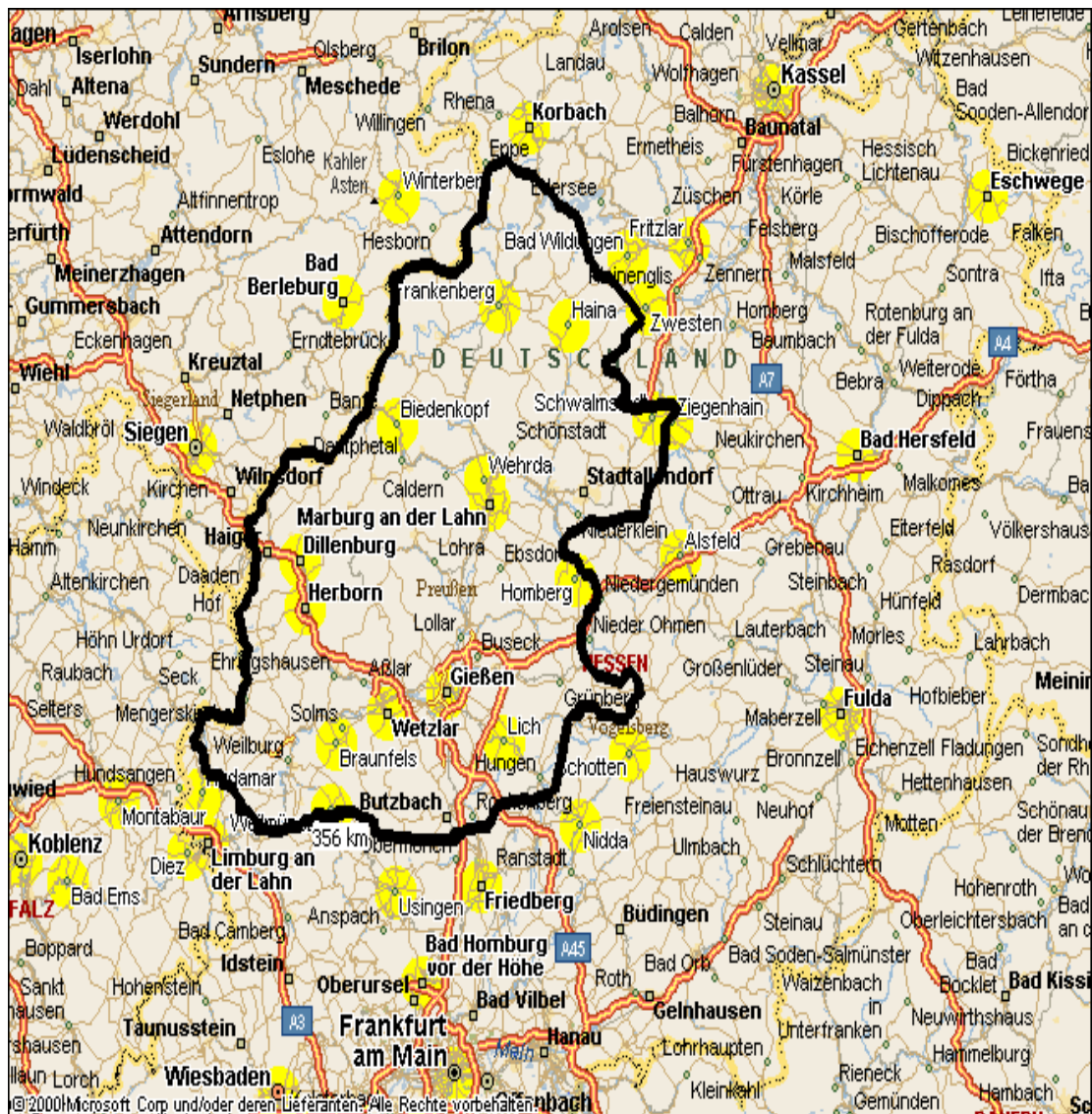
Outcome:
 Restitutio ad Integrum Bleibender Schaden:
 Exitus, Ursache: Datum:
Zustand bei Entlassung:

=====
M. Vescovi, Tel. 06421-24251, PD Dr.Rosenow Tel. 0641-285348, Status-Fax 06421/285208

7.2 Abbildungen 2 und 3

7.2.1 Übersicht PLZ 35XXX und angeschriebenen Kliniken

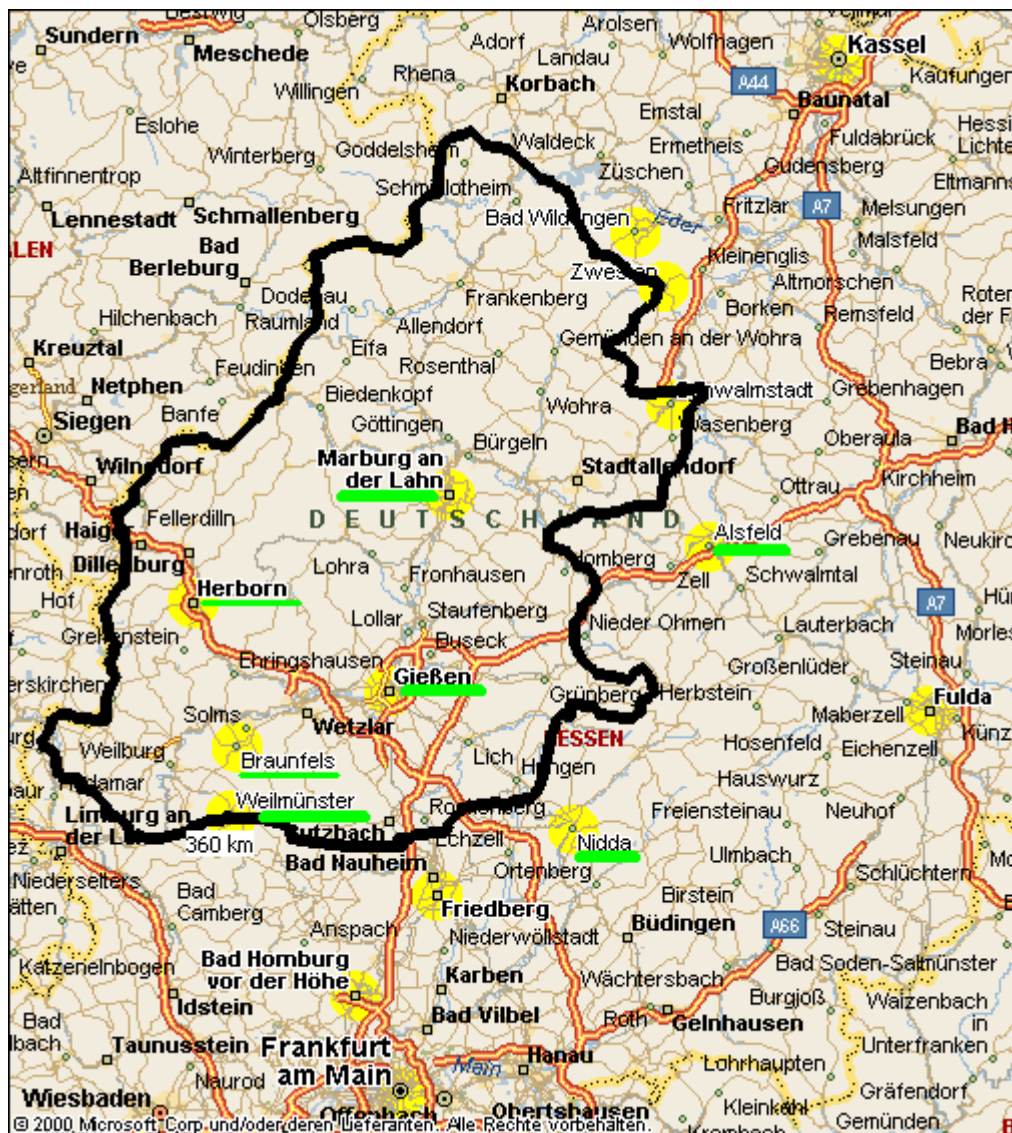
Abbildung 2: Schwarz umrandeter Postleitzahlbezirk 35XXX, gelb markiert die Orte mit den angeschriebenen und zur Mitarbeit aufgeforderten Kliniken.



7.2.2 Übersicht der meldenden Kliniken

Abbildung 3: Schwarz umrandeter Postleitzahlbezirk 35XXX, gelb markiert die Orte der mitarbeitenden und Fälle von SE meldenden Kliniken (n=150).

Grün unterstrichen die Orte mit den Kliniken, der Meldung der 95 im PLZB wohnhaften Patienten.



7.3 Mitglieder der SESGH

- Herr Prof. Dr. med. Felix Rosenow, Oberarzt, Facharzt für Neurologie und Epileptologe, Leiter der Arbeitsgruppe Epileptologie sowie des Interdisziplinären Epilepsie-Zentrum am Klinikum der Philipps- Universität Marburg
- Herr Dr. med. Hajo Hamer, Assistenzarzt der Neurologischen Klinik Marburg
- Frau Dr. med. Susanne Knake, Assistenzärztin der Neurologischen Klinik Marburg
- Herr Mathias Vescovi, Doktorand, Assistenzarzt im Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz

7.4 Liste der an der SESGH teilnehmenden Institutionen

Hier seien die an der Studie und somit an der SESGH mitarbeitenden Kliniken und Praxen mit namentlicher Nennung der jeweiligen Leiter in alphabetischer Reihenfolge aufgeführt:

Adelmann M, Neurologische Klinik, Klinikum Weilmünster, Weilmünster; M. Auf dem Brinke, Neurologische Klinik Westend, Bad Wildungen; H. Bauerle, Klinik für Innere Medizin, Burgfeld- Krankenhaus Kassel, Kassel; H. Begeat, Abteilung für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Ziegenhain, Krankenasubetrieb des Schwalm-Eder-Kreises, Ziegenhain; K. Boehm, Neurologische Klinik Braunfels, Braunfels; A. Ferbert, Neurologische Klinik Kassel, Klinikum Kassel, Kassel; L. Gerlach, Neurologische Akutklinik Bad Zwesten, Bad Zwesten; T. Kaltenbach, Klinik für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Alsfeld, Alsfeld; H-D. Langohr, Klinik für Neurologie, Städtisches Klinikum Fulda, Fulda; J. Meier, Abteilung für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Bürgerhospital Friedberg, Friedberg; G. Mayer, Hephata-Klinik, Schwalmstadt- Treysa; M. von Reutern, Asklepios Neurologische Klinik, Nidda- Bad Salzhausen; P. Schneider, Abteilung für Neurologie, St. Katharinen- Krankenhaus, Frankfurt; A. Simonow, Arzt f. Neurologie, Herborn; A.

Wirbatz, Klinik für Neurologie, Klinikum der Justus-Liebig-Universität
Giessen, Giessen.

7.5 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps- Universität Marburg waren
die Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Bartalanffy, Barth, Basler, Baum, Behr, Bien, Daut,
Elsässer, Fruhsdorfer, Fuhrmann, Gemsa, Geus, Görk, Göke, Gotzen,
Griss, Grzeschik, Habermehl, Happle, Heidenreich, Hilgermann,
Hoffmann, Jones, Joseph, Kern, Klenk, Klose, Koolmann, Kretschmer,
Kroll, Lang, Lange, Lennartz, Leppek, Lorenz, Maisch, Mennel, Moll,
Moosdorf, Netter, Neubauer, Oertel, Peter, Pfab, Radsack,
Remschmidt, Renz, Riedmiller, Röhm, Rogausch, Rosenow, Rothmund,
Schachtschabel, Schmidt, , Schüffel, Schulz, Seifart, Seitz, Slenzka,
Sommer, Steininger, Stoll, Thomas, Vogelmeier, Voigt, Weihe, v.
Wichert, Werner, Westermann, Wulf.

Meine akademischen Lehrer an der Ludwigs- Maximilian- Universität in
München waren die Damen und Herren:

Bolkenius, Hamann, Jüngst, Wolff, Püttterich, Schmidt.

Meine akademischen Lehrer am Uniklinikum Florenz (Azienda
Ospedaleria Careggi) waren die Damen und Herren: diGrande, Sorbi,

7.6 Danksagung

Hiermit danke ich für die tatkräftige Unterstützung und hervorragende
Betreuung zu allen Zeiten und Unzeiten dieser Promotionsarbeit
meinem Doktorvater und Bergkameraden Prof. Dr. Felix Rosenow,
sowie der stets ansprechbaren und unermüdlichen Frau Dr. med.
Susanne Knake, die mich sehr gut betreut hat und bei auftretenden
Fragen fortwährend ein offenes Ohr für mich hatte.

Des weiteren dank ich Herrn Dr. Hamer und Frau Dr. Raaf, die mir im Rahmen meiner neurologischen Famulaturen und Praktika neben o.g. Personen maßgeblich das nötige Wissen und Interesse an dem Fach Neurologie vermittelt haben.

Ein großer Dank gilt noch meiner Tante Monika und meinem Onkel Luca Cateni in Florenz, die mich während meines Neurologischen Tertiales an der Uniklinik in Florenz in ihrem Landhaus im Muggello aufgenommen haben, wo ich diese Dissertationsarbeit hauptsächlich angefertigt habe.