

Aus der Klinik für Neurologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Lars Timmermann
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**Verringerte Herzfrequenzvariabilität und Repolarisationsstörungen
bei bilateral tonisch-klonischen Anfällen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Marc-Philipp Bergmann aus Fritzlar
Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
am 20.08.2019.

Gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan:	Herr Prof. Dr. med. Helmut Schäfer
Referent:	Herr Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk, MHBA
1. Korreferent:	Herr Prof. Dr. med. Bernd Noll

Inhaltsverzeichnis

I.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	V
II.	TABELLENVERZEICHNIS	VI
III.	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	VII
IV.	KURZFASSUNG.....	1
V.	ABSTRACT	3
1	EINLEITUNG.....	4
1.1	EPILEPSIE.....	4
1.1.1	<i>Diagnose und Klassifikation</i>	<i>4</i>
1.1.2	<i>Epidemiologie und Mortalität</i>	<i>9</i>
1.1.3	<i>Pathophysiologie und Ätiologie</i>	<i>10</i>
1.1.4	<i>Therapie</i>	<i>10</i>
1.2	SUDEP	11
1.2.1	<i>Einführung.....</i>	<i>11</i>
1.2.2	<i>Epidemiologie.....</i>	<i>12</i>
1.2.3	<i>Risikofaktoren.....</i>	<i>13</i>
1.2.4	<i>Pathophysiologie.....</i>	<i>15</i>
1.3	HEART RATE VARIABILITY (PHYLLIS K. STEIN 1994).....	21
1.3.1	<i>Einführung.....</i>	<i>21</i>
1.3.2	<i>Zeitbereich-Analyse (engl. „time domain“).....</i>	<i>22</i>
1.3.3	<i>Frequenzbereich-Analyse (engl. „frequency domain“).....</i>	<i>23</i>
1.3.4	<i>Klinische Relevanz</i>	<i>24</i>
1.3.5	<i>HRV und Epilepsie</i>	<i>24</i>
1.4	FRAGESTELLUNG.....	26
2	METHODEN	27
2.1	STUDIENDESIGN	27
2.2	VIDEO-EEG-MONITORING	27
2.3	PATIENTENKOLLEKTIV	28
2.4	DATENERHEBUNG	28
2.4.1	<i>Standardisierte Auswertungsbögen.....</i>	<i>30</i>
2.4.2	<i>EKG-Sequenzen zur HRV-Auswertung</i>	<i>32</i>
2.5	ZIELPARAMETER	33
2.6	STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	34
3	ERGEBNISSE.....	35

3.1	STUDIENPOPULATION.....	35
3.1.1	<i>Datenerhebung</i>	35
3.1.2	<i>Demographie</i>	36
3.1.3	<i>Klinische Basisdaten und Vorerkrankungen</i>	37
3.1.4	<i>Epilepsiebezogene Merkmale</i>	38
3.2	VIDEO-EEG-MONITORING (VEM).....	42
3.3	ANALYSE DER QT-ZEIT.....	42
3.3.1	<i>Baseline</i>	42
3.3.2	<i>Periiktale Messungen</i>	43
3.4	ANALYSE DER HERZFREQUENZVARIABILITÄT (HRV).....	47
3.4.1	<i>Herzfrequenz</i>	47
3.4.2	<i>SDNN - Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle</i>	48
3.4.3	<i>RMSSD - „Root Mean Square Successive Differences“</i>	51
3.4.4	<i>HF – „High Frequency power“</i>	54
3.4.5	<i>LF – „Low Frequency power“</i>	56
4	DISKUSSION	59
4.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	59
4.2	PATIENTENKOLLEKTIV	60
4.3	METHODIK.....	60
4.4	AUF DER SUCHE NACH DEM SUDEP-BIOMARKER	61
4.5	LIMITATIONEN.....	62
4.6	PRÄVENTION VON SUDEP	62
5	ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSFOLGERUNG	65
6	LITERATURVERZEICHNIS	67
7	ANHANG	77
7.1	VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER/-INNEN	77
7.2	DANKSAGUNG	79

I. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Flussdiagramm zur Datenerhebung.....	36
Abb. 2 Anfallsfrequenz aller Anfälle im vergangenen Jahr vor Aufnahme ins Video-EEG-Monitoring.....	41
Abb. 3 Mittelwerte der QTc-Intervalle bei Baseline (in ms).....	43
Abb. 4 Mittelwerte der periiktalen QTc-Intervalle nach Hodges.....	44
Abb. 5 Mittelwerte der periiktalen QTc-Intervalle nach Fridericia	45
Abb. 6 Mittelwerte der periiktalen und Baseline-QTc-Intervalle nach Framingham.....	45
Abb. 7 BTKA-Gruppe: Einteilung der QTc-Intervalle in „kurz“, „normal“ und „lang“ zu den einzelnen periiktalen Messzeitpunkten	46
Abb. 8 KFA-Gruppe: Einteilung der QTc-Intervalle in „kurz“, „normal“ und „lang“ zu den einzelnen periiktalen Messzeitpunkten	47
Abb. 9 Mittelwerte der Herzfrequenz (Baseline und periiktal).....	48
Abb. 10 Mittelwerte der SDNN (Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle), passend zu den Daten aus Tab. 10 (Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 10 min)	50
Abb. 11 Mittelwerte der SDNN (Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 2 min, Ausnahmen: „Seizure onset“: 30 s, „ictal 1 min“: 1 min).....	51
Abb. 12 Mittelwerte der RMSSD („root mean square successive differences“) passend zu den Daten aus Tab. 14 (Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 10 min).....	53
Abb. 13 Mittelwerte RMSSD (Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 2 min, Ausnahmen: „Seizure onset“: 30 s, „ictal 1 min“: 1 min).....	54
Abb. 14 Mittelwerte der HF („High Frequency Power“; Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 10 min)	56
Abb. 15 Mittelwerte der HF (Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 2 min, Ausnahmen: „Seizure onset“: 30 s, „ictal 1 min“: 1 min).....	56
Abb. 16 Mittelwerte der LF („Low Frequency Power“; Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 10 min)	58
Abb. 17 Mittelwerte der LF (Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 2 min, Ausnahmen: „Seizure onset“: 30 s, „ictal 1 min“: 1 min).....	58

II. Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Klassifikation von Epilepsien	6
Tab. 2 Klassifikation generalisierter Anfälle	7
Tab. 3 Klassifikation fokaler Anfälle	8
Tab. 4 Semiologische Anfallsklassifikation	29
Tab. 5 QT-Korrekturformeln nach Luo (Luo et al. 2004).....	33
Tab. 6 Klinische Basisdaten	38
Tab. 7 Epilepsiebezogene klinische Merkmale	40
Tab. 8 Bisherige antikonvulsive Therapie.....	42
Tab. 9 Mittelwerte der QTc-Intervalle bei Baseline (in ms)	43
Tab. 10 Deskriptive Statistik zu den Messungen SDNN „Baseline Nacht/Tag“ (in ms, Länge: 10 min)	48
Tab. 11 Deskriptive Statistik zu den präiktalen (pi) Messungen der SDNN (in ms, 10 min)	49
Tab. 12 Deskriptive Statistik zur Messung SDNN „Iktal, 30 Sekunden“ (in ms, 30 s)	49
Tab. 13 Deskriptive Statistik zu den postiktalen (po) Messungen der SDNN (in ms, jeweils 10 min)	50
Tab. 14 Deskriptive Statistik zur Baseline der RMSSD (in ms, jeweils 10 min).....	51
Tab. 15 Deskriptive Statistik zu den präiktalen (pi) Messungen der RMSSD (in ms, 10 bzw. 2 min, 0 entspricht dem Anfallsbeginn)	52
Tab. 16 Deskriptive Statistik zu den iktalen Messungen der RMSSD (in ms, 30 bzw. 60 s)	52
Tab. 17 Deskriptive Statistik zu den postiktalen (po) Messungen der RMSSD (in ms, 10 min)	53
Tab. 18 Deskriptive Statistik zur Baseline der HF (in ms, jeweils 10 min)	54
Tab. 19 Deskriptive Statistik zu den prä- (pi) und postiktalen (po) Messungen der HF (in ms, jeweils 10 min)	55
Tab. 20 Deskriptive Statistik zur Baseline der LF (in ms, jeweils 10 min)	57
Tab. 21 Deskriptive Statistik zu den prä- (pi) und postiktalen (po) Messungen der LF (in ms, jeweils 10 min)	57

III. Abkürzungsverzeichnis

AED.....	Anti Epileptic Drug (engl.)
ASA.....	Akut symptomatischer Anfall
BTKA.....	Bilateral tonisch-klonischer Anfall
DB.....	Dosisbereich
DGfE.....	Deutsche Gesellschaft für Epileptologie
DGN.....	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG.....	Elektroenzephalogramm
EKG.....	Elektrokardiogramm
EMG.....	Elektromyographie
EOG.....	Elektrookulographie
HRV.....	Herzfrequenzvariabilität, engl. Heart rate variability
ICD-10.....	International Classification of Diseases
ILAE.....	Internationale Liga gegen Epilepsie, engl. International League Against Epilepsy
KFA.....	komplex-fokaler Anfall
KI.....	Konfidenzintervall
ME.....	Median
MORTEMUS.....	Mortality in Epilepsy Monitoring UnitS
MRT.....	Magnetresonanztomographie
MW.....	Mittelwert
OR.....	Odds Ratio
PGES.....	Postiktale, generalisierte EEG-Suppression
SA.....	Standardabweichung
SSRI.....	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
SUDEP.....	Sudden Unexpected Death in Epilepsy
SVES.....	Supraventrikuläre Extrasystole
TLE.....	Temporallappenepilepsie
VEM.....	Video-EEG-Monitoring
WB.....	Wertebereich
ZNS.....	Zentrales Nervensystem

IV. Kurzfassung

Einleitung

Bilateral tonisch-klonische Anfälle (BTKA) sind nach heutiger Kenntnis der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines SUDEP. Chronische und im Anfall akut auftretende Veränderungen des vegetativen Nervensystems sowie in der Erregungsbildung und -leitung des Herzens sind bei Menschen mit Epilepsie gut dokumentiert. Wir untersuchten die periiktalen Veränderungen der Herzaktion bei bilateral tonisch-klonischen Anfällen im Vergleich zu komplex-fokalen Anfällen (KFA).

Methoden

Am Epilepsiezentrum Hessen in Marburg wurden retrospektiv alle Patienten aus dem Video-EEG-Monitoring (VEM) ausgewertet, bei denen zwischen 2007 und 2015 sowohl bilateral tonisch-klonische als auch komplex-fokale Anfälle aufgezeichnet worden waren. Weitere Selektionskriterien waren die Diagnose einer fokalen Epilepsie und das vollständige Vorliegen einer kontinuierlichen 2-Kanal-EKG-Ableitung. Die Anfälle wurden jeweils 10 Minuten vor Beginn des Anfalles im EEG bis 30 Minuten nach EEG-Anfallsende untersucht. Außerdem wurde die Herzfrequenzvariabilität (HRV) zu zwei interiktalen Zeitpunkten (morgens im Schlaf und im Wachen) bestimmt.

Ergebnisse

Insgesamt konnten 50 Patienten (mittleres Alter 35,3 Jahre, 50% weiblich) mit einer fokalen Epilepsie (64% temporale Epilepsie, 36% extratemporale Epilepsie) eingeschlossen werden, die die oben genannten Kriterien erfüllten. Bei den bilateral tonisch-klonischen Anfällen zeigte sich iktal eine im Vergleich höhere Herzfrequenz, zudem eine postiktal für 30 Minuten fortbestehende Tachykardie. Nach den bilateral tonisch-klonischen Anfällen zeigte sich eine signifikant verringerte Herzfrequenzvariabilität (HRV). Darüber hinaus stellten wir im interindividuellen Vergleich eine deutliche Verkürzung der QTc-Zeit in den unmittelbar postiktalen Messungen, d.h. eine Minute nach einem bilateral tonisch-klonischen Anfall, fest.

Diskussion

Eine verringerte Herzfrequenzvariabilität und insbesondere eine verkürzte QTc-Zeit stellen jeweils unabhängige Risikofaktoren für einen plötzlichen Herztod dar. In den

bislang berichteten Fällen konnte bei Patienten mit einem SUDEP eine unmittelbar postiktal zentral-vegetativ vermittelte Störung der Atmung und Herzaktion beobachtet werden, in deren Folge es zum plötzlichen Tod kam. Die vorliegenden Daten zeigen eine postiktal vorliegende Störung der parasympathischen Innervation sowie der kardialen Repolarisation und verdeutlichen einmal mehr die entscheidende Bedeutung von bilateral tonisch-klonischen Anfällen für das Auftreten eines SUDEP.

V. Abstract

Introduction

Bilateral tonic-clonic seizures are, according to current knowledge, the most important risk factor for the occurrence of a SUDEP. Chronic and acute changes in the autonomic nervous system as well as in the formation and conduction of excitation in the heart are well documented in people with epilepsy. We investigated periictal changes in heart action in bilateral tonic-clonic seizures compared to complex-focal seizures.

Methods

At the epilepsy centre in Marburg all patients from the epilepsy monitoring unit who had bilateral tonic-clonic as well as complex-focal seizures between 2007 and 2015 were retrospectively evaluated. Further selection criteria were the diagnosis of focal epilepsy and the complete presence of continuous 2-channel ECG. The seizures were examined in the EEG 10 minutes before the onset of the seizure until 30 minutes after the end of EEG seizure. In addition, heart rate variability (HRV) was determined at two interictal times (in the morning during sleep and during wakefulness).

Results

In total, 50 patients (mean age 35.3 years, 50% female) with focal epilepsy (64% temporal epilepsy, 36% extratemporal epilepsy) could be included who met the above criteria. In bilateral tonic-clonic seizures, the ictal heart rate was comparatively higher and the tachycardia persisted for 30 minutes. After the bilateral tonic-clonic seizures a significantly reduced heart rate variability (HRV) was observed. In addition, we found a significant reduction in QTc time in the immediate postictal measurements, i.e. one minute after a bilateral tonic-clonic seizure.

Discussion

Reduced heart rate variability and, in particular, a shortened QTc time each represent independent risk factors for sudden cardiac death. Previous reported cases of patients with a SUDEP were observed to have an immediate postictal central-vegetative mediated cardiorespiratory dysfunction, resulting in sudden death. The available data show a postictally present disorder of parasympathetic innervation and cardiac repolarization and once again illustrate the crucial importance of bilateral tonic-clonic seizures for the occurrence of SUDEP.

1 Einleitung

Epilepsie ist eine der häufigsten chronisch-neurologischen Erkrankungen. In Industrieländern liegt die Punktprävalenz bei 5-9/1000 Einwohnern, wobei es pro Jahr zu 40-70 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner kommt (Hamer et al. 2012, Ngugi et al. 2010). Epileptische Anfälle sind gekennzeichnet durch episodenhaft auftretende motorische oder nicht-motorische Symptome, die durch unkontrollierte, synchrone Depolarisation neuronaler Netzwerke im Gehirn hervorgerufen werden (Fisher et al. 2014). Eine Epilepsie liegt dann vor, wenn eine dauerhafte Anfallsneigung des Gehirns besteht.

Der plötzliche, unerwartete Epilepsietod (SUDEP, engl. „Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients“) ist die häufigste Epilepsie-bezogene Todesursache und stellt unter allen neurologischen Erkrankungen insgesamt eine wichtige Ursache für vorzeitige Sterblichkeit dar. So konnte gezeigt werden, dass nur Schlaganfälle für einen größeren Verlust an potenziellen Lebensjahren verantwortlich sind (Thurman et al. 2014).

Bilateral tonisch-klonische Anfälle gehen den meisten SUDEP-Fällen voraus und konnten als wichtigster Risikofaktor identifiziert werden (Hesdorffer et al. 2011b, Harden et al. 2017). Bis heute sind die pathophysiologischen Mechanismen, die dem plötzlichen Versagen von Atmung und Herzfunktion zugrunde liegen, jedoch nicht im Detail verstanden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die entscheidende Rolle bilateral tonisch-klonischer Anfälle beim Auftreten von SUDEP anhand von postiktalen Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität (HRV) zu unterstreichen und Hinweise auf mögliche Pathomechanismen zu geben.

1.1 Epilepsie

1.1.1 Diagnose und Klassifikation

Nach der aktuellen S1-Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Stand 30.04.2017) kann die Diagnose einer Epilepsie nach drei festgelegten Bedingungen gestellt werden: Eine Epilepsie liegt dann vor, (1) wenn mindestens zwei unprovozierte Anfälle (oder zwei Reflexanfälle) aufgetreten sind, die mindestens 24 Stunden voneinander getrennt waren; (2) wenn es zu einem unprovozierten Anfall gekommen ist und das allgemeine Rückfallrisiko für die nächsten 10 Jahre mindestens 60% beträgt. Konkret wird diese

Bedingung dann als erfüllt angesehen, wenn sich im EEG epilepsietypische Veränderungen oder in der Schädel-MRT epileptogene Läsionen nachweisen lassen haben. (3) Die Diagnose eines Epilepsiesyndroms (z. B. Juvenile myoklonische Epilepsie, Rolando-Epilepsie) kann bei Vorliegen spezifischer Konstellationen aus Anfallssemiologie, EEG-Veränderungen, Komorbiditäten und Ätiologie gestellt werden (Fisher 2015, Fisher et al. 2005). Die Zuordnung zu einem bestimmten Epilepsiesyndrom galt über Jahrzehnte als wesentlich zur Einschätzung von Therapie und Prognose, verliert jedoch mit dem Aufkommen moderner diagnostischer Methoden, wie der Magnetresonanztomographie, und der hohen Verfügbarkeit genetischer Diagnostik zunehmend an Bedeutung (Luders et al. 2019).

Als „ausgeheilt“ gilt eine Epilepsie laut der deutschen Leitlinie dann, wenn Patienten seit mindestens 10 Jahren anfallsfrei sind und seit mindestens 5 Jahren keine antikonvulsive Therapie mehr erhalten haben oder wenn bei altersabhängigen Epilepsiesyndromen das entsprechende Alter überschritten wurde.

Abzugrenzen von einer Epilepsie sind sogenannte akut symptomatische Anfälle (ASA), die zwar als epileptische Anfälle klassifiziert werden können, aber als Symptom einer Hirnschädigung (z. B. bei Schlaganfällen, ZNS-Infektionen, Schädelhirntraumata, Hypoglykämie oder Hyponatriämie) in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang (innerhalb von 7 Tagen) mit dieser auftreten. Der Beginn einer antikonvulsiven Therapie wird hier nur nach sorgfältiger Nutzen-/Risikoabwägung und für einen begrenzten Zeitraum von wenigen Wochen oder Monaten empfohlen.

Wie bereits angedeutet, sollte bei Diagnosestellung einer Epilepsie eine MRT-Bildgebung des Schädels durchgeführt werden. Ist diese zunächst unauffällig, aber es wird keine dauerhafte Anfallskontrolle erreicht, sollte die Untersuchung an einem spezialisierten Zentrum wiederholt werden (Wellmer et al. 2013).

1.1.1.1 Klassifikation von Epilepsien und Epilepsiesyndromen

In den letzten Jahren wurden mehrere Vorschläge zur Erneuerung der Klassifikation epileptischer Anfälle und Epilepsiesyndrome unternommen, dennoch sind klinisch weiterhin die Klassifikation der Epilepsiesyndrome von 1989 (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1989) sowie die Klassifikation der einzelnen Anfallsformen von 1981 (Commission on Classification and Terminology of the ILAE, 1981) weit verbreitet und werden auch im Rahmen von Studien weiter

angewandt (Udani and Desai 2014). In Bezug auf Therapie und Prognose relevant ist hierbei vor allem die Unterscheidung von generalisierten und fokalen, d. h. lokalisationsbezogenen Anfällen und Epilepsien.

Die neue ILAE-Klassifikation wurde entwickelt, um den wissenschaftlichen Errungenschaften in der Erkennung und Behandlung von Epilepsie der letzten drei Jahrzehnte Rechenschaft zu tragen (s. Tab. 1). Durch Einführung von drei aufeinander aufbauenden Ebenen der Diagnose (1. Anfallstyp, 2. Epilepsietyp, 3. Epilepsiesyndrom) und neuerdings sechs verschiedenen Kategorien der Ätiologie soll eine angepasste, möglichst präzise Therapie ermöglicht werden. Die neue Klassifikation soll gleichzeitig dynamisch auf neue Erkenntnisse angepasst werden können und eine weltweit verständliche Grundlage der weiteren Forschung auf dem Gebiet der Epilepsien bilden (Scheffer et al. 2017).

Tab. 1 Klassifikation von Epilepsien

ILAE 1989	Berg et al. 2010	Scheffer et al. 2018
Idiopathisch	Genetisch	Genetisch
Symptomatisch	Strukturell/Metabolisch	Strukturell
		Metabolisch
		Infektiös
		Immunvermittelt
Kryptogen	Unbekannte Ursache	Unbekannt

1.1.1.2 Klassifikation epileptischer Anfälle

Epileptische Anfälle werden in generalisierte und solche mit lokalisationsbezogenem Beginn eingeteilt. Die weitere Einteilung erfolgt anhand der Semiologie, nämlich zunächst anhand des Auftretens motorischer Symptome. Bei fokalen Anfällen ist das Vorliegen eines eingeschränkten Bewusstseins ein weiteres wesentliches Kriterium zur Einteilung. Die genaue Einteilung findet sich in den folgenden Tabellen (s. Tab. 2, Tab. 3).

Tab. 2 Klassifikation generalisierter Anfälle

ILAE 1989	Berg et al. 2010	Fisher et al. 2018
Generalisierte Anfälle	Generalisierte Anfälle	generalisierter Beginn
Tonisch-klonisch	Tonisch-klonisch	Motorisch
Myoklonisch	Myoklonisch Myoklonisch Myoklonisch-atonisch Myoklonisch-tonisch	tonisch-klonisch klonisch tonisch myoklonisch
Klonisch	Klonisch	myoklonisch-tonisch- klonisch
Tonisch	Tonisch	myoklonisch-atonisch atonisch
Atonisch	Atonisch	epileptische Spasmen
Absencen	Absencen Typisch Atypisch Mit spez. Merkmalen: Myoklonische Absence, Lidmyoklonien mit Absence	Nichtmotorisch (Absence) typisch atypisch myoklonisch Lidmyoklonien

Tab. 3 Klassifikation fokaler Anfälle

ILAE 1989	Berg et al. 2010	Fisher et al. 2018
Lokalisationsbezogene (fokale, partielle) Anfälle	Fokale Anfälle	Fokaler Beginn
einfach-fokal (einfach-partiell) Fokal-motorisch Aura Automatismen	Ohne Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit mit beobachtbaren motorischen oder autonomen Komponenten mit nur subjektiven sensiblen/sensorischen oder psychischen Phänomenen	bewusst erlebt / nicht bewusst erlebt <u>motorischer Beginn</u> Automatismus atonisch klonisch epileptische Spasmen hyperkinetisch myoklonisch tonisch
komplex-fokal (komplex-partiell), psychomotorisch	Mit Einschränkung des Bewusstseins oder der Aufmerksamkeit (dyskognitiv)	<u>nichtmotorischer Beginn</u> autonom Innehalten kognitiv emotional sensibel/sensorisch
sekundär-generalisiert	Mit Entwicklung zu einem bilateralen konvulsiven Anfall (mit tonischen, klonischen oder tonisch-klonischen Komponenten)	fokal zu bilateral tonisch-klonisch
		unbekannter Beginn¹
		<u>motorisch</u> tonisch-klonisch epileptische Spasmen
		<u>nichtmotorisch</u> Innehalten
Nicht klassifizierbar	Unbekannt Epileptische Spasmen andere	nicht klassifiziert

¹⁾ Anfälle unbekanntes Beginns werden in der erweiterten Version der 2017er-ILAE-Anfallsklassifikation (Fisher et al. 2018) als eigene Kategorie geführt und sind hier lediglich aus Gründen der Übersichtlichkeit unter den Anfällen mit fokalem Beginn aufgeführt.

1.1.2 Epidemiologie und Mortalität

Während die mittlere Punktprävalenz der behandlungsbedürftigen Epilepsie in Industrienationen auf etwa 5 Betroffene pro 1000 Einwohner geschätzt wird, liegt sie in Entwicklungsländern und dort vor allem in ländlichen Regionen (12,7 pro 1000 Einwohner) deutlich höher (Ngugi et al. 2010). In Deutschland lag der Anteil der Epilepsiepatienten, die im Jahr 2009 mindestens ein Antikonvulsivum verordnet bekamen, bei 9,1/1000 der Gesamtpopulation (Hamer et al. 2012). Dies entsprach einer absoluten Zahl von rund 750.000 Patienten mit einer „aktiven“ Epilepsie in Deutschland. Das kumulative Lebenszeitrisiko, an Epilepsie zu erkranken, wird auf 3-4% geschätzt und nimmt angesichts der steigenden Inzidenz im hohen Lebensalter mit der demographischen Entwicklung in Industrienationen zu (Hesdorffer et al. 2011a). In Europa und Nordamerika erkranken pro Jahr schätzungsweise 40 bis 70 Menschen pro 100.000 Einwohnern neu an Epilepsie. Männer sind dabei etwas häufiger betroffen als Frauen, da diese ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Schädel-Hirn-Traumata aufweisen (Kotsopoulos et al. 2002). Die Inzidenz der Epilepsie ist insbesondere im frühen Lebensalter (100/100.000 im 1. Lebensjahr) sehr hoch und nimmt nach einem zwischenzeitlichen Tiefpunkt im mittleren Lebensalter (20/100.000) ab dem Alter von 60 Jahren wieder deutlich zu (Inzidenz im 80. Lebensjahr: 175/100.000) (Hauser et al. 1993). Ursächlich für frühkindliche Epilepsien sind, neben den genetischen, vor allem konnatale bzw. neonatale Infektionen, kortikale Ursachen in Form von Infarkten oder Hämorrhagien, hypoxisch-ischämische Enzephalopathien und akute Stoffwechsellentgleisungen (Freitag et al. 2001). Die steigende Inzidenz im hohen Lebensalter geht einher mit dem vermehrten Auftreten von strukturellen Ursachen wie Tumoren, zerebrovaskulären Erkrankungen oder Demenzen (Pfäfflin et al. 2000). Gegenüber der Allgemeinbevölkerung ist die standardisierte Mortalitätsrate unter Epilepsiepatienten um den Faktor zwei bis drei erhöht (O'Donoghue and Sander 1997, Neligan et al. 2011). Für die Gruppe der 20-45-jährigen Erwachsenen besteht jedoch beispielsweise eine 27-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit, eines plötzlichen Todes zu versterben als für die Vergleichspopulation ohne Epilepsie (Thurman et al. 2014). Bei Diagnose einer Epilepsie im Kindesalter beträgt das kumulative Lebenszeitrisiko eines

plötzlichen Todes 7% über 40 Jahre (12% unter Patienten, die keine langfristige Remission erreichen und nicht antikonvulsiv behandelt werden) (Sillanpaa and Shinnar 2010).

1.1.3 Pathophysiologie und Ätiologie

Epileptische Anfälle sind das klinische Korrelat einer exzessiven und hypersynchronen Entladung im Gehirn (Fisher et al. 2014). Durch Veränderungen der synaptischen Funktion und des inneren Milieus der Neurone kommt es zu einer Hyperexzitabilität („Übererregbarkeit“) ganzer Netzwerke von Neuronen, die in der Folge eine synchronisierte elektrische Aktivität aufweisen (McNamara 1999). Die exakten, zugrundeliegenden Pathomechanismen, die zu einem Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Erregungen führen, sind noch nicht vollständig verstanden. Die pathologische, elektrische Aktivität ist als sogenanntes epileptisches Muster (zum Beispiel interiktale „Spikes“ oder „Sharp waves“ oder Anfallsmuster) im EEG nachweisbar.

Ursächlich für diese Phänomene sind Veränderungen an Ionenkanälen (Lerche et al. 2001) sowie weitere genetische Dispositionen (Wallace et al. 2001, Cossette et al. 2003). Innerhalb sogenannter kortikaler Dysplasien, die als entwicklungsgestörte Areale in der Hirnrinde eine strukturelle Ursache für Epilepsie darstellen, existieren Neurone, die nicht in physiologische Prozesse eingebunden sind und als Schrittmacher epileptischer Anfälle mit sehr hohen Depolarisationsfrequenzen fungieren (Sisodiya et al. 2001). Epileptische Anfälle können lokalisationsbezogen („fokal“) oder generalisiert, d. h. gleichzeitig in beiden Hirnhemisphären, entstehen. Bei fokalen Anfällen korreliert die Semiologie, d. h. die Symptomatik epileptischer Anfälle, mit dem Entstehungsort und der Ausbreitung der epileptiformen Entladungen im Gehirn (Elwan et al. 2018). Bilateral tonisch-klonische Anfälle können entweder primär von beiden Hemisphären ausgehen, oder sich sekundär aus einem fokalen Anfall entwickeln (Dannhardt and Kiefer 2007).

1.1.4 Therapie

Eine medikamentöse Therapie ist in der Regel dann angezeigt, wenn die Diagnose einer Epilepsie nach den oben aufgeführten Kriterien gestellt werden kann. Fand beispielsweise nur ein einzelner epileptischer Anfall bei einem Patienten statt, besteht nur auf ausdrücklichen Wunsch des Patienten eine Indikation zur Therapie. Die zur

Therapie eingesetzten Antikonvulsiva (engl. AED) senken die „Anfallschwelle“ und blockieren damit bestenfalls das Auftreten von Anfällen – es handelt sich also um eine symptomatische Therapie, die keinen kausalen Einfluss auf die Erkrankung nimmt. Aus diesem Grund ist bei der Mehrzahl der Patienten eine lebenslängliche Therapie notwendig, die eine sorgfältige Auswahl aus den über zwanzig verfügbaren Wirkstoffen voraussetzt. Bei fokalen Epilepsien, die ausschließlich Gegenstand dieser Studie sind, gelten alle zugelassenen Wirkstoffe als wirkungsgleich. Die Auswahl sollte sich also an individuellen Patientenmerkmalen, wie Geschlecht, Alter und Vorerkrankungen, orientieren, um möglichst eine gute Verträglichkeit ohne Interaktion mit anderen Arzneimitteln zu erreichen. Als Mittel der ersten Wahl bei fokalen Epilepsien gelten auf dieser Grundlage Levetiracetam und Lamotrigin - eingesetzt werden dürfen bei neu diagnostizierter Epilepsie jedoch alle zur initialen Monotherapie fokaler Epilepsien zugelassenen Wirkstoffe. Mit dem ersten Medikament werden etwa 50% der Patienten anfallsfrei, durch Austausch und Hinzufügen weiterer Wirkstoffe kann bei weiteren 20% Anfallsfreiheit erreicht werden (Brodie et al. 2012). Folglich gelten ungefähr 30% der Epilepsiepatienten als „schwer behandelbar“. Wird bei Patienten mit fokaler Epilepsie keine Anfallsfreiheit erreicht, sollte die Möglichkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs überprüft werden (Rosenow et al. 2016). Um von einer hierfür vorausgesetzten „pharmakoresistenten“ Epilepsie sprechen zu können, müssen zuvor mindestens zwei adäquat ausgewählte und ausreichend hoch dosierte Antikonvulsiva in Mono- oder Kombinationstherapie zu keiner Anfallsfreiheit geführt haben (Kwan et al. 2010). Bei der operativen Therapie werden resektive Verfahren, deren Ziel die Entfernung der „epileptogenen Zone“ ist, von nicht-resektiven Verfahren (z. B. Kallosotomie) unterschieden. Darüber hinaus stehen Stimulationsverfahren wie die Vagus-Nerv-Stimulation oder die tiefe Hirnstimulation zur Verfügung, die allerdings in der Regel nicht zu Anfallsfreiheit führen.

1.2 SUDEP

1.2.1 Einführung

SUDEP („Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients“), der plötzliche, unerwartete Epilepsietod, stellt die wichtigste zum Tod führende Komplikation unter Patienten mit Epilepsie dar und ist die häufigste epilepsiebezogene Todesursache bei Patienten mit chronischer, therapierefraktärer Epilepsie. In den USA stellt SUDEP nach dem

Schlaganfall die führende neurologische Ursache für den Verlust potenzieller Lebensjahre dar (Thurman et al. 2014). Abhängig von der untersuchten Studienpopulation variiert die Inzidenz zwischen 0,09 pro 1000 Patientenjahre unter neu diagnostizierten Patienten und 9,0 pro 1000 Patientenjahre unter Patienten mit therapierefraktärem Verlauf. Es konnte nachgewiesen werden, dass der SUDEP in den meisten Fällen nach einem unmittelbar vorangegangenen bilateral tonisch-klonischen Anfall (BTKA) auftritt (Tomson et al. 2008). Per definitionem handelt es sich bei SUDEP um den plötzlichen Tod eines Epilepsiepatienten, dem kein Trauma, Ertrinken, Status epilepticus, Fieberkrampf oder andere bekannte Auslöser zugeschrieben werden können. Terminologisch ist folgende Einteilung getroffen worden: "Definitiver SUDEP" liegt dann vor, wenn die oben genannten klinischen Kriterien (plötzlicher Tod, keine identifizierbaren Ursachen) erfüllt sind und auch durch eine Autopsie keine andere Todesursache festgestellt werden konnte. Von einem "wahrscheinlichen SUDEP" spricht man dann, wenn zwar alle klinischen Kriterien zutreffen, aber kein Autopsie-Befund vorliegt. Wenn nur unvollständige klinische Informationen vorliegen und alternative Todesursachen nicht ausgeschlossen werden können, liegt ein "möglicher SUDEP" vor. Für Patienten mit potenziell tödlichen Komorbiditäten, die weiterhin als Todesursache in Frage kommen, obwohl alle SUDEP-Kriterien erfüllt sind, wurde die Kategorie des „SUDEP plus“ eingeführt (Nashef et al. 2012). Von einem „beinahe-SUDEP“ spricht man dann, wenn der Herz-Kreislauf-Stillstand durch Wiederbelebensmaßnahmen noch (für mindestens eine Stunde) reversibel war.

1.2.2 Epidemiologie

Im Allgemeinen wird die SUDEP-Inzidenz bis heute unter Ärzten und Laien weitgehend unterschätzt. Eine Ursache dieser Beobachtung sind die bislang aus verschiedenen Gründen unpräzisen Daten zur Inzidenz. SUDEP wird häufig mangels eines Bewusstseins über sein Vorkommen nicht als Todesursache in Erwägung gezogen - so gibt es beispielsweise keine eigene Codierung nach ICD-10. Ein eigener Code ist für SUDEP in der ICD-11, die ab dem Jahr 2022 weltweit gelten soll, inzwischen jedoch vorgesehen (MH15 „Sudden unexpected death in epilepsy“; <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>, aufgerufen am 12.04.2019). In einer populationsbasierten, schwedischen Studie wurden unter allen Patienten, die in den Jahren 1998-2005 die Diagnose einer Epilepsie erhalten hatten, sämtliche Todesfälle innerhalb des Jahres 2008 genau untersucht: Hierbei stellte sich heraus, dass es sich bei

5,2% (n=99) der Todesursachen per definitionem um einen SUDEP handelte. Jedoch wurde Epilepsie als mögliche Todesursache nur in 62 dieser 99 Fälle (63%) auf dem Leichenschein erwähnt (Sveinsson et al. 2017). Zudem fand man heraus, dass - entgegen der damaligen Vorstellungen – die Inzidenz mit zunehmendem Alter anstieg. Zuvor war davon ausgegangen worden, dass der Altersgipfel für das Auftreten von SUDEP in der Gruppe der 20-45-jährigen liegt (Thurman et al. 2014). Für die gesamte Studienpopulation wurde die SUDEP-Inzidenz mit 1,2 pro 1000 Patientenjahre angegeben (Sveinsson et al. 2017). Dies stimmt überein mit früheren Daten zur Inzidenz, die 0,09-2,65 pro 1000 Patientenjahre unter neu-diagnostizierten Epilepsiepatienten beträgt, während sie unter Patienten in spezialisierten Epilepsiezentren bereits bei 1,2-5,9 liegt. Bei therapierefraktären Patienten, für die ein epilepsiechirurgischer Eingriff oder ein Stimulationsverfahren in Frage kommen, geht man gar von einer Inzidenz von 6,0-9,3 pro 1000 Patientenjahre aus (Tomson et al. 2008). Folglich stirbt nach dieser Statistik von 2000 Epilepsiechirurgie-Kandidaten jeden Monat mindestens einer an SUDEP. Bei Diagnosestellung in der frühen Kindheit und vorausgesetzt, dass es zu keiner vollständigen Remission der Epilepsie kommt, liegt das kumulative Lebenszeit-SUDEP-Risiko bis zum Alter von 70 Jahren bei etwa 8% (Thurman et al. 2014). Zuletzt fanden sich allerdings Hinweise auf eine insgesamt sinkende SUDEP-Inzidenz (Schulz et al. 2018, Tomson et al. 2018, Ryvlin et al. 2018).

1.2.3 Risikofaktoren

SUDEP stellt – analog zu epileptischen Anfällen – ein probabilistisches Ereignis dar, für das es bislang keine genaue Methode zur Einschätzung des individuellen Risikos, geschweige denn der Vorhersage gibt (Devinsky et al. 2016).

Bilateral tonisch-klonische Anfälle gelten als der wichtigste Risikofaktor für SUDEP. Die Höhe der Anfallsfrequenz, insbesondere von BTKA, korreliert dabei in hohem Maße mit dem SUDEP-Risiko: OR = 5,07 für 1-2 BTKA pro Jahr, OR = 15,46 für > 2 BTKA pro Jahr (Hesdorffer et al. 2011b). Für Patienten mit ≥ 3 BTKA pro Jahr gilt damit ein absolutes SUDEP-Risiko von 18/1000 Patientenjahren (Harden et al. 2017). Verhaltensweisen, die mit einer Verschlechterung der Anfallskontrolle einhergehen, wie mangelnde Therapieadhärenz, Schlafmangel, Stress oder Alkoholmissbrauch, erhöhen folglich auch das SUDEP-Risiko (Devinsky et al. 2016). Es ist hinreichend untersucht, dass nicht ausreichende antikonvulsive Therapie bei therapierefraktären Verläufen zu einem erhöhten SUDEP-Risiko führt. Analog dazu gilt fehlende Anfallsfreiheit (in den

zurückliegenden 1-5 Jahren) – unabhängig von der Art der Anfälle – als eigenständiger Risikofaktor (Harden et al. 2017). Antikonvulsive Polytherapie, häufiges Wechseln des Präparats, rascher Entzug einer Substanz und der Gebrauch bestimmter Antikonvulsiva (z. B. Lamotrigin) galten einst als risikofördernd, konnten aber in den Folgejahren nicht als unabhängige Risikofaktoren bestätigt werden. Bei der Polytherapie handelt es sich sehr wahrscheinlich um einen Surrogatparameter, der die Therapierefraktärität der Epilepsie widerspiegelt (Hesdorffer et al. 2012, Ryvlin et al. 2011). Die meisten SUDEP-Fälle, die mit Video-EEG in Epilepsie-Monitoring-Units aufgezeichnet wurden, folgten auf einen unmittelbar zuvor aufgetretenen Anfall (Ryvlin et al. 2013). Es konnten jedoch auch schon SUDEP-Fälle beobachtet werden, die ohne elektroklinischen Hinweis auf einen vorangegangenen Anfall abliefen (Lhatoo et al. 2016). Bei SUDEP handelt es sich demnach um ein heterogenes Phänomen, dem ein Anfallsgeschehen zumindest im größten Teil der Fälle als Auslöser vorangeht. Gezeigt werden konnte, dass die Dauer und Schwere der Epilepsie einen Einfluss auf das individuelle Risiko haben. So gelten ein früher Beginn der Epilepsie (Alter < 16 Jahre; OR 1,72) und eine Dauer der Erkrankung > 15 Jahre (OR 1,95) als hinweisend auf ein erhöhtes SUDEP-Risiko (Hesdorffer et al. 2011b).

Lange Zeit ging man davon aus, dass SUDEP deutlich häufiger bei Erwachsenen als bei Kindern auftritt. Eine Metaanalyse ergab lediglich eine Inzidenz von 0,22/1000 Patientenjahren unter Kindern mit Epilepsie (Harden et al. 2017). Dieser These widersprechen jüngere, populationsbasierte Inzidenzstudien, die eine ähnliche Häufigkeit für Kinder und Erwachsene (Sveinsson et al. 2017, Keller et al. 2018) mit 1,1-1,2/1000 Patientjahren feststellten. Insbesondere Kinder mit sogenannten epileptischen Enzephalopathien, hervorgerufen durch Mutationen an spannungsgesteuerten Natrium-Kanälen (engl. „SCN“) besitzen ein erhöhtes Risiko. Für das Dravet-Syndrom (SCN1A-Mutation), die häufigste dieser angeborenen Erkrankungen, gilt eine SUDEP-Inzidenz von 9,32 auf 1000 Patientjahre (Cooper et al. 2016). Der Nachweis einer strukturellen Ursache (Hirnläsion) und Auffälligkeiten in der neurologischen Untersuchung erhöhen bei Kindern das Risiko (Berg et al. 2013). In einer prospektiven Studie zur Mortalität bei Epilepsie traten unter den Kindern mit generalisierter Epilepsie bis zum 14. Lebensjahr keine SUDEP-Fälle auf (Sillanpaa and Shinnar 2010). Später wurden allerdings drei SUDEP-Fälle unter Kindern mit einer sogenannten Rolando-Epilepsie (bisher als „benigne“ bezeichnete Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes im EEG) berichtet (Doumlele et al. 2017). Männer sind etwas

häufiger betroffen als Frauen, bei denen jedoch psychiatrische Komorbiditäten das Risiko deutlich zu erhöhen scheinen (Sveinsson et al. 2017). Nächtliche, schlafgebundene Anfälle stellen möglicherweise ebenfalls einen Risikofaktor dar. Anlass zu dieser Annahme gab eine Studie mit n=154 SUDEP-Fällen, von denen sich 58% im Schlaf ereigneten (Lamberts et al. 2012). In 86% der Fälle geschah dies unbeobachtet. Diese Beobachtungen konnten von einer ebenfalls retrospektiven Fall-Kontroll-Studie gestützt werden, in der SUDEP-Fälle häufiger (und mit höherer Frequenz) unter nächtlichen, konvulsiven Anfällen litten als die Kontrollgruppe (77% vs. 33%)(van der Lende et al. 2018). Im Rahmen einer Metaanalyse wurde festgestellt, dass die Verstorbenen in fast drei Vierteln (73,3 %) der eingeschlossenen SUDEP-Fälle (n=253) in Bauchlage vorgefunden werden, so dass es sich bei der postiktalen Lagerung auf dem Bauch (engl. „prone position“) sehr wahrscheinlich ebenfalls um einen Risikofaktor handelt (Liebenthal et al. 2015). Ob das Schlafen in Bauchlage jedoch das SUDEP-Risiko erhöht, kann aufgrund häufiger Lagewechsel während konvulsiver Anfälle zumindest in Zweifel gezogen werden (Shmuely et al. 2016). Wenn SUDEP im Schlaf auftritt, passiert dies jedoch deutlich häufiger unbeobachtet als am Tage, so dass Erste-Hilfe-Maßnahmen bzw. eine notfallmäßige Versorgung häufig ausbleiben (Lamberts et al. 2012). Diese Annahmen konnten bestätigt werden durch eine große, populationsbasierte SUDEP-Kohorte mit n=329 Fällen (63% männlich), die fast alle zu Hause (91%) und meist nachts (58%) starben. In 83% der Fälle geschah dies unbeobachtet, 65% wurden im Bett vorgefunden. In 70% (der Fälle, in denen die Lagerung dokumentiert wurde) fand man die Patienten in Bauchlage vor (Sveinsson et al. 2018).

Mehrere Fall-Kontroll-Studien zu MRT-volumetrischen Auffälligkeiten konnten bei SUDEP-Patienten ein vergrößertes Volumen der rechten, anterioren, mesialen Temporalregion sowie ein verringertes Volumen des Pulvinar finden (Wandschneider et al. 2015). Eine Atrophie des dorsalen Mesencephalons (Mueller et al. 2014) oder ein Volumenverlust im Nucleus raphe bzw. der Medulla oblongata korrelierten mit der verbleibenden Zeit bis zum Tod durch SUDEP (Mueller et al. 2018).

1.2.4 Pathophysiologie

Der genaue Pathomechanismus des SUDEP ist bislang nicht bekannt. Ursache hierfür ist vor allem die geringe Anzahl der im Video-EEG-Monitoring aufgezeichneten Fälle sowie die Tatsache, dass häufig die wichtigen Messungen von Atmung und Blutdruck

nicht standardmäßig durchgeführt werden. Darüber hinaus handelt es sich beim SUDEP nach heutigem Kenntnis um ein heterogenes Phänomen, das nicht zwangsläufig durch einen vorangegangenen Anfall bedingt ist. Nach derzeitigem Kenntnisstand kommt es zu kardiorespiratorischem Versagen, das möglicherweise infolge einer Dysregulation des vegetativen Nervensystems, mit pathologischer Koaktivierung von Sympathikus und Parasympathikus auftritt (Devinsky et al. 2016). Die bislang wichtigste Informationsquelle bietet die MORTEMUS-Studie, in der SUDEP-Fälle im stationären Video-EEG-Monitoring berichtet wurden. Bei diesen kam es ausnahmslos nach einem BTKA zu vorübergehender Tachypnoe und Tachykardie, ehe es innerhalb von drei Minuten postiktal zum endgültigen oder vorübergehenden Versagen der kardiorespiratorischen Funktionen kam. Ein Teil der Patienten erholte sich vorübergehend hiervon, ehe auch bei diesen innerhalb von elf Minuten postiktal eine Apnoe und darauffolgend terminale Asystolie eintraten (Ryvlin et al. 2013).

1.2.4.1 Genetik

Bislang konnten keine genetischen Varianten identifiziert werden, die eindeutig mit einem erhöhten SUDEP-Risiko einhergehen. Es liegt jedoch nahe, dass Gene, die die Schwere einer Epilepsie (Frequenz und Dauer der Anfälle) beeinflussen und beispielsweise postiktal an der Wiederherstellung des Bewusstseins (Arousal) und vegetativer Funktionen beteiligt sind, das Risiko erhöhen können und möglicherweise zum Mechanismus von SUDEP beitragen (Devinsky et al. 2016). Für genetische Erkrankungen, die epileptische Enzephalopathien und therapierefraktäre Epilepsien verursachen (beispielsweise das Dravet-Syndrom bei SCNA1-Mutation), ist ein erhöhtes SUDEP-Risiko bereits bekannt (Cooper et al. 2016). Darüber hinaus konnte für Patienten mit genetischen Epilepsien infolge von Mutationen im GATOR1-Komplex (DEPDC5, NPRL2, NPRL3) ein hohes SUDEP-Risiko dokumentiert werden (Baldassari et al. 2019). Patienten mit sogenannten Channelopathien, bei denen Mutationen in Genen für kardiale Ionenkanäle vorliegen, könnte eine erhöhte Anfälligkeit für anfallsinduzierte Arrhythmien bestehen. Die gleichen, fehlerhaften Gene werden auch im Hirn exprimiert, wo sie möglicherweise zu einem gestörten postiktalen Arousal führen (Anderson et al. 2014).

1.2.4.2 Respiratorische Faktoren

Anhand der berichteten SUDEP-Fälle aus Video-EEG-Monitoring-Units ist dokumentiert, dass es bei betroffenen Patienten postiktal regelhaft zum Versagen der Atmung kommt, ehe Herzversagen und damit der Tod eintreten. Ursächlich hierfür wird eine zentrale Hypoventilation (Apnoe) gesehen, seltener obstruktive oder gemischte Apnoe.

Bei allen 52 SUDEP-Fällen, die im Rahmen einer Studie einer Autopsie unterzogen wurden, konnte ein Lungenödem nachgewiesen werden. Zusätzlich hatten 42% dieser Patienten Myokardfibrosierungen und bei 21% wurde eine Myokardhypertrophie festgestellt (Codrea Tigarán et al. 2005). In einem Tierversuch kam es bei Schafen, in denen man prolongierte Anfälle induziert hatte, ausnahmslos zu zentraler Apnoe mit konsekutiver Hypoventilation (Johnston et al. 1997), an der die Tiere verstarben.

Postiktale Hypoxämie ist ein häufiges Phänomen, das im Rahmen einer retrospektiven Studie an Patienten im VEM in 86% der BTKA (92 von 107) auftrat und in 40% ein beträchtliches Ausmaß ($SpO_2 < 70\%$) erreichte. Durch frühzeitige Sauerstoffgabe konnte diesem jedoch effektiv vorgebeugt werden, so dass der Anteil der Anfälle mit $SpO_2 < 70\%$ auf 21% fiel (Rheims et al. 2019). Andere Autoren hatten zuvor bereits eine Korrelation zwischen dem Auftreten anfallsbezogener Hypoxämie und zunehmender Anfallsdauer, Beteiligung des Temporallappens und Anfallsausbreitung zur kontralateralen Hemisphäre festgestellt (Surges and Sander 2012). Während die iktale Apnoe als meist gutartige Folge der Ausbreitung fokaler Anfälle in Hirnregionen, die die Atmung kontrollieren, interpretiert wird (Dlouhy et al. 2015), handelt es sich bei postiktaler Apnoe möglicherweise um einen SUDEP-Biomarker. So konnte in einer Studie ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten postkonvulsiver Apnoe, Asystolie und einzelnen Fällen von Beinahe-SUDEP aufgezeigt werden (Vilella et al. 2019). In dieser Studie traten bei 35,4% (n=23) der Patienten mit therapierefraktärer fokaler Epilepsie (FE) iktale zentrale Apnoe (IZA) während fokal zu bilateral tonisch-klonischer Anfälle auf, wohingegen dieses Phänomen bei Patienten mit generalisierter Epilepsie (GE) nicht nachweisbar war. Bei 22,1% aller Patienten (FE+GE) konnte jedoch unabhängig vom Auftreten von IZA eine postkonvulsive, zentrale Apnoe (PZA) aufgezeichnet werden, die bei zwei Patienten zusammen mit einer Asystolie zum Beinahe-SUDEP führte. Andere Autoren schlugen als weiteren Biomarker postkonvulsive Laryngospasmen vor, die im Tierversuch zu obstruktiver Apnoe führten (Stewart et al. 2017), von Vilella et al. jedoch nach keinem der insgesamt 148

untersuchten konvulsiven Anfälle aufgezeichnet werden konnten.

Der Neurotransmitter Serotonin spielt eine entscheidende Rolle bei der Steuerung des Wachheitszustandes und bei der Inhibition von REM-Schlaf. Außerdem vermittelt Serotonin eine Steigerung des Atemantriebs bei Hyperkapnie (Bozorgi and Lhatoo 2013). Es wird daher im Zusammenhang mit SUDEP die Rolle serotonerger Neurone diskutiert, die an der Steuerung von Atmung und Erregung beteiligt sind und bei deren Ausfall es zu einer gestörten Atemregulation kommt. In einem Tierversuch wurden in zwei Gruppen von Knockout-Mäusen audiogene Anfälle induziert, in denen aufgrund einer Genmutation ein bestimmter cerebraler Serotonin-Rezeptor vermindert exprimiert wurde. Die mit einem SSRI behandelten Mäuse starben deutlich seltener an respiratorischem Versagen als die unbehandelten Mäuse in der Kontrollgruppe (Faingold et al. 2011), so dass durch die Gabe von SSRI auch bei Menschen möglicherweise ein präventiver Effekt bezüglich eines SUDEP erreicht werden kann. Passend hierzu konnten bei einer neuropathologischen Untersuchung der ventrolateralen Medulla oblongata bei 14 an SUDEP verstorbenen Patienten, verglichen mit 26 Kontrollen (6 Epilepsiepatienten, 7 Patienten mit Dravet-Syndrom und 13 Kontrollen ohne Epilepsie), signifikante Veränderungen, u. a. im serotonergen System des Hirnstamms festgestellt werden. Explizit waren u. a. die Serotonin-Transporter in den Raphe-Kernen und die Tryptophan-Hydroxylase in der ventrolateralen Medulla vermindert, so dass die Autoren hierin einen Risikofaktor für eine anfallsbezogene, gestörte respiratorische Homöostase bei an SUDEP verstorbenen Patienten vermuteten (Patodia et al. 2018).

1.2.4.3 PGES – Postiktale, generalisierte EEG-Suppression

Während viele Patienten sich von konvulsiven Anfällen binnen weniger Minuten erholen, verharren einige in einer Art Regungslosigkeit, die einem stuporösen Zustand ähnelt.

Ein in diesem Zusammenhang beobachtetes elektrophysiologisches Phänomen ist die postiktale, generalisierte EEG-Suppression (PGES), die mit einem „Herunterfahren“ der Hirnaktivität umschrieben werden kann (McLean and Wimalaratna 2007). PGES kann wenige Sekunden bis zu mehreren Minuten dauern. Teilweise sind nach Stunden noch Auffälligkeiten im EEG sichtbar. Bei bis zu 71% der erwachsenen Epilepsie-Patienten sind nach BTKA solche abgeschwächten, hypersynchronen Entladungen nachweisbar (Lhatoo et al. 2010, Vilella et al. 2019). In einigen Fällen von SUDEP oder Beinahe-

SUDEP ist ein möglicher Zusammenhang mit verlängerter PGES berichtet worden (Bateman et al. 2010). Eine Fall-Kontroll-Studie zeigte, dass das Vorliegen prolongierter PGES, länger als 50 Sekunden, das adjustierte Odds Ratio für SUDEP um 5,22 erhöht (95% KI, 1,26-21,58; $p < 0,05$) (Lhatoo et al. 2010). In einer weiteren Untersuchung fand man heraus, dass prolongierte PGES mit einer verringerten HRV korreliert (Poh et al. 2012). Darüber hinaus ließ sich feststellen, dass Patienten mit verlängerter PGES signifikant häufiger in der oben beschriebenen postiktalen Regungslosigkeit verharren und Erste-Hilfe-Maßnahmen, wie Absaugung, Sauerstoffgabe, Umlagern oder Prüfung der Vitalzeichen, benötigen. Dies sind per se Anzeichen für einen tieferen Bewusstseinsverlust und postiktal gestörtes Arousal, denen physiologisch möglicherweise ein aktiv-inhibitorischer, neuronaler Mechanismus zu Grunde liegt, der zum Ende des Anfalls führt und gleichzeitig zu einer Hemmung autonomer Zentren im Hirnstamm beiträgt (Bozorgi and Lhatoo 2013). Dem gegenüber konnten in einem retrospektiven Vergleich keine signifikanten Unterschiede in Auftreten und Dauer von PGES zwischen SUDEP-Todesfällen und lebenden Kontrollen nachgewiesen werden (Surges et al. 2011). Eine jüngere, vergleichbare Fall-Kontroll-Studie kam gar zu dem Ergebnis, dass bei den $n=17$ untersuchten SUDEP-Fällen tendenziell seltener PGES auftrat als in der Kontrollgruppe (32% vs. 47%) und signifikant kürzer andauerte (24 s vs. 49s; $p=0,0002$) (Kang et al. 2017).

PGES konnte folglich bislang nicht als unabhängiger SUDEP-Biomarker validiert werden, sondern allenfalls als Biomarker einer therapierefraktären Epilepsie. Die widersprüchlichen Studienergebnisse lassen allerdings auf methodische Schwächen (retrospektives Design, kleine Stichproben) schließen und sind ebenso durch Schwierigkeiten bei der einheitlichen Beurteilung von PGES durch verschiedene Untersucher zu erklären (Ryvlin et al. 2019).

1.2.4.4 Kardiale Faktoren

Bei Epilepsiepatienten konnten in vivo Veränderungen der Herzaktion festgestellt werden, die als Prädiktoren für einen plötzlichen Herztod gelten. Eine Hypothese ist, dass aufgrund abnormaler Repolarisation des Myokards ventrikuläre Arrhythmien entstehen, die zum Herzversagen führen und damit in ursächlichem Zusammenhang mit SUDEP stehen könnten (Surges et al. 2010c). Bei bis zu einem Drittel der Epilepsiepatienten liegt elektrokardiographisch eine QT-Dispersion und damit eine pathologische kardiale Repolarisation vor (Surges et al. 2010a). Anfallsbezogene

Sinustachykardien und Veränderungen der QT-Zeit sind gut dokumentiert (Moseley et al. 2011). Trotz ihres jungen Durchschnittsalters (38 Jahre) konnte bei 40% der an SUDEP Verstorbenen im Rahmen einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie eine ausgeprägte Myokardfibrose histologisch gesichert werden, die von den Autoren als Hinweis auf frühere myokardiale Ischämien im Rahmen epileptischer Anfälle interpretiert wurde (Codrea Tigaran et al. 2005). Eine weitere prospektive Studie untersuchte Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie, denen ein kardialer Event-Recorder implantiert worden war. Von 18 Patienten konnten EKG-Daten über einen Zeitraum von 15 Monaten (12-19 Monate) gesammelt werden, in dem 1477 Anfälle (durchschnittlich 37 pro Patient) auftraten. Der Event-Recorder konnte bei 42% der Patienten kardiale Arrhythmien oder veränderte kardiale Repolarisationen aufzeichnen, besonders häufig im Kontext bilateral tonisch-klonischer oder tonischer Anfälle. Während dieser Anfälle waren bei 26% der Patienten elektrokardiographisch ischämische Veränderungen (ST-Senkung) nachweisbar (Nei et al. 2012). Bei 3 von 20 Patienten mit therapierefraktärer, fokaler Epilepsie konnten im Rahmen einer prospektiven Studie mithilfe eines Event-Recorders potenziell lebensbedrohliche Asystolien aufgezeichnet werden, die anfallsbezogen innerhalb eines Beobachtungszeitraums von zwei Jahren aufgetreten waren (Rugg-Gunn et al. 2004). Unter Patienten im Video-EEG-Monitoring traten in einer retrospektiven Auswertung iktale Bradykardie und iktale Asystolie mit einer Häufigkeit von 0,5% (n=16) auf. Alle betroffenen Patienten wiesen ein temporales Anfallsmuster auf und konnten durch Implantation eines Herzschrittmachers effektiv vor anfallsassoziierten Komplikationen (z. B. Stürze) geschützt werden (Strzelczyk et al. 2011b). Bei einem 25-jährigen Patienten mit struktureller Epilepsie ohne nennenswerte Begleiterkrankungen, der im Rahmen eines prächirurgischen VEM nach einem Cluster von BTKA an SUDEP verstarb, konnte eine deutlich verkürzte QTc-Zeit festgestellt werden (postiktal zwischen 335 und 358 ms). Zusätzlich fiel in der HRV-Analyse eine stark erhöhte Parasympathikusaktivität in den letzten 30 Minuten vor dem fatalen Ereignis auf. Ein verkürztes QT-Intervall weist auf eine veränderte kardiale Repolarisation hin und gilt als Risikofaktor für den plötzlichen Herztod durch Reentry-Tachykardien. In dem gezeigten Fall kam es unmittelbar nach dem vorangegangenen Anfall vorübergehend zu einer Tachykardie, auf die erst eine Bradykardie und dann eine Apnoe folgten, ehe der Patient trotz unverzüglich eingeleiteter kardiopulmonaler Reanimation mit einer ventrikulären Arrhythmie und konsekutivem Herzversagen verstarb. In den interiktalen

EKG-Ableitungen fielen nachträglich lange Perioden mit supraventrikulärer Tachykardie auf, die jedoch klinisch unauffällig geblieben waren, sodass die Kriterien eines Short-QT-Syndroms als eigene Krankheitsentität (bei unauffälliger Familienanamnese) hier nicht erfüllt waren (Jeppesen et al. 2014). Die MORTEMUS-Studie untersuchte retrospektiv die Inzidenz und die Mechanismen von Herzstillständen in Epilepsie-Monitoring-Units (EMU). Da Fälle von SUDEP in diesem Setting, das eine Fülle von möglichen Informationen über dessen Pathophysiologie anbietet, äußerst selten sind, wurden weltweit Epilepsie-Zentren für die Datenerhebung rekrutiert. Insgesamt stellten 147 Zentren ihre Daten zur Verfügung. Es wurden 29 Herzstillstände berichtet, davon 16 SUDEP-Fälle, 9 beinahe-SUDEP-Fälle und 4 Todesfälle aus anderem Grund. Bei den für 10 SUDEP-Fälle verfügbaren Monitoring-Daten fiel ein bis dahin unbekanntes Muster auf. Auf einen BTKA entwickelten die Patienten zunächst Tachypnoe (18-50 Atemzüge pro Minute) und Tachykardie, ehe es nach etwa drei Minuten zu Apnoe und in deren Folge zu Asystolie und Versterben kam. Ein geringer Teil der Patienten erholte sich hiervon kurzfristig, bis etwa elf Minuten postiktal der Tod eintrat. Herzrhythmusstörungen infolge veränderter kardialer Repolarisation konnten in keinem der Fälle nachgewiesen werden. Vielmehr kam es in der frühen postiktalen Phase eines BTKA, zentral vermittelt, zu einer schwerwiegenden Störung der kardiorespiratorischen Funktion, die entweder unmittelbar oder nach kurzzeitiger Wiederherstellung zum Tod führte.

Die hier gewonnenen Erkenntnisse stützen die These, dass bei einem Teil der Epilepsiepatienten Veränderungen der kardialen Erregungsleitung vorliegen, die mit einem erhöhten Risiko eines plötzlichen Herztodes einhergehen. Langzeit-EKG-Messungen könnten dabei helfen, Hochrisiko-Patienten zu erkennen und präventive Maßnahmen einzuleiten. Ein ursächlicher Zusammenhang von anfallsbezogen auftretenden Herzrhythmusstörungen und SUDEP konnte jedoch bislang nicht nachgewiesen werden.

1.3 Heart Rate Variability (Phyllis K. Stein 1994)

1.3.1 Einführung

Der physiologische Herzrhythmus, vorgegeben durch den Sinusknoten als Taktgeber ist nicht streng gleichmäßig, sondern variiert unter dem Einfluss verschiedener Faktoren, wie körperlicher Belastung sowie physischem und psychischem Stress. Darüber hinaus

kommt es zu periodischen Schwankungen der Intervalle zwischen den einzelnen Herzschlägen im Sinusrhythmus, die durch Atmung, Blutdruck-, Thermoregulation, das Renin-Angiotensin-System, zirkadianen Rhythmen und weiteren, unbekanntem Faktoren bestimmt werden. Diese zugrundeliegenden Rhythmen können durch den Begriff der HRV beschrieben und quantifiziert werden und liefern sensitive und nicht-invasive Informationen über die Steuerung der Herzaktion durch das vegetative Nervensystem. Am offensichtlichsten wird dies am Beispiel der respiratorischen Sinusarrhythmie, die eine periodische Komponente der HRV darstellt (Berntson et al. 1997). Die HRV spiegelt gleichzeitig die Balance von Sympathikus und Parasympathikus (N. vagus) wider und erweist sich damit aus physiologischer Sicht als nützlich (Katona and Jih 1975). Vereinfacht ausgedrückt zeigt eine hohe HRV eine ausgeprägte Parasympathikusaktivität an, während eine geringe HRV für ein Vorherrschen des Sympathikus spricht (Goldberger et al. 2001). Die technische Grundlage zur Bestimmung der HRV bildet klassischerweise die Langzeit-EKG-Ableitung nach Holter (Roberts and Silver 1983).

Bei der Messung der HRV unterscheidet man drei Domänen, die praktisch auf der Analyse der Intervalle zwischen den einzelnen R-Zacken eines Langzeit-EKG beruhen:

- Zeitbereich (z. B. SDNN, RMSSD)
- Frequenzbereich (z. B. HF, LF)
- nichtlinearer Bereich (Poincaré-Plots)

1.3.2 Zeitbereich-Analyse (engl. „time domain“)

Bei den Zeitbereich-Parametern handelt es sich um einfache, statistische Maße, mit denen sich die „Höhe“ der HRV für einen bestimmten EKG-Abschnitts quantifizieren lässt.

Man unterscheidet hierbei erneut zwischen Parametern, basierend auf den Zeitintervallen zwischen einzelnen Herzschlägen (im Folgenden unter a), und solchen, die durch Vergleich aufeinander folgender Herzaktionen ermittelt werden (b).

a)

- **SDNN** – Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle (Angabe in ms)
- **SDANN** – Standardabweichung des Mittelwerts der 5-Minuten-Intervalle, gemittelt über 24 Stunden (ms)
- **SDNNIDX** – Mittelwert der Standardabweichungen der 5-Minuten-Intervalle (ms)

- Allen diesen Messgrößen ist gemein, dass sie sowohl durch kurzfristig wirksame Mechanismen (z. B. Atmung) als auch durch langfristig wirksame (z. B. zirkadianer Rhythmus) beeinflusst werden.

b)

- **pNN50** – prozentualer Anteil aufeinanderfolgender Herzaktionen, die > 50 ms differieren (%)
- **RMSSD** („root mean square successive differences“) – Quadratwurzel aus der gemittelten Summe der quadrierten Differenzen aller aufeinanderfolgenden RR-Intervalle
- Diese Parameter gelten als nahezu unabhängig von langwirksamen Einflüssen und stellen somit insbesondere die parasympathische Innervation dar.

1.3.3 Frequenzbereich-Analyse (engl. „frequency domain“)

Die HRV-Analyse im Frequenzbereich stellt sich mathematisch komplexer dar, liefert jedoch genauere Informationen zu den unterschiedlichen Frequenzen, die den periodischen Oszillationen der Herzfrequenz zu Grunde liegen. Aus der Summe dieser Frequenzen resultiert die Gesamtvarianz der Herzfrequenz. Die Varianz (engl. „power“) wird in s^2 angegeben. Jeder einzelne Frequenzbereich kann schließlich mittels einer Fourier-Analyse anteilig in einem Spektrum aus allen Frequenzen dargestellt werden.

Dieses Spektrum wird in vier Frequenzbereiche unterteilt:

- **HF** („high frequency power“) – ist parasympathisch vermittelt und spiegelt hauptsächlich den Einfluss der Atmung wider: 0,15-0,4 Hz.
- **LF** („low frequency power“) – wird sowohl durch sympathische als parasympathische Aktivität moduliert und repräsentiert hauptsächlich den oszillatorischen Rhythmus des Barorezeptor-Systems: 0,04-0,15 Hz.
- **VLF** („very low frequency“, 0,0033-0,04 Hz) und **ULF** („ultra low“, $1,15 \times 10^{-5}$ -0,0033 Hz) repräsentieren thermoregulatorische, peripher-vasomotorische und Einflüsse durch das RAAS. VLF kann bereits aus einem 15-minütigen EKG-Abschnitt bestimmt werden, während ULF eine vollständige 24-Stunden-Aufzeichnung benötigt und damit auch zirkadiane Rhythmen einschließt.

In der Summe ergeben HF, LF, VLF und ULF die totale Varianz TP (engl. „total power“).

Zeit- und Frequenzbereich sind abhängig voneinander, sodass man jedem Parameter korrelierende Parameter aus dem jeweils anderen Bereich zuordnen kann: HF korreliert mit r-MSSD und pNN50; LF und VLF korrelieren mit SDNNIX; ULF korreliert mit SDNN und SDANN. Dabei sollte TP dem Quadrat aus SDNN entsprechen, da beide die totale Varianz darstellen.

Es konnte gezeigt werden, dass die HRV-Parameter innerhalb eines Individuums mindestens über einen Zeitraum von 3-65 Tagen stabil und unabhängig vom Placebo-Effekt sind. Damit handelt es sich bei der HRV um eine verlässliche und gut geeignete Größe zur Ermittlung autonomer Einflüsse auf die Herzaktion.

1.3.4 Klinische Relevanz

Dysfunktionen der autonomen Steuerung der Herzaktion erhöhen bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und chronischer Herzinsuffizienz die Auftretenswahrscheinlichkeit ventrikulärer Arrhythmien und damit das Risiko eines plötzlichen Herztodes. Ein erhöhtes Risiko besteht insbesondere dann, wenn eine sympathische Überaktivierung bei gleichzeitiger parasympathischer Deaktivierung vorliegt. Bezogen auf die HRV liegt eine solche Situation dann vor, wenn niedrige Werte für die einzelnen Parameter gemessen werden, d. h. es liegt eine verringerte HRV vor. So konnte sich eine SDNN < 50 ms als unabhängiger, prognostischer Faktor für das Überleben bei Patienten nach Myokardinfarkt etablieren (Kleiger et al. 1987). Auch für die ältere Bevölkerung ohne bekannte Herzerkrankung hat die HRV einen prädiktiven Wert hinsichtlich der Gesamtmortalität (Tsuji et al. 1994). Für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz konnte eine deutliche HRV-Verringerung im Vergleich zur Normalbevölkerung nachgewiesen werden (Casolo et al. 1989). Dies gilt auch für Patienten mit alkoholischer und diabetischer Kardiomyopathie. Die HRV bietet also nicht nur einen sensitiven, nicht-invasiven Einblick in die Steuerung des Herzens durch das vegetative Nervensystem, sondern eignet sich auch zur Risikostratifikation für ventrikuläre Arrhythmien und den plötzlichen Herztod.

1.3.5 HRV und Epilepsie

Epilepsie führt in Abhängigkeit von Erkrankungsdauer und -schwere zu einer Verminderung der HRV. Dies konnte in einem hohen Ausmaß für Patienten mit Temporallappenepilepsie (TLE) schon früh gezeigt werden, gilt aber auch für generalisierte Epilepsien (Tomson et al. 1998). Hierzu tragen vermutlich neuronale Umbauprozesse in vegetativen Zentren des Hirnstamms bei, die sich bei fortwährender Krankheitsaktivität etablieren (Patodia et al. 2018). Für Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie konnte gezeigt werden, dass es bei Hyperventilation zu einer überschießenden Sympathikusaktivierung kommt (Assenza et al. 2015). Ein therapierefraktärer Verlauf der TLE und das Vorliegen einer Hippocampusklerose

gehen ebenfalls mit einer verstärkten autonomen Dysregulation einher (Ansakorpi et al. 2004, Ansakorpi et al. 2002). Die zu verschiedenen Zeitpunkten gemessene HRV kann dabei in Abhängigkeit vom Verlauf der Epilepsie schwanken (Toichi et al. 1998) oder aber auch mit der Zeit stetig weiter abnehmen (Suorsa et al. 2011). Entgegen einer früheren Vorstellung, dass verringerte HRV-Parameter maßgeblich durch die Einnahme bestimmter Antikonvulsiva hervorgerufen werden, konnte eine Studie dieses Phänomen auch an medikamenten-naiven Patienten zu Beginn der Erkrankung zeigen (Mativo et al. 2010). Diese Beobachtung konnte durch eine ähnliche Studie, ebenfalls an Patienten mit generalisierter Epilepsie, jedoch nicht bestätigt werden (Kilinc et al. 2016). Für Patienten mit Dravet-Syndrom (SCN1A-Mutation) konnte ebenfalls sowohl inter- als auch postiktal eine verringerte HRV nachgewiesen werden (Ergul et al. 2013). In einer Studie wurden die EKG-Messungen von Patienten mit pharmakoresistenter Temporallappenepilepsie aus dem Video-EEG-Monitoring retrospektiv ausgewertet. Eingeschlossen wurden die Daten von 25 Patienten, die während ihres Aufenthalts sowohl komplex-fokale Anfälle als auch fokal zu bilateral tonisch-klonische Anfälle hatten. Anhand eines Vergleichs der KFA mit den BTKA ergaben sich Hinweise, dass BTKA zu einer signifikant stärker ausgeprägten Dysfunktion des autonomen Nervensystems führen (Surges et al. 2010b). BTKA führten zu einer höheren iktalen Herzfrequenz (HR), postiktal persistierender Tachykardie und verringerter Herzfrequenzvariabilität (HRV) im Vergleich zu KFA. Darüber hinaus wurde bei einem Teil der Patienten unmittelbar postiktal eine verkürzte korrigierte QT-Zeit (QTc) gemessen, ebenfalls signifikant häufiger nach BTKA (Surges et al. 2010b). Diese Erkenntnisse konnten in einer nachfolgenden, ähnlich angelegten Studie zum Teil bestätigt werden (Strzelczyk et al. 2011a). Es wurde ein SUDEP-Fall berichtet, in dem nach einem BTKA eine extrem ausgeprägte autonome Dysregulation messbar war, ehe der Tod eintrat (Picard et al. 2017). Hierbei handelte es sich um einen 20-jährigen Patienten mit therapieresistenter, generalisierter Epilepsie, der zur Anfallsdetektion einen Handgelenkssensor (Accelerometrie und Messung der elektrodermalen Aktivität (EDA) trug. Innerhalb weniger Minuten nach dem Anfall kam es zu einem rasanten Anstieg der EDA als Ausdruck einer übersteuerten Sympathikusaktivität und simultan zu terminaler Apnoe (Picard et al. 2017). In einer Meta-Analyse von Studien, die die interiktale HRV bei Epilepsiepatienten untersucht hatten, konnten signifikant verringerte Werte für HF, RMSSD und SDNN im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt werden. Dies galt nicht für LF, für das keine Unterschiede sichtbar wurden.

Bemerkenswerterweise fielen hier keine signifikanten Unterschiede in der HRV zwischen therapierefraktären und gut kontrollierten Epilepsiepatienten auf (Lotufo et al. 2012).

1.4 Fragestellung

Zusammenfassend handelt es sich bei SUDEP um die häufigste epilepsiebezogene Todesursache, für die einige gut validierte Risikofaktoren bekannt sind, hierunter am wichtigsten das Auftreten und die Frequenz bilateral tonisch-klonischer Anfälle. Mangels ausreichender Evidenz weitgehend spekulativ blieb jedoch der zu Grunde liegende pathophysiologische Mechanismus. Darüber hinaus fehlen Biomarker zur Vorhersage des individuellen SUDEP-Risikos.

Ziel dieser Studie ist es, anhand von EKG-Daten vegetative Veränderungen in der postiktalen Phase nach BTKA zu messen, die das Risiko eines plötzlichen Todes erhöhen können. Der Nachweis einer ausgeprägten vegetativen Dysregulation könnte in Zukunft sowohl der Identifikation von Patienten mit einem hohen SUDEP-Risiko dienen als auch Hinweise auf die Entstehung von SUDEP geben. Denkbare Mechanismen sind beispielsweise Herzrhythmusstörungen infolge einer gestörten kardialen Repolarisation oder zentral vermittelte Störungen der Atmung. Als Maß einer solchen vegetativen Dysregulation eignet sich insbesondere die HRV, die in der Vergangenheit bereits als Biomarker für das Risiko eines plötzlichen Herztodes identifiziert werden konnte. Frühere Studien konnten bereits anfallsbezogene Veränderungen der HRV andeuten. Um die entscheidende Bedeutung von BTKA in der Entstehung von SUDEP zu verdeutlichen, wurde ein Vergleich mit komplex-fokalen Anfällen (motorische oder nichtmotorische epileptische Anfälle fokalen Ursprungs mit Einschränkung des Erlebens) herangezogen. Als geeignete Studienpopulation zur Durchführung einer retrospektiven klinischen Studie boten sich die stationären Patienten aus dem Video-EEG-Monitoring eines tertiären Epilepsiezentrums an, da für diese Gruppe einerseits ein erhöhtes SUDEP-Risiko bekannt war und andererseits die erforderlichen Monitoring-Daten vorlagen.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Am Epilepsiezentrum Hessen in Marburg wurden retrospektiv alle Patienten aus dem Video-EEG-Monitoring ausgewertet, bei denen zwischen Dezember 2006 und November 2015 sowohl bilateral tonisch-klonische als auch komplex-fokale Anfälle aufgezeichnet worden waren.

Weitere Selektionskriterien waren die Diagnose einer fokalen Epilepsie und das vollständige Vorliegen einer kontinuierlichen 1-Kanal-EKG-Ableitung (modifizierte Ableitung I, bestehend aus zwei infraklavikulären Elektroden). Die Anfälle wurden jeweils 10 Minuten vor Beginn des Anfallsmusters im EEG bis 30 Minuten nach EEG-Anfallsende untersucht.

Ziel dieser Analyse war es, anhand von EKG-Daten vegetative Veränderungen in der postiktalen Phase nach epileptischen Anfällen nachzuweisen.

Ein positives Votum der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vom 24.09.2009 mit Aktenzeichen 109/09 sowie Amendments vom 04.07.2013 und 01.12.2014 liegen vor. Die Studie wurde durch keinerlei Zuwendungen von Firmen oder Privatpersonen gefördert.

2.2 Video-EEG-Monitoring

Das „Video-EEG-Monitoring“ (VEM), bei dem Patienten eine Langzeit-Elektroenzephalographie (zusätzlich mit kontinuierlicher 1-Kanal-EKG-Ableitung) erhalten und simultan mit einer Videokamera aufgezeichnet werden, stellt ein wichtiges Werkzeug zur Diagnose paroxysmaler Störungen und insbesondere der Epilepsien dar. Im Gegensatz zum üblichen Ansatz einer stationären Krankenhausbehandlung, bei der ein Patient vor den Symptomen einer Erkrankung geschützt werden soll, werden im Rahmen des VEM die typischen Episoden einer anfallsartigen Störung gezielt aufgezeichnet. Die Wahrscheinlichkeit für die Aufzeichnung von Anfällen kann durch Schlafentzug, Hyperventilation, Fotostimulation und den Entzug der antikonvulsiven Medikation erhöht werden.

Bei Patienten mit unklarer Diagnose oder möglichen zusätzlichen paroxysmalen Störungen neben einer Epilepsie eignet sich das VEM zur differentialdiagnostischen Abklärung. Hierbei können, zusätzlich zu den standardmäßigen 10-20-Skalpelektroden

(Klem et al. 1999), auch weitere Sensoren (EOG, EMG, Brustgurt) im Rahmen einer Polysomnographie zur Abklärung schlafbezogener Erkrankungen zum Einsatz kommen.

Zum prächirurgischen VEM kommen Patienten, bei denen eine pharmakoresistente, strukturelle Epilepsie vorliegt. Die Daten aus Video- und EEG-Aufzeichnung werden hierbei zur genauen Lokalisation der epileptogenen Zone eingesetzt. Ziel ist die Eignungsfeststellung und Planung einer epilepsiechirurgischen Resektion oder eines invasiven Stimulationsverfahrens (z. B. Vagus-Nerv-Stimulator).

Das Epilepsiezentrum Hessen am Universitätsklinikum Marburg verfügte während des Erhebungszeitraums über fünf Ableitungsplätze („Betten“), die zum weitaus größten Teil für prächirurgische Video-EEG-Monitorings genutzt wurden. Im Erhebungszeitraum durchliefen 1434 Patienten diese Prozedur.

2.3 Patientenkollektiv

Anhand der kontinuierlich geführten Aufnahmeliste konnten alle Patienten, die zwischen Dezember 2006 und November 2015 zum stationären Video-EEG-Monitoring am Epilepsiezentrum Hessen aufgenommen wurden, selektiert und systematisch auf die aufgezeichneten Anfallstypen untersucht werden.

Einschlusskriterien waren das Vorliegen einer fokalen Epilepsie und sowohl mindestens ein komplex-fokaler Anfall als auch mindestens ein bilateral tonisch-klonischer Anfall während des Video-EEG-Monitorings.

2.4 Datenerhebung

Zunächst wurden mithilfe eines standardisierten Auswertungsbogens ausführliche Informationen über die vorliegende Epilepsie (Epilepsiesyndrom, Ätiologie, antikonvulsive Behandlung, Anfallsfrequenz, Vorerkrankungen) erfasst. Hierfür standen sowohl die digitalen als auch die schriftlich dokumentierten Patientenakten zur Verfügung, so dass der Zugriff auf sämtliche Arztbriefe, ausführliche ärztliche Monitoringberichte, Labordaten, Bildgebung sowie Stationskurven möglich war.

Die Einteilung der Epilepsiesyndrome nahmen wir zur besseren Vergleichbarkeit mit früheren Studien im Wesentlichen nach der ILAE-Klassifikation von 1989 vor (siehe dazu: Kapitel 1.1.1.1).

Die ausgewerteten Anfälle wurden sowohl gemäß der revidierten Terminologie von 2010 (Berg et al. 2010) auch nach der semiologischen Anfallsklassifikation nach Lüders (Lüders et al. 1998) klassifiziert (s. Tab 4).

Tab. 4 Semiologische Anfallsklassifikation

Semiologische Anfallsklassifikation nach Lüders (Luders et al. 1998)	
I.	Aura Somatosensibel / auditorisch / olfaktorisch / visuell / gustatorisch / autonom / psychisch / abdominell
II.	Autonomer Anfall
III.	Dialeptischer Anfall
IV.	Motorischer Anfall
V.	Spezielle Anfallsformen: Atonischer Anfall / hypermotorischer Anfall / negativ myoklonischer Anfall / astatischer Anfall / akinetischer Anfall / aphasischer Anfall

Zur Vereinheitlichung der angegebenen Anfallsfrequenz wurden alle Anfälle innerhalb des letzten Jahres berücksichtigt und in Kategorien eingeteilt:

- mindestens ein Anfall pro Tag/Woche/Monat/sechs Monate/Jahr
- Anfallsfreiheit seit mindestens einem Jahr.

Neben der absoluten Anzahl der Anfälle fand darüber hinaus eine weitere Aufteilung auf die verschiedenen Anfallstypen statt, sofern bei den jeweiligen Patienten mehrere solche bekannt waren.

Ätiologisch wurden die Epilepsien nach Lennox und Lennox (1960) eingeteilt (ergänzt durch die Kategorie „Epilepsien in der Familie“ als Hinweis auf eine kongenitale Störung):

- Kongenitale Störungen
- Epilepsien in der Familie
- Prä- und perinatale Komplikationen
- Postnatale Ursachen
- Infektion des ZNS
- Schweres Schädel-Hirn-Trauma
- Tumor
- Vaskuläre Genese
- Sonstiges

Die EEG-, EKG- und Videodaten wurden zum Teil ebenfalls anhand eines standardisierten Auswertungsbogens manuell aufgezeichnet, während der andere Teil

mithilfe digitaler Software weiterverarbeitet wurde. Für die EEG-Ableitung wurde das international gültige 10-20-System (Klem et al. 1999) verwendet.

Bei ausgewählten Patienten wurden zusätzlich sphenoidale Elektroden angelegt beziehungsweise ein intrakranielles EEG abgeleitet. Für die Auswertung des EKGs wurden die RR- und QT-Intervalle aus fünf aufeinanderfolgenden Herzaktionen aus einer modifizierten Ableitung I (zwei infraklavikuläre Elektroden) gemessen (Strzelczyk et al. 2011a).

2.4.1 Standardisierte Auswertungsbögen

2.4.1.1 Auswertungsbogen 1: Demographische und klinische Daten

Im ersten Abschnitt des Bogens wurden wesentliche demographische Daten zur Person und klinische Basisdaten abgefragt, während in Teil B Angaben zur Epilepsie und sonstigen Krankengeschichte folgten.

Teil A (Anamnese) umfasste folgende Items:

- Patienten-ID (Pseudonymisierung)
- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Alter zum Zeitpunkt des VEM
- Alter bei Erstdiagnose der Epilepsie
- Epilepsiedauer
- 12-Kanal-EKG
- Neurologischer Befund
- Befund des letzten Schädel-MRT
- Status epilepticus in der Vorgeschichte
- Fieberkrämpfe in der Vorgeschichte
- bisheriger epilepsiechirurgischer Eingriff

Teil B umfasste folgende Items:

- Epilepsiediagnose nach der Klassifikation von 1989 (Epilepsy, 1989)
- Ätiologie
- Anfallsfrequenz insgesamt und nach Anfallsform (Berg et al., 2010)
- Derzeitige antikonvulsive Medikation inklusive Dosierung
- Früher eingenommene antikonvulsive Medikation
- Zusätzliche Medikation (mit Angaben zu QT-Verlängerung, Brugada oder anderen kardialen Wirkungen)
- Begleiterkrankungen

2.4.1.2 Auswertungsbogen 2: Stationärer Aufenthalt im VEM und aufgezeichnete Anfälle

Hier wurden einige Informationen zum stationären Aufenthalt im VEM abgefragt, ehe klinische Daten und Messwerte zu den beiden ausgewählten Anfällen folgten.

- Allgemeine Angaben zum VEM:
- Beginn (Startdatum)
- AED-Reduktion
- Dauer des VEM in Stunden
- Sampling rate (Abtastrate der EEG-Aufzeichnung)
- Verwendung invasiver Elektroden
- Baseline-EKG: RR-Abstände und zugehörige QT-Zeiten für jeweils fünf aufeinanderfolgende Herzaktionen zwischen 04:00-05:00 Uhr (=Baseline-Nacht) und 08:00-09:00 Uhr (=Baseline-Tag)

Für die folgende Auswertung der Anfälle wurden jeweils der chronologisch erste komplex-fokale und bilateral tonisch-klonische Anfall ausgewählt (sofern mehr als ein Anfall von beiden Typen vorlag). Konnte dieser erste Anfall, beispielsweise aufgrund technisch bedingter Artefakte, nicht für die Auswertung verwendet werden, erfolgte die Auswahl des chronologisch nächsten Anfalls. War dem ausgewählten Anfall bereits ein Anfall vorangegangen, musste ein ausreichender Zeitabstand vorliegen (BTKA > 5 Stunden, KFA > 1 Stunde).

Beide Anfälle wurden nach den exakt gleichen Kriterien ausgewertet:

- Datum und Uhrzeit
- Klassifikation (Berg et al. 2010)
- Semiologie (Luders et al. 1998)
- Lateralisierung (Hirnhemisphäre des Anfallsbeginns)
- Dauer (mit folgenden Zeitpunkten)
- EEG-Beginn (hh:mm:ss)
- Klinischer Beginn (hh:mm:ss)
- Übergang in BTKA (hh:mm:ss, nur für BTKA)
- EEG-Anfallsende (hh:mm:ss)

Analog zum Baseline-EKG wurden die RR- und QT-Intervalle für fünf aufeinanderfolgende Herzaktionen zu folgenden Zeitpunkten vor, während und nach dem Anfall gemessen:

- PRÄIKTAL 10:00-8:00 min, 6:00-04:00 min, 4:00-2:00 min, 2:00-0:00 min
- IKTAL
 - KFA 0 s, 15 s, 30 s, 45 s, 60 s, 120 s, 180 s (ggf. weiter)
 - BTKA 0 s, 15 s, 30 s, 45 s, 60 s, 75 s, 90 s, 105 s, 120 s

- POSTIKTAL 0:00-1:00 min, 1:00-2:00 min, 2:00-3:00 min, 3:00-4:00 min, 4:00-5:00 min, 9:00-10:00, 14:00-15:00 min, 29:00-30:00 min

Sämtliche auf den Fragebögen erhobene Daten wurden digitalisiert und statistisch mit PASW Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ausgewertet.

2.4.2 EKG-Sequenzen zur HRV-Auswertung

Neben dieser (mithilfe der EEG-Software Polaris von Nihon Kohden, Japan) manuell gemessenen Daten wurden weitere EKG-Sequenzen in Länge von 30 Sekunden bis 10 Minuten ausgeschnitten, in das EDF-Format umgewandelt und ausgewertet.

- Baseline:
 - Nacht (04:00-05:00 Uhr): 2 min, 10 min
 - Tag (08:00-09:00 Uhr): 2 min, 10 min
- KFA/BTKA:
 - Präiktal (10 Minuten)
 - 1x10 min (0-10 Minuten vor dem Anfall)
 - 4x2 min (0-2 min, 2-4 min, 4-6 min, 8-10 min)
 - Iktal (abhängig von der Dauer des Anfalls)
 - KFA: 30 s (0-30 s), 1 min (0-60 s), 2 min (0-120 s), 30 s (120-150 s), 1 min (120-180 s), 2 min 120-240 s)
 - BTKA: wie KFA + zusätzlich ab sekundärer Generalisierung: 30 s (0-30 s), 1 min (0-60 s), 30 s (60-90 s), 30 s (90-120 s), 30 s (120-150 s)
 - Postiktal (30 min)
 - 3x10 min (0-10 min, 10-20 min, 20-30 min)
 - 7x2 min (0-2 min, 2-4 min, 4-6 min, 8-10 min, 14-16 min, 19-21 min, 29-31 min)

Neben dem oben erwähnten Programm zur EEG- und EKG-Aufzeichnung und Archivierung kam hierbei die Software „EDF-Browser“ (Teunis van Beelen, Turin, Italien) zur Konvertierung der EEG-Dateien in das geläufige „edf“-Format, Ausschneiden der jeweiligen Zeitintervalle und Reduzierung auf den zur weiteren Auswertung benötigten EKG-Kanal zum Einsatz. Die EKG-Ableitung wurde daraufhin mit der Software Kubios HRV Version 2.2 (University of Eastern Finland; Kuopio, Finland) analysiert. Hierfür war zunächst eine manuelle Überprüfung und Korrektur der von diesem Programm automatisch vorgenommenen Markierung der R-Zacken notwendig. Anschließend wurden für die einzelnen EKG-Sequenzen mithilfe der Software die Zeitbereich- und Frequenzbereich-Parameter der Herzfrequenzvariabilität (HRV) bestimmt. Schließlich wurden die mithilfe der Fragebögen erhobenen Daten

zusammen mit den HRV-Auswertungen aus Kubios in einer gemeinsamen SPSS-Datenbank gespeichert und statistisch ausgewertet.

2.5 Zielparameter

Mithilfe der Fragebögen und wie unter 2.4.2 im Detail erläutert wurden EKG-Daten zu verschiedenen Zeitpunkten interiktal (sog. „Baseline“) und periiktal innerhalb eines Zeitraums von 10 Minuten präiktal und 30 Minuten postiktal sowie während jeweils eines komplex-fokalen Anfalls und des fokalen Beginns eines fokal zu bilateral tonisch-klonischen Anfalls erfasst. Während der tonisch-klonischen Phase war eine verlässliche EKG-Auswertung aufgrund artifizieller Signalstörungen durch die Muskelkontraktion nicht möglich. Um die Auswirkungen der epileptischen Anfälle auf die Herzaktion und das vegetative Nervensystem zu untersuchen, wurden zu jedem Zeitpunkt fünf konsekutive Paare aus RR- und zugehörigen QT-Intervallen bestimmt, um aus dem Mittelwert jeweils die frequenzkorrigierte QT-Zeit bestimmen zu können. Hierfür wurden die Korrekturformeln nach Hodges, Fridericia, Framingham und Bazett verwendet (s. Tab. 5).

Tab. 5 QT-Korrekturformeln nach Luo (Luo et al. 2004)

Autor	Formel
RR-Intervall in Sekunden (s)	
Bazett	$QTc(B) = QT * (HR/60)^{1/2} = QT * (RR)^{-1/2}$
Fridericia	$QTc(Fri) = QT * (HR/60)^{1/3} = QT * (RR)^{-1/3}$
Hodges	$QTc(H) = QT + 1,75 * (HR - 60) = QT + 105 * (1/RR - 1)$
RR-Intervall in Millisekunden (ms)	
Framingham	$QTc(Fra) = QT + 154 * (1 - 60/HR) = QT + 0,154 * (1000 - RR)$

So wurde ein Vergleich zwischen den beiden untersuchten Anfallstypen ermöglicht.

Anhand der unter 2.4.2 dargestellten EKG-Sequenzen wurde die Herzfrequenzvariabilität für die einzelnen Messungen bestimmt.

2.6 Statistische Auswertung

Die vorliegenden Daten wurden mithilfe der Statistiksoftware SPSS 22 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen) ausgewertet und analysiert.

Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test wurde für nicht-parametrischer Variablen zweier abhängiger Stichproben entwickelt und fand in dieser Arbeit Anwendung beim Vergleich der QT-Zeiten und der HRV zwischen der KFA- und BTKA-Gruppe. Dabei wurden zweiseitige p-Werte erhoben und als statistisch signifikant gewertet, wenn diese kleiner als 0,05 waren.

Kategorische Variablen wurden als absolute und relative (in Prozent) Zahl angegeben, während metrische Variablen mit ihrem Mittelwert \pm Standardabweichung, Median und Wertebereich (Minimum - Maximum) aufgeführt wurden.

Die Ergebnisse wurden anschließend mithilfe von Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) als Grafiken visualisiert.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Datenerhebung

Im Rekrutierungszeitraum zwischen Dezember 2006 und November 2015 wurden am Epilepsiezentrum Hessen, Standort Marburg, insgesamt n=1434 Patienten zum diagnostischen oder prächirurgischen Video-EEG-Monitoring aufgenommen. Aus dieser Gesamtpopulation erfüllten jedoch nur n=97 Patienten die Einschlusskriterien einer fokalen Epilepsie und jeweils mindestens einem aufgezeichneten komplex-fokalen und fokal zu bilateral tonisch-klonischem Anfall. Bei diesen n=97 wurde eine genaue Analyse der im VEM aufgezeichneten EEG-Daten inklusive sämtlicher aufgezeichneter Anfälle durchgeführt, bei der n=30 Patienten aufgrund fehlender Dateien im Archiv ausgeschlossen werden mussten. Bei n=3 konnte die in der ärztlichen Dokumentation getroffene Einstufung eines Anfalls als komplex-fokal nicht bestätigt werden, während bei weiteren n=5 der zeitliche Abstand zwischen zwei Anfällen zu kurz war, so dass diese nicht ausgewertet werden konnten (s. Abb. 1).

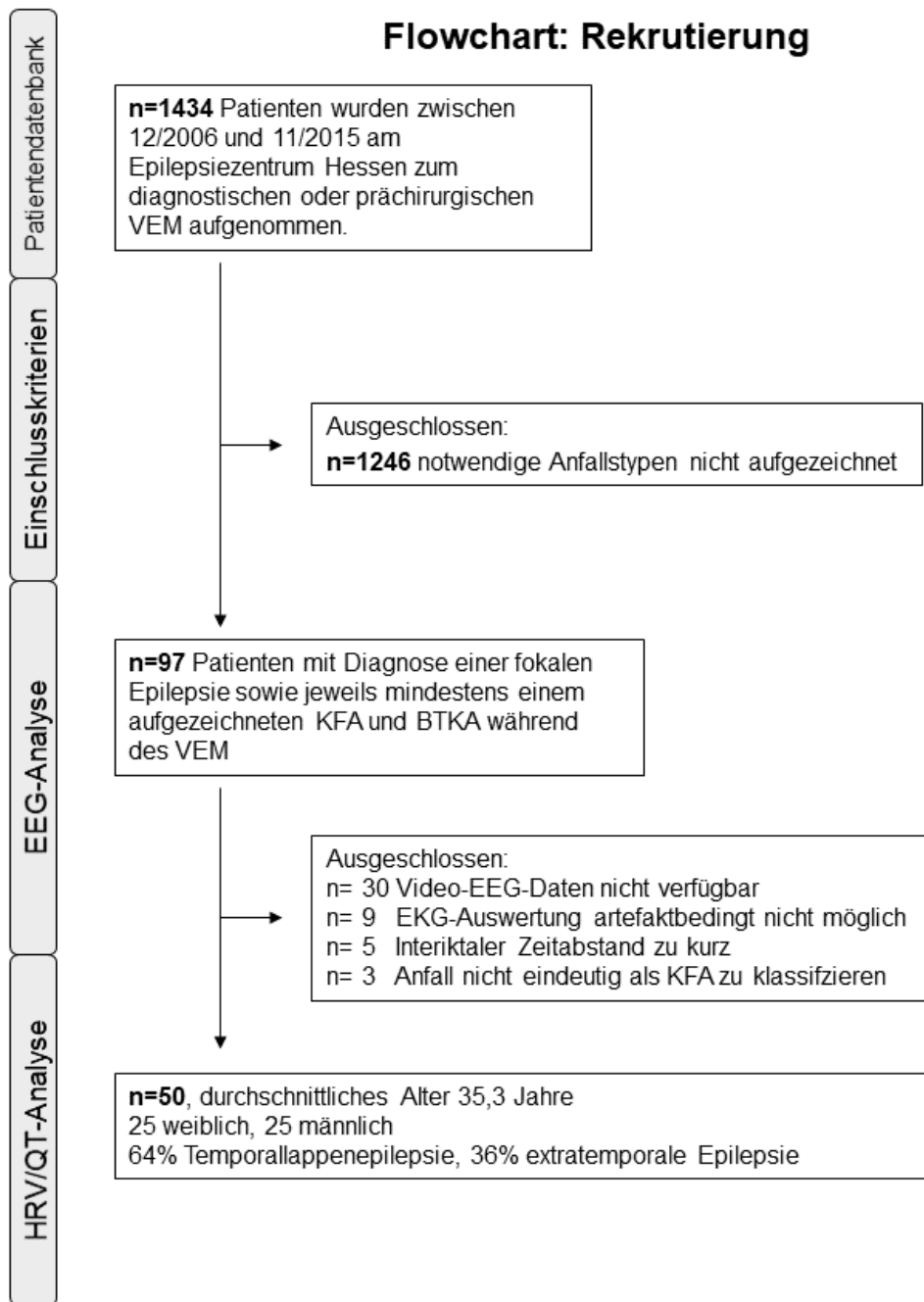


Abb. 1 Flussdiagramm zur Datenerhebung

3.1.2 Demographie

Folglich konnten n=50 Patienten eingeschlossen werden, die sich zu gleichen Teilen aus Männern (n=25, 50%) und Frauen (n=25, 50%) zusammensetzten und unter denen drei Minderjährige (9, 15 und 17 Jahre) waren. Das mittlere Alter lag bei 35,3 Jahren (Median: 33,5 Jahre; Standardabweichung: 12,9 J.; Minimum: 9 J.; Maximum: 71 J.).

3.1.3 Klinische Basisdaten und Vorerkrankungen

Das bei Aufnahme durchgeführte 12-Kanal-EKG war in 88% der Fälle (n=44) regelrecht und zeigte in den übrigen Fällen lediglich geringfügige Auffälligkeiten (Sinusbradykardie, einzelne SVES, partieller Rechtsschenkelblock). Bei drei Patienten war die Durchführung versäumt oder nicht dokumentiert worden. 80% (n=40) der Patienten hatten einen unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefund, wohingegen sich bei n=9 Patienten leichtgradige Defizite (Gesichtsfeldeinschränkungen, extrapyramidalmotorische Defizite, Gangstörungen und leichtgradige kognitive Einschränkungen) zeigten. In einem Fall lag eine mittelgradige Hemiparese vor. Häufigste Vorerkrankungen waren ein Nikotinabusus (n=9, 18%), gefolgt von Depression (14%), Hypothyreose (10%), Arterieller Hypertonie (8%), Anpassungsstörung (6%), Alkoholabusus (4%) und Psychosen (4%; hierzu s. Tab. 6).

Tab. 6 Klinische Basisdaten

n=50	Anzahl (n)	Prozent (%)
Geschlecht		
männlich	25	50
weiblich	25	50
12-Kanal-EKG		
normal	44	88
pathologisch	3	6
nicht durchgeführt	3	6
Neurologischer Befund		
normal	40	80
leichtgradige Defizite	9	18
schwerere Defizite	1	2
Vorerkrankungen		
Nikotinabusus	9	18
Depression	7	14
Hypothyreose	5	10
Arterielle Hypertonie	4	8
Anpassungsstörung	3	6
Alkoholabusus	2	4
Psychose	2	4

3.1.4 Epilepsiebezogene Merkmale

3.1.4.1 Erstdiagnose und Dauer der Erkrankung

Die Erstdiagnose einer Epilepsie war im Mittel im Alter von 20,1 Jahren gestellt worden (ME: 20,0 Jahre; SA: 11,8 J.), frühestens im Alter von einem Jahr und spätestens mit 60 Jahren (WB: 1-60 J.). Durchschnittlich litten die Patienten damit seit 15,2 Jahren an einer Epilepsie (ME: 11,0 J.; SA: 11,8 J.; WB: 11-45 Jahre).

3.1.4.2 Lateralisation und Lokalisation

Bei n=14 (28%) lag eine rechtshemisphärische Epilepsie vor, während n=28 (56%) unter einer links lateralisierten und n=8 (16%) unter einer bihemisphärischen Epilepsie litten. Die meisten Patienten (n=32, 64%) konnten einer Temporallappenepilepsie

zugeordnet werden, unter den extratemporalen Lokalisationen folgten auf multifokale Epilepsien (n=12, 24%) die Frontal- (n=5, 10%) und die Parietallappenepilepsie (n=1, 2%).

3.1.4.3 Ätiologie

Die häufigste Ätiologie stellte die Hippocampussklerose (n=10, 20%) dar, während jedoch bei 26% (n=13) eine normale Schädel-Magnetresonanztomographie (MRT) vorlag bzw. die Ätiologie nicht geklärt werden konnte. Es folgten posttraumatische Defekte (n=8, 16%), niedrigmaligne Tumoren (n=7, 14%), fokale kortikale Dysplasien (8%), Cavernome (6%) und vaskuläre Erkrankungen des Gehirns (4%). Bei n=3 Patienten (6%) war noch kein Schädel-MRT durchgeführt oder zumindest nicht dokumentiert worden.

3.1.4.4 Status epilepticus und Risikofaktoren

Einen Status epilepticus hatten n=3 (6%) der Patienten bereits mindestens einmal in der Vorgeschichte erlitten, während n=7 (14%) über Fieberkrämpfe in der Kindheit berichteten. Ein relevantes Schädel-Hirn-Trauma war bei 6% (n=3) der Patienten bekannt.

Tab. 7 Epilepsiebezogene klinische Merkmale

n=50	Mittelwert ± SA	Wertebereich
Alter bei Erstdiagnose	20,1 ± 11,8 Jahre	1-60 J.
Epilepsiedauer	15,2 ± 11,8 Jahre	1-45 J.
	Anzahl (n)	Prozent (%)
Lateralisierung		
rechts	14	28
links	28	56
bilateral	8	16
Lokalisation		
Temporallappen	32	64
Frontallappen	5	10
Parietallappen	1	2
Mehrlappen	12	24
Z. n. Status epilepticus		
zutreffend	3	6

3.1.4.5 Anfallsfrequenz und -einteilung

Unter den analysierten Patienten waren keine im zurückliegenden Jahr anfallsfrei gewesen. Lediglich 6% (n=3) gaben an, weniger als einen Anfall pro Monat in genanntem Zeitraum gehabt zu haben, so dass bei 94% (n=46) mindestens monatlich Anfälle aufgetreten waren. Hierunter waren n=19 (38%) Patienten, die über durchschnittlich mindestens einen Anfall pro Woche klagten, während n=4 (8%) sogar täglich Anfälle hatten (s. Abb. 2). Aufgeteilt nach Anfallstypen ergab sich folgendes Bild: Bei n=11 (22%) waren einfach-fokale Anfälle (ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins) bekannt, die mit einer mittleren Häufigkeit von 5,45 pro Monat auftraten (Median: 4,0; SA: 4,65, WB: 1-15). Bei 88% (n=44) der Patienten waren komplex-fokale Anfälle anamnestisch beschrieben oder in vorangegangenen Untersuchungen festgestellt worden. Diese traten im Mittel 7,8-mal pro Monat auf (Median: 3,0; SA: 17,27; WB: 0,5-100). BTKA in den vergangenen 12 Monaten (MW: 1,32/Monat; SA: 1,32; WB: 0,1-5,0) wurden nur von n=29 (58%) Patienten angegeben.

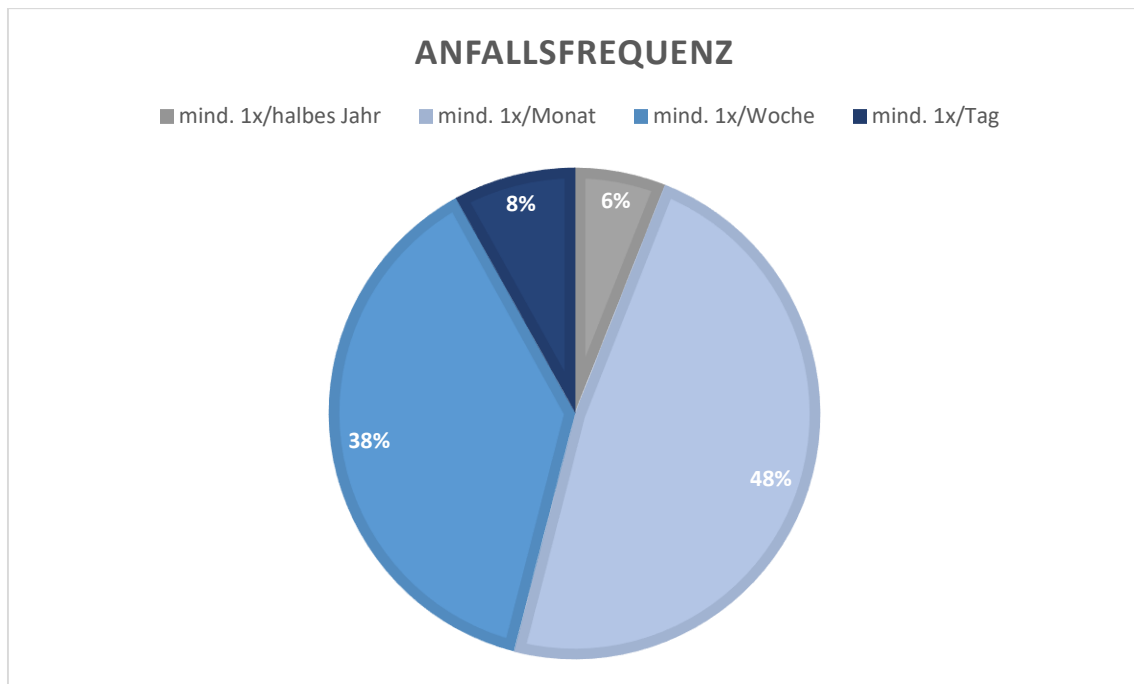


Abb. 2 Anfallsfrequenz aller Anfälle im vergangenen Jahr vor Aufnahme ins Video-EEG-Monitoring

3.1.4.6 Bisherige Therapie

Im Median nahmen die Patienten zu Beginn des stationären Aufenthalts zwei Antikonvulsiva (AED; MW: 2,08, SA: 0,72; WB 1-4) ein und hatten in der Vergangenheit im Schnitt bereits 2,56 weitere AED (SA: 2,03; WB 0-9) eingenommen. Bei mindestens 84% (n=42) Patienten lag eine Pharmakoresistenz vor (insgesamt ≥ 3 AED), bei weiteren 14% war diese wahrscheinlich (2 AED), aber noch nicht sicher festzustellen. 30% (n=15) hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits ≥ 5 verschiedene AED eingenommen. Der Leitlinie entsprechend wurden die beiden Mittel der ersten Wahl bei fokaler Epilepsie Levetiracetam (LEV; n=29; 58%; Dosisbereich 250-5000 mg pro Tag) und Lamotrigin (LTG; n=27; 54%; DB 50-800 mg pro Tag) am häufigsten eingenommen, gefolgt von Oxcarbazepin (OXC; n=10; 20%; DB: 900-3000 mg), Lacosamid (LCM; n=9; 18%; DB: 100-800 mg) und Zonisamid (ZNS; n=8; 16%; DB: 150-300 mg). Bei n=3 von 50 Teilnehmern war in der Vergangenheit bereits ein epilepsiechirurgischer Eingriff durchgeführt worden.

Tab. 8 Bisherige antikonvulsive Therapie

	Mittelwert \pm SA	Wertebereich
Aktuell eingenommene AED	2,1 \pm 0,7	1-4
Insgesamt eingenommene AED	4,6 \pm 2,2	1-11
Antikonvulsivum	Anzahl (n)	mittlere Dosis \pm SA
Levetiracetam	29	2633 \pm 1135 mg
Lamotrigin	27	394 \pm 178 mg
Oxcarbazepin	10	1850 \pm 686 mg
Lacosamid	9	461 \pm 197 mg
Zonisamid	8	256 \pm 62 mg
Carbamazepin	7	1114 \pm 731 mg
Topiramat	5	220 \pm 130 mg
Valproat	3	1133 \pm 321 mg
Pregabalin	3	275 \pm 43 mg
Retigabin	1	950 mg
Perampanel	1	6 mg

3.2 Video-EEG-Monitoring (VEM)

Die Dauer des VEM betrug zwischen 48 h und 264 h (durchschnittlich 144 h) und wurde bei 96% (n=48) der Teilnehmer mittels eines Oberflächen-EEG nach dem 10-20-System (Klem et al. 1999) durchgeführt. Bei den übrigen beiden Patienten handelte es sich um ein Stereo-EEG mittels intrazerebraler Tiefenelektroden (Guenot et al. 2001). Die Abtastrate (engl. „Sampling rate“) lag in n=40 Fällen bei 200 Hz, in n=9 Fällen bei 500 Hz und in einem Fall bei 1000 Hz. Bei n=48 von 50 der teilnehmenden Patienten wurde während der stationären Behandlung eine Dosisreduktion der antikonvulsiven Therapie vorgenommen.

3.3 Analyse der QT-Zeit

3.3.1 Baseline

Zur Analyse der QT-Zeiten zu den einzelnen Messzeitpunkten wurden die Korrekturformeln nach Hodges, Bazett, Framingham und Fridericia eingesetzt (s. [Kap. 2.5](#)). Für die beiden Baseline-Messzeitpunkte (Messzeitpunkte: [s. Kap. 2.4.1](#)) ergaben

sich im Mittel normwertige QTc-Intervalle, die jedoch trotz Frequenzkorrektur in der Nacht (Baseline 4AM) um etwa 20 ms höher lagen als am Tag (Baseline 8 AM). Dabei erfüllten 38% der Patienten (n=19) formal das Kriterium einer verlängerten QT-Zeit, während dies bei zu dem späteren Messzeitpunkt noch auf n=11 Patienten (22%) zutraf. Auffällig war außerdem, dass die frequenzkorrigierte QT-Zeit nach der Bazett-Formel sich um etwa 15 ms von den anderen Korrekturformeln unterschied (s. Tab. 6, Abb. 2). Diese Beobachtungen entsprechen denen von Luo et al. (Luo et al. 2004) und weiteren Autoren (Malik et al. 2002).

Tab. 9 Mittelwerte der QTc-Intervalle bei Baseline (in ms)

Messpunkte	Hodges	Fridericia	Framingham	Bazett
Baseline Nacht	445,8	445,3	444,3	447,1
Baseline Tag	425,7	426,4	425,1	440,0

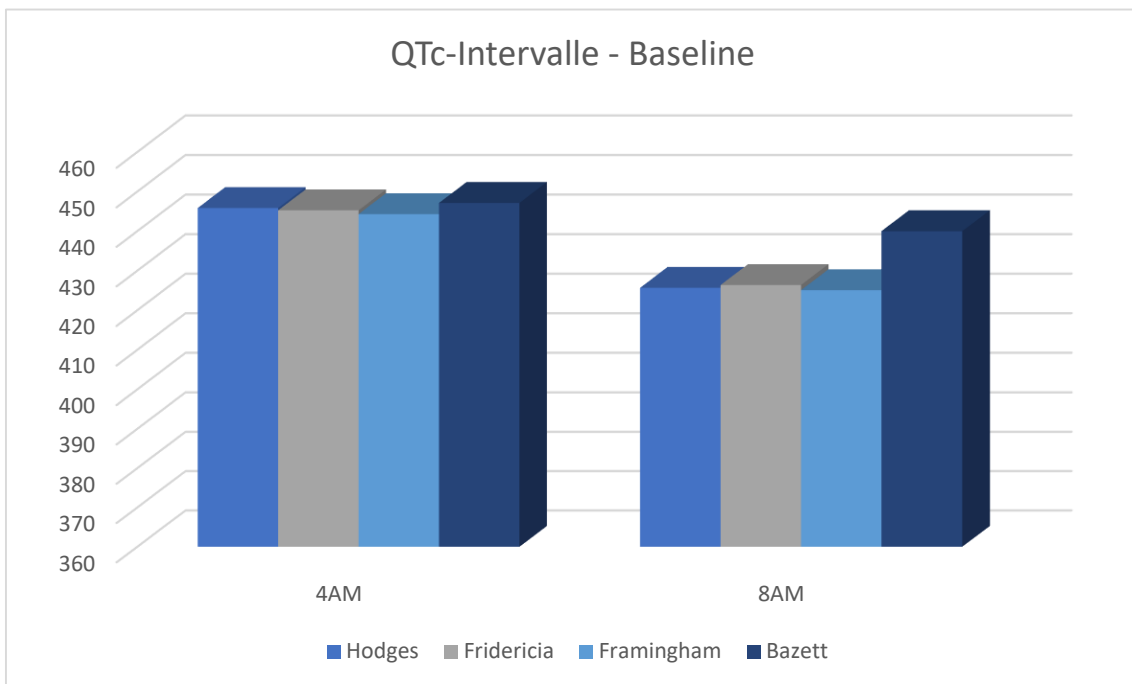


Abb. 3 Mittelwerte der QTc-Intervalle bei Baseline (in ms)

3.3.2 Periiktale Messungen

Im Vergleich der präiktalen Messungen fielen keine Unterschiede zwischen KFA und BTKA auf. Im Mittel waren die QTc-Intervalle in den letzten 10 Minuten vor Anfallsbeginn vergleichbar mit dem Baseline-8AM-Wert und lagen bei rund 430 ms. Während des Anfalls (KFA vs. fokaler Anteil des BTKA) kam es zu einer leichten Verlängerung des QT-Intervalls (trotz gleichzeitiger Zunahme der HF), ohne dass dabei Unterschiede zwischen den beiden Anfallstypen sichtbar wurden. Bei der Auswertung

wurde allerdings nur die erste ictale Minute verglichen, weil mit zunehmender Dauer immer weniger Messungen zu den einzelnen Patienten verwertbar waren, vor allem in der BTKA-Gruppe. Unmittelbar postiktal (0-2 Minuten) traten in der BTKA-Gruppe deutlich verkürzte QTc-Intervalle auf (Wilcoxon: $p \leq 0,05$ für QTc nach Fridericia und Framingham, s. Abb. 4 + 5). Bei $n=10$ von 47 Patienten (21,3%) lag innerhalb der ersten Minute nach einem BTKA ein verkürztes QT-Intervall vor (s. Abb. 6). Die QTc-Intervalle kehrten nach den KFA innerhalb weniger Minuten wieder auf das präiktale Niveau zurück, während sie nach den BTKA zwischen 4 min und 30 min postiktal im Vergleich zur KFA-Gruppe und zu den präiktalen Ausgangswerten sogar länger wurden. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen KFA- und BTKA-Gruppe (Messungen 4 min – 15 min postiktal nach Hodges, s. Abb 3). Dieses Phänomen erreichte sein Maximum 5 min postiktal, als bei $n=21$ von 48 Patienten ein verlängertes QT-Intervall vorlag.

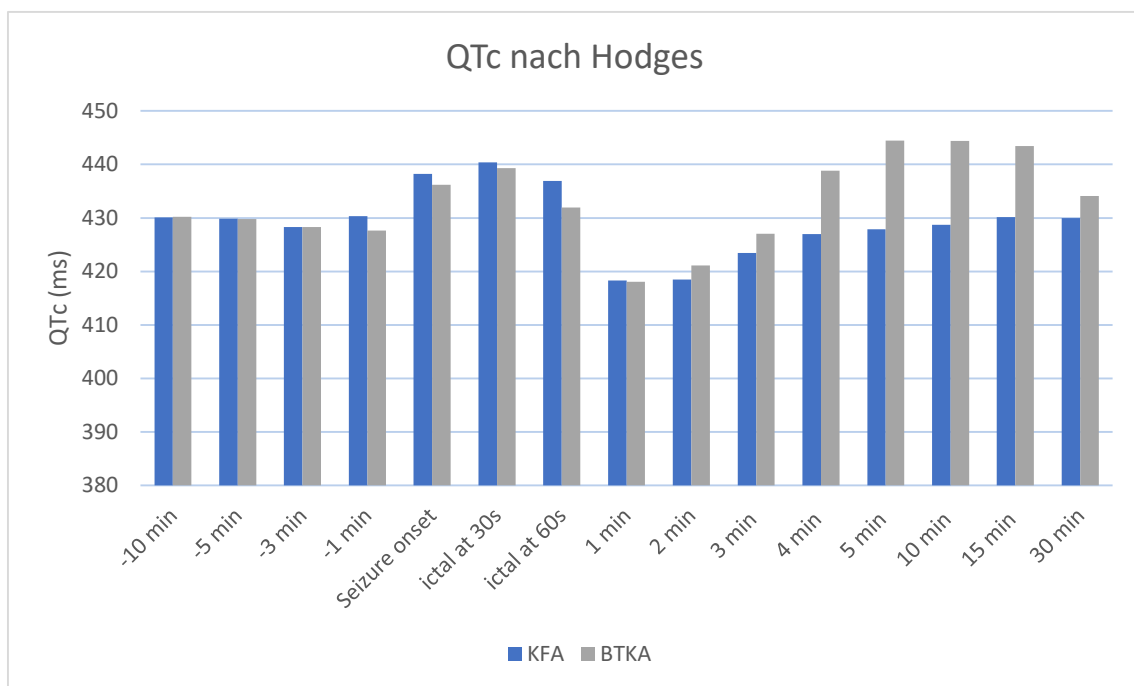


Abb. 4 Mittelwerte der periiktalen QTc-Intervalle nach Hodges

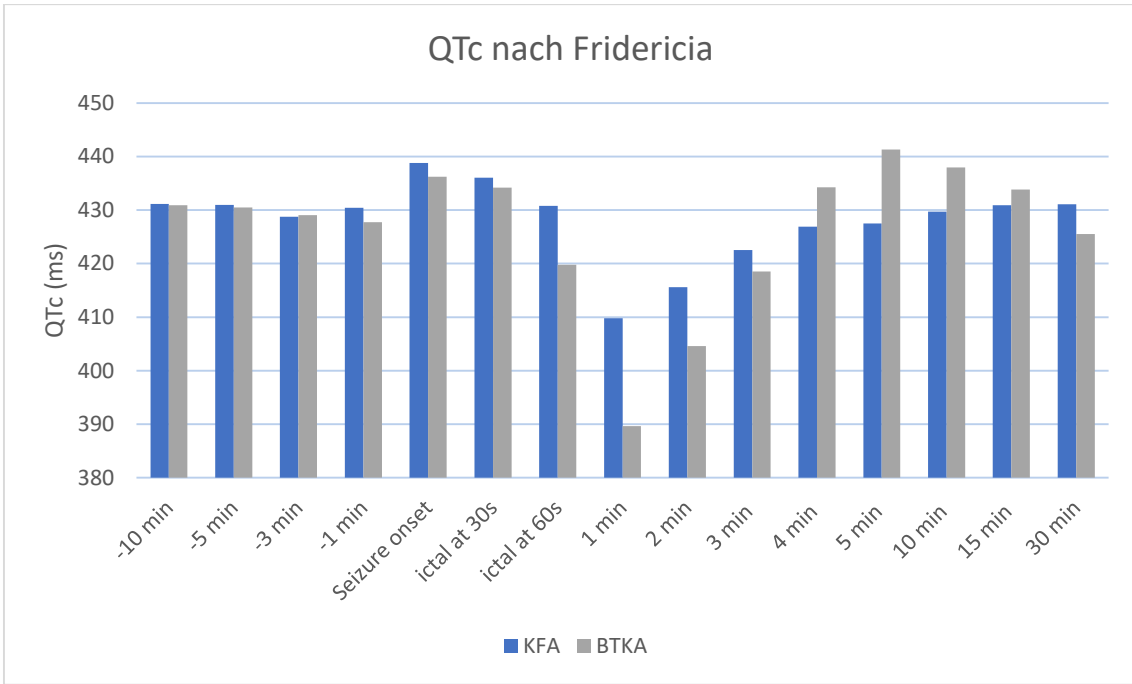


Abb. 5 Mittelwerte der periiktalen QTc-Intervalle nach Fridericia

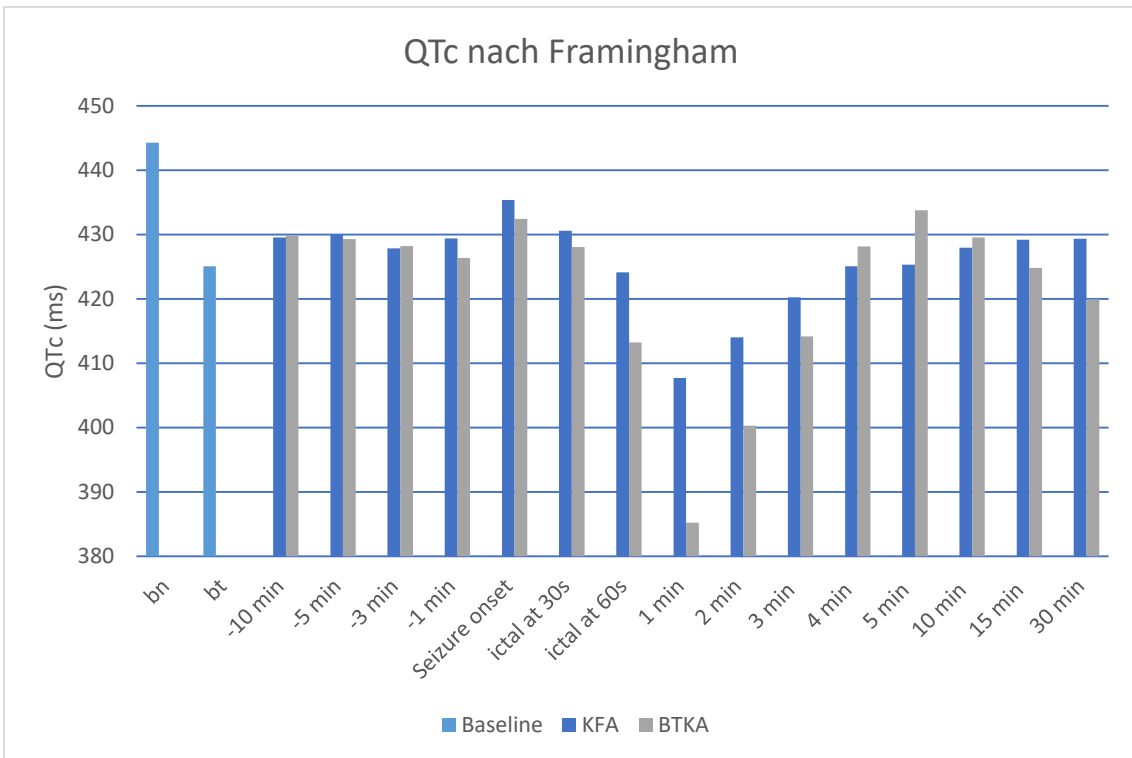


Abb. 6 Mittelwerte der periiktalen und Baseline-QTc-Intervalle nach Framingham

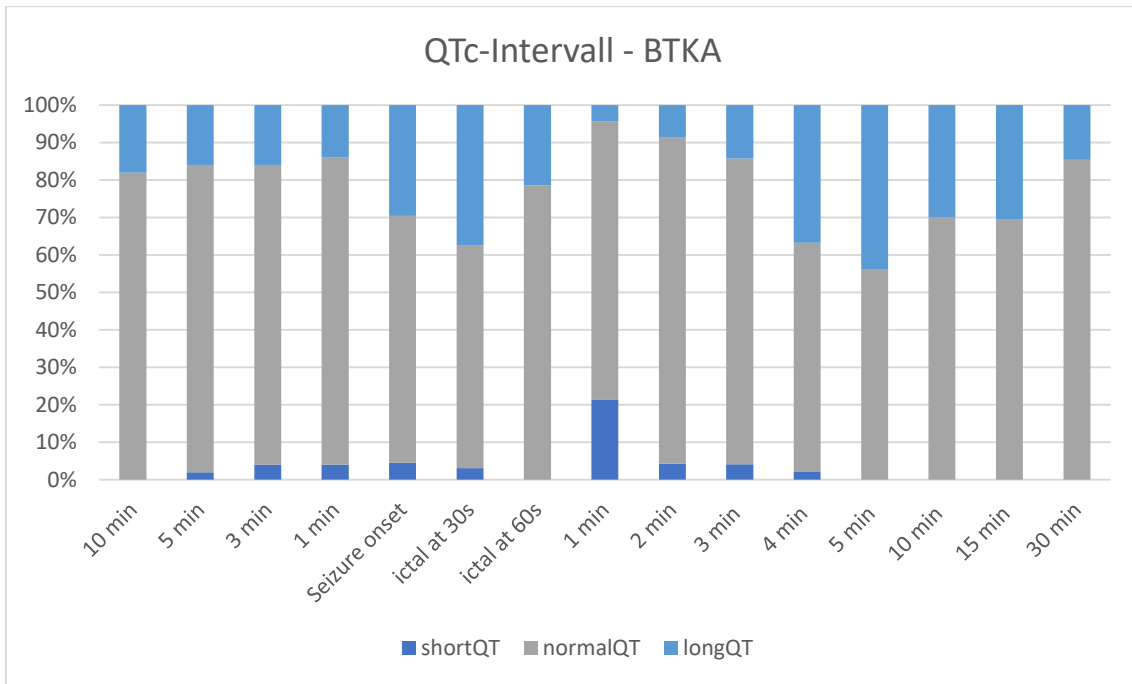


Abb. 7 BTKA-Gruppe: Einteilung der QTc-Intervalle in „kurz“, „normal“ und „lang“ zu den einzelnen periiktalen Messzeitpunkten

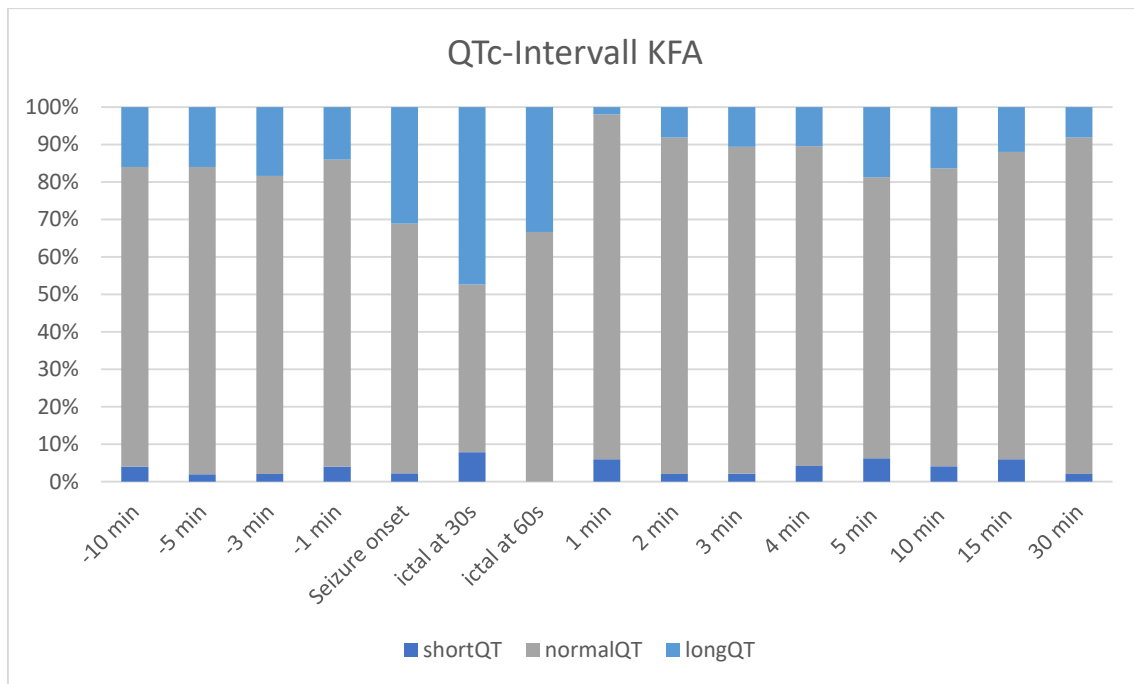


Abb. 8 KFA-Gruppe: Einteilung der QTc-Intervalle in „kurz“, „normal“ und „lang“ zu den einzelnen periiktalen Messzeitpunkten

3.4 Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV)

3.4.1 Herzfrequenz

Bei der Analyse der Herzfrequenz fiel ein statistisch signifikanter Unterschied von etwa 12/min im Mittel zwischen den beiden Baseline-Werten um 04:00 Uhr in der Nacht (im Schlaf; „bn“) und um 08:00 Uhr am Morgen (im Wachen; „bt“) auf (bn: MW: 62,0 bpm, SA: 8,5; bt: MW: 74,3 bpm, SA: 13,8). Zu den präiktalen Messzeitpunkten lag die HF in der KFA-Gruppe auf dem Niveau von Baseline-Tag (zwischen 72/min und 74/min) und damit etwas über der BTKA-Gruppe (MW jeweils bei rund 69/min). Dieser Unterschied erwies sich ebenfalls als signifikant. Mit dem Beginn des Anfalls kam es in beiden Gruppen gleichermaßen zu einem deutlichen Anstieg der HF. Hier konnte ebenfalls nur die erste Minute des fokalen Anfalls untersucht werden, da bei den folgenden iktalen Messungen insbesondere in der BTKA-Gruppe nur noch eine geringe Anzahl gültiger Werte vorlag. Postiktal zeigten sich deutlich erhöhte Herzfrequenzen in beiden Gruppen im Vergleich zu den präiktalen Messungen. Dieser Unterschied war in der BTKA-Gruppe signifikant stärker ausgeprägt als in der KFA-Gruppe, in der sich die Mittelwerte bis 30 min postiktal (MW: 77,6 bpm) wieder beinahe auf das Baseline-

Niveau abgesenkt hatten. Nach den BTKA blieb die HF bis zum Ende des Beobachtungszeitraums nach 30 min durchgehend im tachykarden Bereich (s. Abb. 8).

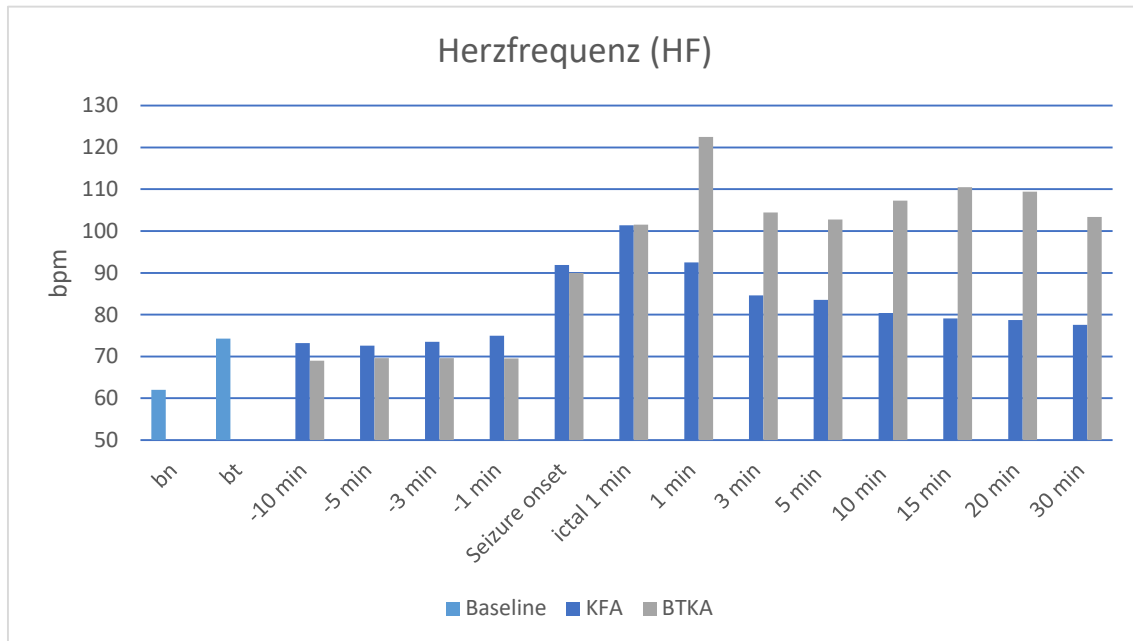


Abb. 9 Mittelwerte der Herzfrequenz (Baseline und periiktal)

3.4.2 SDNN - Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle

Die SDNN ist die Standardabweichung aller RR-Intervalle innerhalb eines untersuchten EKG-Abschnittes und repräsentiert sowohl kurzfristig wirksame (z. B. Atmung) als auch langfristig wirksame Einflüsse (z. B. zirkadianer Rhythmus) auf die Herzfrequenz (Phyllis K. Stein 1994).

Zwischen den beiden Baseline-Messungen fand sich hier kein relevanter Unterschied ($p \geq 0,05$; s. Tab 10).

Tab. 10 Deskriptive Statistik zu den Messungen SDNN „Baseline Nacht/Tag“ (in ms, Länge: 10 min)

Messung	MW	Max.	Min.	Median	SA	Anzahl
Baseline (Nacht)	62,7	126,2	13,7	57,4	29,5	49
Baseline (Tag)	65,7	145,3	16,4	55,9	30,5	49

In den untersuchten 10 min vor den Anfällen lagen beide Gruppen gleichauf etwas unter dem Baseline-Niveau (s. Tab 11):

Tab. 11 Deskriptive Statistik zu den präiktalen (pi) Messungen der SDNN (in ms, 10 min)

Messung	MW	Max.	Min.	Median	SA	Anzahl
KFA (pi -10-0 min)	56,0	120,3	11,4	55,6	26	46
BTKA (pi -10-0 min)	57,4	113,0	22,6	52,9	24,5	48

Mit Beginn der Anfälle nahm die SDNN mit der steigenden Herzfrequenz in beiden Gruppen deutlich zu, wobei sich ein etwas deutlicherer, jedoch nicht signifikanter Anstieg in der BTKA-Gruppe (innerhalb der ersten 30 Sekunden) zeigte (s. Tab. 12).

Tab. 12 Deskriptive Statistik zur Messung SDNN „Iktal, 30 Sekunden“ (in ms, 30 s)

Messung	MW	Max.	Min.	Median	SA	Anzahl
KFA (Iktal, 0-30s)	66,7	126,5	5,9	69,7	28,2	37
BTKA (Iktal, 0-30 s)	79,2	149,1	21,2	77,4	38,2	31

Unmittelbar postiktal fiel die SDNN tendenziell ab, blieb aber zunächst (innerhalb der ersten 2 min → Messzeitpunkt „1 min“) etwas über dem präiktalen Niveau. In den darauffolgenden Minuten kam es zu einem weiteren Absinken der SDNN, insbesondere in der BTKA-Gruppe, auf Mittelwerte unter 30 ms (s. Abb. 10,11). Ab der 9.-10. postiktalen Minute („10 min“) war dieser Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant. In beiden Gruppen veränderte sich die SDNN im Mittel bis zur letzten postiktalen Messung nicht mehr wesentlich (s. Tab. 13, Abb. 10,11).

Tab. 13 Deskriptive Statistik zu den postiktalen (po) Messungen der SDNN (in ms, jeweils 10 min)

Messung	MW	Max.	Min.	Median	SA	Anzahl
KFA (po 0-10 min)	76,0	134,2	33,6	71,7	29,2	42
BTKA (po 0-10 min)	67,0	114,2	28,1	62,2	22,4	45
KFA (po 10-20 min)	56,7	129,0	17,6	49,7	27,8	46
BTKA (po 10-20 min)	33,2	83,7	5,7	27,6	16,6	43
KFA (po 20-30 min)	59,0	130,4	19,2	54,0	29,6	47
BTKA (po 20-30 min)	35,3	94,9	9,9	33,6	18,0	43

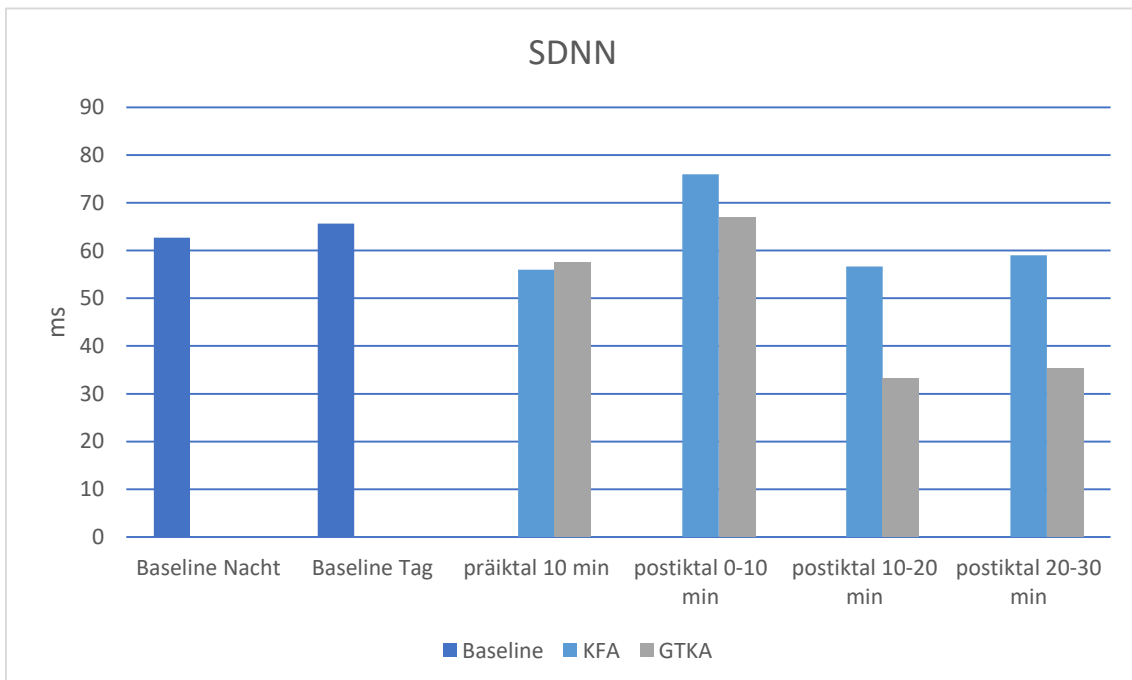


Abb. 10 Mittelwerte der SDNN (Standardabweichung aller normalen RR-Intervalle), passend zu den Daten aus Tab. 13 (Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 10 min)

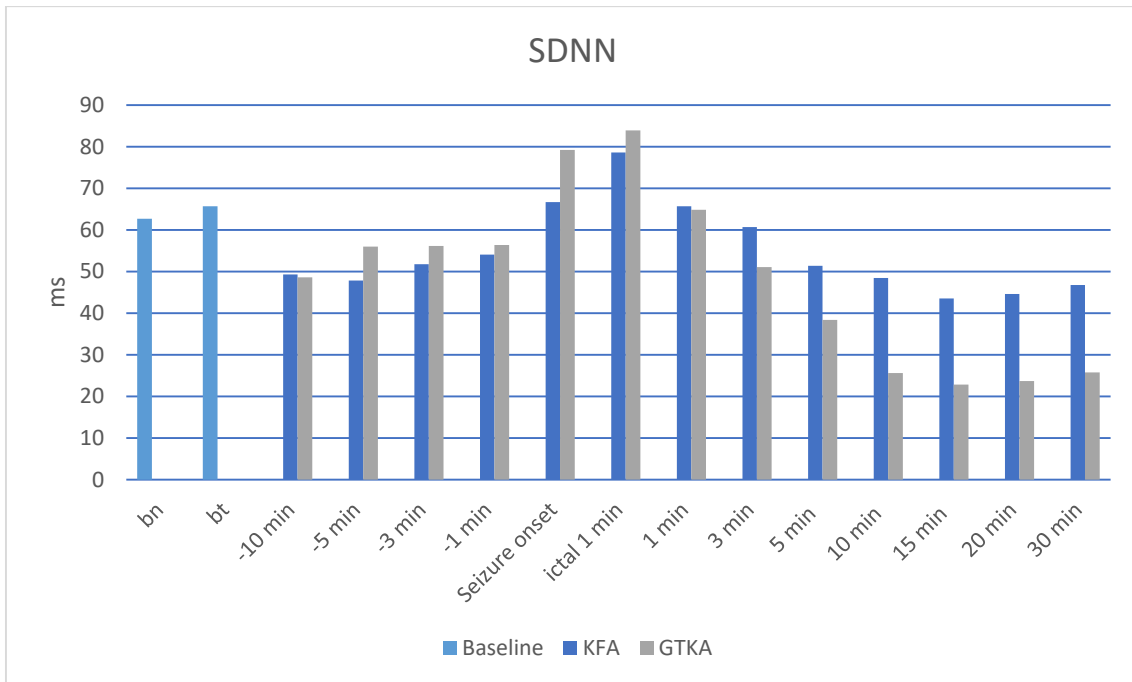


Abb. 11 Mittelwerte der SDNN (Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 2 min, Ausnahmen: „Seizure onset“: 30 s, „ictal 1 min“: 1 min)

3.4.3 RMSSD - „Root Mean Square Successive Differences“

RMSSD ist die Quadratwurzel aus dem Mittelwert der Summe der quadrierten Differenzen aller aufeinanderfolgenden RR-Intervalle im untersuchten EKG-Abschnitt. Dieser Parameter spiegelt vor allem die parasympathische Innervation wider (Phyllis K. Stein 1994) und ist nahezu unabhängig von langfristig wirkenden Einflüssen.

Der nächtliche Baseline-Wert lag im Mittel bei 47,9 ms und damit signifikant höher als Baseline Tag (MW: 39,5; Wilcoxon: $p=0,021$ s. Tab. 14).

Tab. 14 Deskriptive Statistik zur Baseline der RMSSD (in ms, jeweils 10 min)

Messung	MW	Max.	Min.	Median	SA	Anzahl
Baseline (Nacht)	47,9	132,2	7,9	41,3	28,3	49
Baseline (Tag)	39,5	101,6	8,5	35,7	22,9	49

Die präiktalen Messwerte lagen im Mittel tendenziell etwas unter dem Baseline-Niveau. Außerdem lag hier die BTKA-Gruppe etwas oberhalb der KFA-Gruppe, was allerdings statistisch signifikant lediglich für die letzten beiden Minuten vor Anfallsbeginn (onset) nachzuweisen war (Wilcoxon: $p=0,048$; s. Tab 12).

Tab. 15 Deskriptive Statistik zu den präiktalen (pi) Messungen der RMSSD (in ms, 10 bzw. 2 min, 0 entspricht dem Anfallsbeginn)

Messung	MW	Max.	Min.	Median	SA	Anzahl
KFA (pi), -10 - 0)	33,7	96,3	6,6	26,8	21,6	46
BTKA (pi), -10 - 0)	36,5	93,4	11,0	28,2	20,2	47
KFA (pi), -2 - 0)	32,4	102,0	6,0	25,3	22,9	47
BTKA (pi), -2 - 0)	39,5	124,3	9,6	30,9	27,1	48

Mit Beginn der Anfälle kam es zu einem Absinken der RMSSD in beiden Gruppen, das sich in der KFA-Gruppe mit zunehmender Anfallsdauer fortsetzte. Für die BTKA-Gruppe stieg RMSSD von den ersten 30 s auf die erste Minute etwas an, signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch nicht (s. Tab 16).

Tab. 16 Deskriptive Statistik zu den iktalen Messungen der RMSSD (in ms, 30 bzw. 60 s)

Messung	MW	Max.	Min.	Median	SA	Anzahl
KFA (iktal 0-30 s)	27,2	105,3	2,6	18,3	22,1	39
BTKA (iktal 0-30 s)	23,6	48,3	8,1	23,1	10,3	31
KFA (iktal 0-60 s)	22,2	61,7	2,8	17,0	14,0	29
BTKA (iktal 0-60 s)	33,8	117,3	6,9	19,8	30,6	23

In den ersten vier Minuten postiktal erreichte die RMSSD kurzfristig wieder beinahe das präiktale Niveau, ehe es insbesondere in der BTKA-Gruppe zu einer deutlichen Abnahme auf Mittelwerte < 10 ms kam. Der Tiefpunkt wurde in den Minuten 20-21 postiktal erreicht (MW: 7,6 ms), bevor der Mittelwert in Minute 30-31 wieder diskret anstieg (MW: 9,9 ms).

Tab. 17 Deskriptive Statistik zu den postiktalen (po) Messungen der RMSSD (in ms, 10 min)

Messung	MW	Max.	Min.	Median	SA	Anzahl
KFA (po 0-10 min)	32,1	128,6	6,0	25,8	22,2	42
BTKA (po 0-10 min)	23,5	55,2	3,5	17,0	15,0	45
KFA (po 10-20 min)	29,0	82,4	6,4	22,3	19,9	46
BTKA (po 10-20 min)	9,8	32,5	2,0	7,4	7,6	43
KFA (po 20-30 min)	34,3	157,6	9,5	23,9	28,9	47
BTKA (po 20-30 min)	10,7	40,0	2,6	6,9	9,0	44

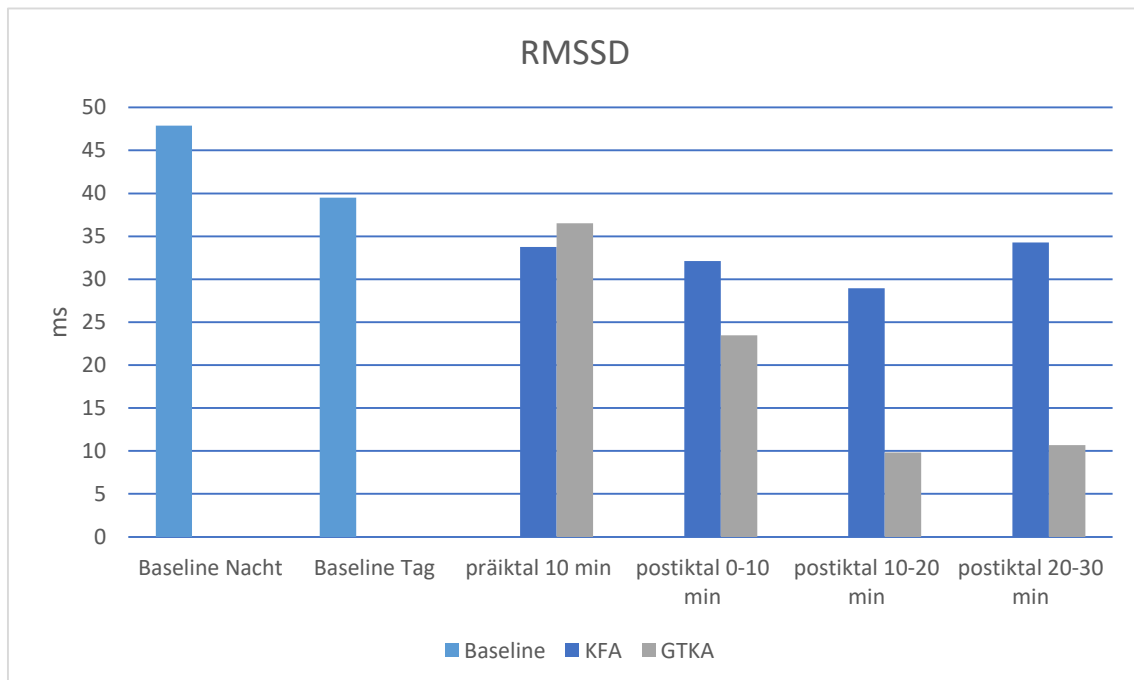


Abb. 12 Mittelwerte der RMSSD („root mean square successive differences“) passend zu den Daten aus Tab. 14, 15, 17 (Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 10 min)

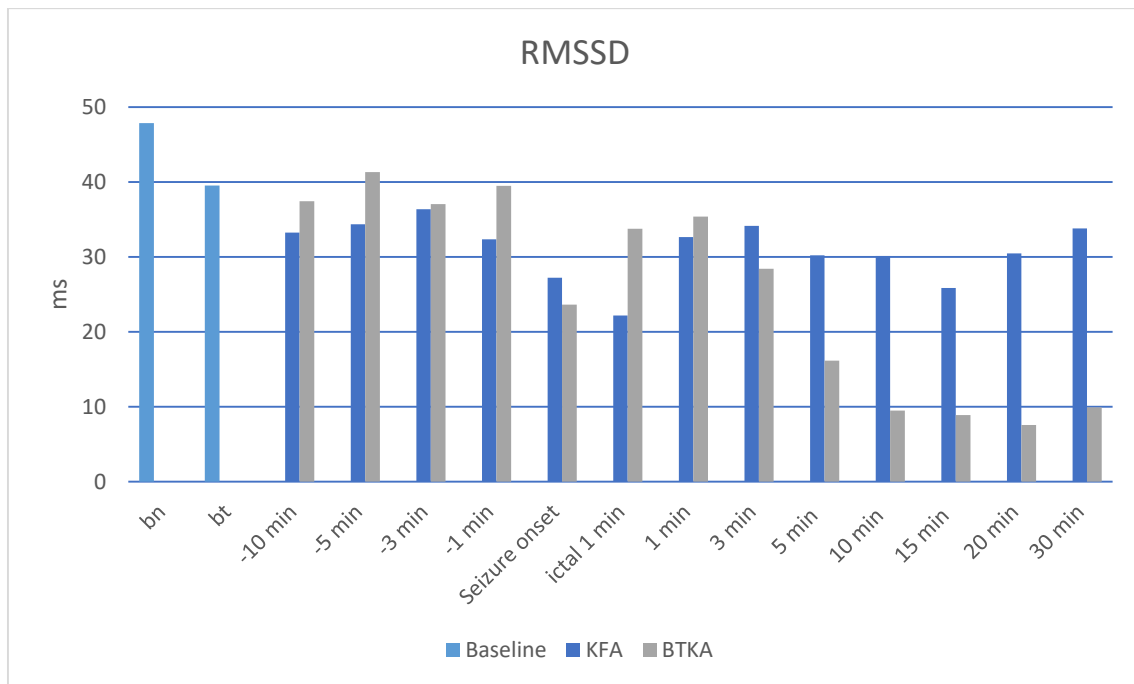


Abb. 13 Mittelwerte RMSSD (Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 2 min, Ausnahmen: „Seizure onset“: 30 s, „ictal 1 min“: 1 min)

3.4.4 HF – „High Frequency power“

Die HF ist Bestandteil des Frequenzspektrums, das den periodischen Oszillationen der Herzfrequenz zu Grunde liegt. Entsprechend ihrem Namen handelt es sich hierbei um eine hochfrequente, schnell vermittelte Komponente der HRV, die durch den Parasympathikus vermittelt wird und damit eine Art Index für vagale Aktivität darstellt. Zur HF zählt u. a. die respiratorische Sinusarrhythmie (Berntson et al. 1997).

Analog zur RMSSD lag die HF nachts im Mittel etwas höher als am Tag (s. Tab. 18, Abb. 14), der Unterschied war hier jedoch nicht statistisch signifikant.

Tab. 18 Deskriptive Statistik zur Baseline der HF (in ms, jeweils 10 min)

Messung	MW	Max.	Min.	Median	SA	Anzahl
Baseline (Nacht)	1013,2	5887,2	14,4	664,8	1075,8	48
Baseline (Tag)	772,6	4016,9	4,5	421,2	865,7	49

Präiktal fielen keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Während des fokalen Anfallsgeschehens verringerte sich die HF in beiden Gruppen leicht im Vergleich zum präiktalen Niveau (s. Abb. 15), ehe jenes in den ersten beiden Minuten postiktal

vorübergehend wieder erreicht wurde. Anschließend nahm die HF in der BTKA-Gruppe deutlich ab, so dass ab Minute 5-6 postiktal signifikant verringerte Werte festzustellen waren, die bis zum Ende des untersuchten Zeitintervalls fortbestanden (s. Tab 19, Abb. 14+15).

Tab. 19 Deskriptive Statistik zu den prä- (pi) und postiktalen (po) Messungen der HF (in ms, jeweils 10 min)

Messung	MW	Max.	Min.	Median	SA	Anzahl
KFA (pi -10-0 min)	636,3	4648,7	11,7	308,4	895,3	46
BTKA (pi -10-0 min)	823,5	6821,7	38,4	389,3	1285,5	49
KFA (po 0-10 min)	565,5	5101,2	11,2	278,8	824,9	42
BTKA (po 0-10 min)	290,1	1832,4	0,9	110,2	387,8	45
KFA (po 10-20 min)	437,9	2293,3	5,7	198,9	567,9	46
BTKA (po 10-20 min)	25,0	181,3	0,7	13,1	36,5	42
KFA (po 20-30 min)	723,5	8234,9	12,3	216,8	1418,8	47
BTKA (po 20-30 min)	46,4	274,1	1,0	11,1	71,3	43

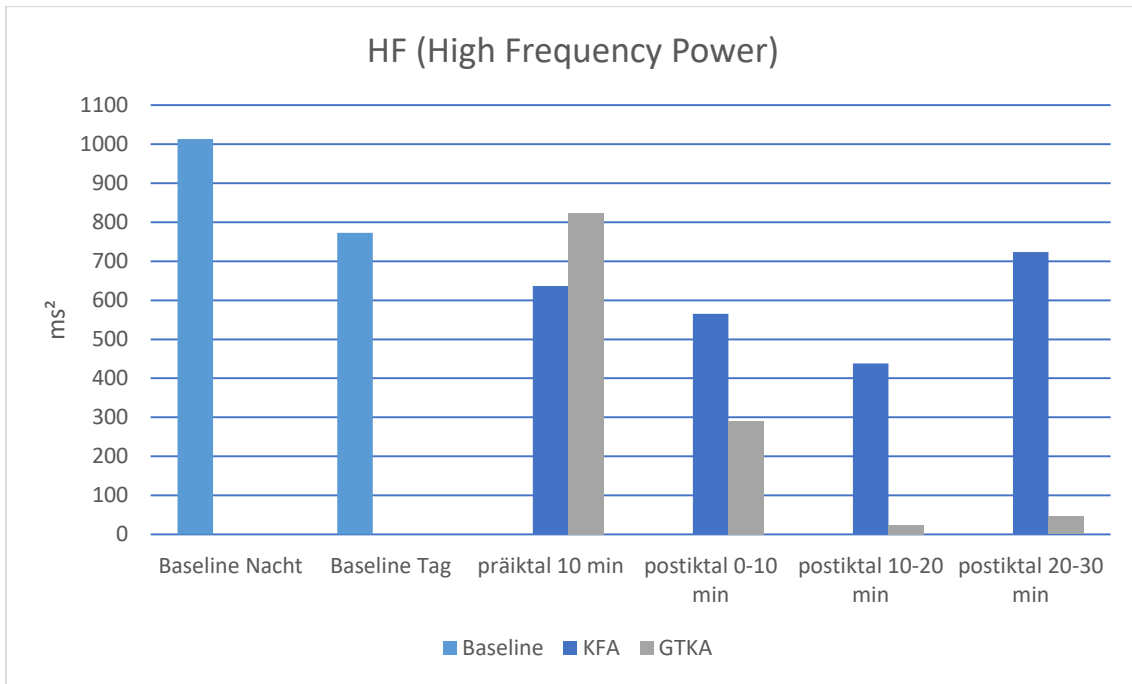


Abb. 14 Mittelwerte der HF („High Frequency Power“; Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 10 min)

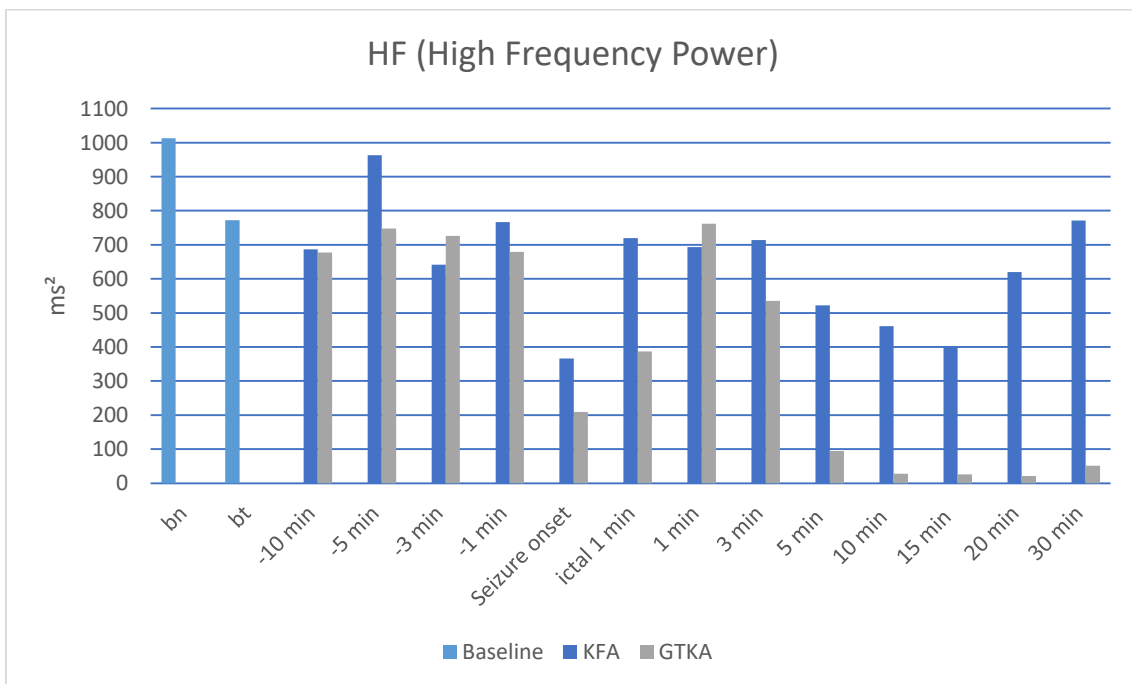


Abb. 15 Mittelwerte der HF (Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 2 min, Ausnahmen: „Seizure onset“: 30 s, „ictal 1 min“: 1 min)

3.4.5 LF – „Low Frequency power“

Zur Analyse des Frequenzbereichs gehören ebenso die niedrigeren Frequenzen („Low Frequency“), die sowohl sympathisch als auch parasympathisch vermittelt sind

(Berntson et al. 1997) und zusammen mit HF und weiteren Komponenten (VLF, ULF) die Gesamtvarianz der HRV bilden.

Hier lagen die präiktalen Werte in beiden Gruppen deutlich unterhalb des Baseline-Niveaus ($p=0,028$ für die KFA-Gruppe, $p=0,042$ für die BTKA-Gruppe; s. Tab. 20)

Tab. 20 Deskriptive Statistik zur Baseline der LF (in ms, jeweils 10 min)

Messung	MW	Max.	Min.	Median	SA	Anzahl
Baseline (Nacht)	1385,8	7579,4	47,6	831,6	1559,6	49
Baseline (Tag)	1404,4	4669,9	20,9	1007,2	1262,4	49

Iktal fanden sich keine signifikanten Veränderungen der LF, allerdings kam es ab Minute 3-4 postiktal zu einer deutlichen Abnahme der LF in der BTKA-Gruppe, die mindestens bis 30 Minuten postiktal bestehen blieb (s. Abb. 16 + 17). In der KFA-Gruppe konnten keine signifikanten Veränderungen zum präiktalen Zeitraum nachgewiesen werden.

Tab. 21 Deskriptive Statistik zu den prä- (pi) und postiktalen (po) Messungen der LF (in ms, jeweils 10 min)

Messung	MW	Max.	Min.	Median	SA	Anzahl
KFA (pi -10-0 min)	944,0	2864,5	39,5	738,1	783,9	47
BTKA (pi -10-0 min)	1055,7	3115,2	75,3	894,6	801,5	49
KFA (po 0-10 min)	1371,6	5109,7	55,7	922,6	1247,3	42
BTKA (po 0-10 min)	507,4	1757,8	9,9	283,8	498,1	45
KFA (po 10-20 min)	861,9	5723,3	20,6	549,6	993,6	46
BTKA (po 10-20 min)	109,9	590,4	6,0	48,1	132,5	41
KFA (po 20-30 min)	1137,0	7973,2	46,5	625,0	1440,1	47
BTKA (po 20-30 min)	201,4	1175,7	7,4	65,2	253,0	43

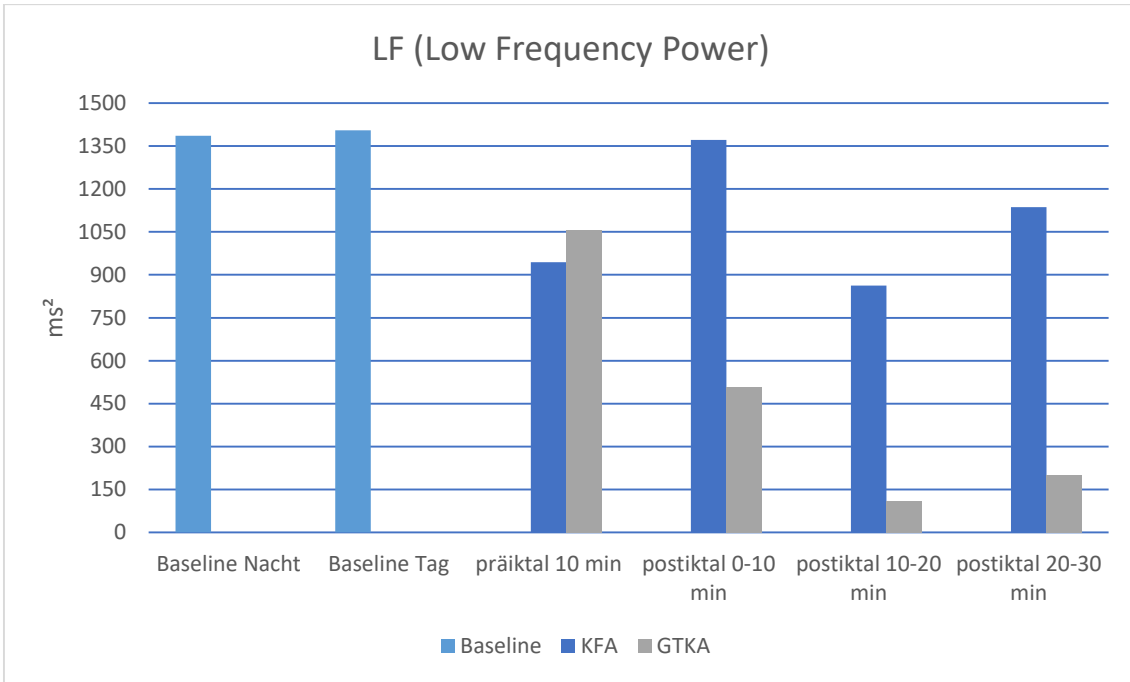


Abb. 16 Mittelwerte der LF („Low Frequency Power“; Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 10 min)

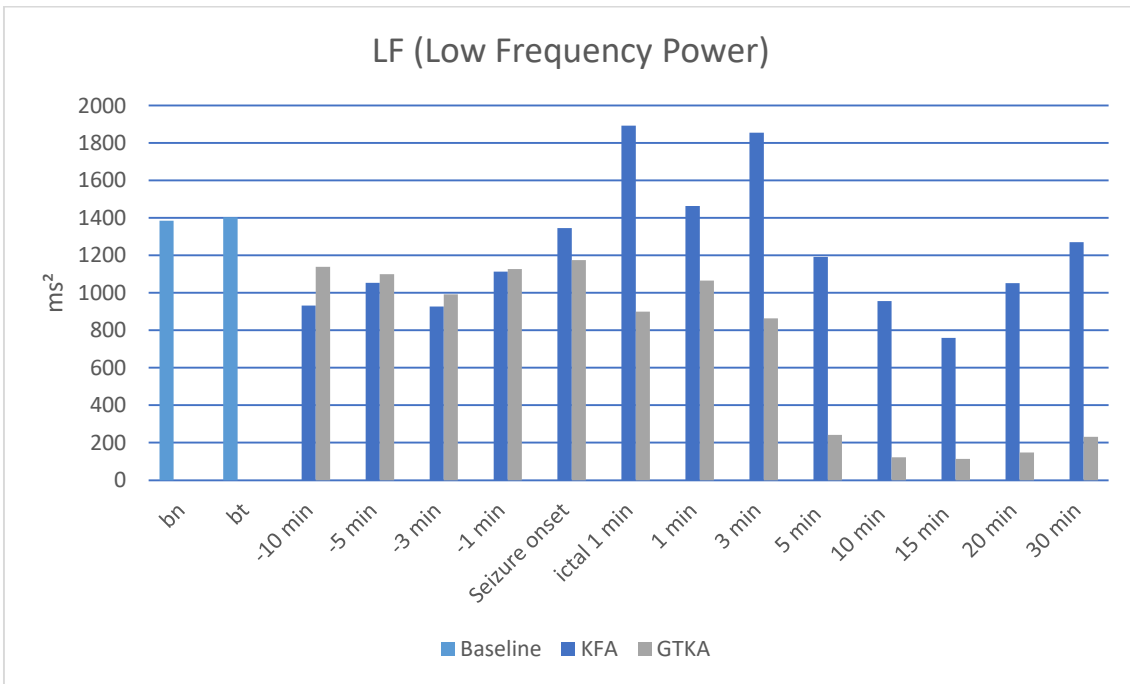


Abb. 17 Mittelwerte der LF (Länge d. EKG-Abschnitte jeweils 2 min, Ausnahmen: „Seizure onset“: 30 s, „ictal 1 min“: 1 min)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Insgesamt konnten 50 Patienten (mittleres Alter 35,3 Jahre, 50% weiblich) mit einer fokalen Epilepsie (64% temporale Epilepsie, 36% extratemporale Epilepsie) eingeschlossen werden. Durchschnittlich litten die Patienten seit 15,2 Jahren an einer Epilepsie (Median: 11,0 J.; SA: 11,8 J.; WB: 1-45 Jahre), deren Diagnose im Mittel mit 20 Jahren gestellt worden war (SA: 11,81 J.; WB: 1-60 J.). Keiner war in der Zeit vor dem Video-EEG-Monitoring längerfristig anfallsfrei, während bei 94% mindestens monatlich Anfälle aufgetreten waren. Bilateral tonisch-klonische Anfälle in den vergangenen 12 Monaten (MW: 1,32/Monat; SA: 1,32; WB: 0,1-5,0) wurden von n=29 (58%) Patienten angegeben. Bei mindestens 84% (n=42) der Patienten lag eine Pharmakoresistenz vor (insgesamt ≥ 3 AED), bei weiteren 14% war diese wahrscheinlich (2 AED), aber nicht sicher festzustellen. 30% (n=15) hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits ≥ 5 verschiedene AED eingenommen. Die Dauer des VEM betrug zwischen 48 h und 264 h (Mittelwert: 143,7 h) und wurde bei 96% (n=48) der Teilnehmer mittels eines Oberflächen-EEG nach dem 10-20-System (Klem et al. 1999) durchgeführt. Bei den bilateral tonisch-klonischen Anfällen zeigte sich bereits während des fokalen Anfallsbeginns eine im Vergleich höhere Herzfrequenz als bei den komplex-fokalen Anfällen, zudem fiel eine postiktal für 30 Minuten fortbestehende Tachykardie auf. Nach den bilateral tonisch-klonischen Anfällen zeigte sich eine verringerte Herzfrequenzvariabilität (HRV) die nach wenigen Minuten postiktal nachzuweisen war. Sowohl die Komponenten der Zeitbereich-Analyse der HRV (RMSSD, SDNN) als auch des Frequenzbereichs (HF, LF) waren postiktal im Sinne einer Störung der autonomen Innervation signifikant erniedrigt. Unmittelbar postiktal (0-2 Minuten) traten insbesondere in der BTKA-Gruppe deutlich verkürzte QTc-Intervalle auf ($p \leq 0,05$ für QTc nach Fridericia und Framingham. Bei n=10 von 47 Patienten (21,3%) lag innerhalb der ersten Minute nach einem BTKA ein verkürztes QT-Intervall vor. Die QTc-Intervalle kehrten nach den KFA innerhalb weniger Minuten wieder auf das präiktale Niveau zurück, während sie nach den BTKA zwischen 4 min und 30 min postiktal im Vergleich zur KFA-Gruppe und zu den präiktalen Ausgangswerten sogar länger wurden. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen KFA- und BTKA-Gruppe (Messungen 4 min – 15 min postiktal nach

Hodges). Dieses Phänomen erreichte sein Maximum 5 min postiktal, als bei n=21 von 48 Patienten ein verlängertes QT-Intervall vorlag.

4.2 Patientenkollektiv

Die klinischen Charakteristika der untersuchten Studienpopulation, hierunter insbesondere das junge Durchschnittsalter, die ausgeglichene Geschlechterverteilung und die lange Epilepsiedauer, entsprachen weitgehend denen aus anderen Studien zu Epilepsiepatienten im Video-EEG-Monitoring (Vilella et al. 2019, Surges et al. 2010b, Strzelczyk et al. 2011a). Patienten mit einer fokalen, therapierefraktären Epilepsie, die sich zur Abklärung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs an einem tertiären Epilepsiezentrum vorstellen, stellen die Gruppe mit dem höchsten SUDEP-Risiko dar (Tomson et al. 2008). Für die Untersuchung eines möglichen SUDEP-Biomarkers, wie der HRV, eignen sie sich also besonders gut. Eine Epilepsiedauer von über 15 Jahren sowie eine schlechte Anfallskontrolle, insbesondere mit häufig auftretenden BTKA sind weitere Merkmale der in dieser Studie untersuchten Population, für die ein erhöhtes SUDEP-Risiko bekannt ist (Hesdorffer et al. 2011b).

4.3 Methodik

Eine retrospektive Untersuchung von Patienten aus dem Video-EEG-Monitoring bot sich an, da die benötigten EEG- und EKG-Daten bereits vorlagen. BTKA sind der wichtigste bekannte SUDEP-Risikofaktor (Harden et al. 2017), so dass postiktale Veränderungen der autonomen Innervation am ehesten hier zu erwarten waren. Beim Vergleich mit psychogenen, nicht-epileptischen Anfällen (PNES) fiel auf, dass die Herzfrequenz nach komplex-fokalen Anfällen signifikant länger erhöht war (Reinsberger et al. 2012). Veränderungen der HRV wurden aus diesem Grund bereits zur Anfallsdetektion und Unterscheidung epileptischer von nicht-epileptischen Anfällen vorgeschlagen, konnten hierfür jedoch bislang nicht ausreichend validiert werden (Ponnusamy et al. 2012). Insbesondere der Vergleich zu komplex-fokalen Anfällen verdeutlicht insofern die herausragende Rolle von BTKA bei der Dysregulation des vegetativen Nervensystems. Nahezu allen unter stationärem Monitoring aufgezeichneten SUDEP-Fällen ging ein BTKA voraus, so dass sogar ein kausaler Zusammenhang wahrscheinlich ist (Ryvlin et al. 2013).

4.4 Auf der Suche nach dem SUDEP-Biomarker

Trotz aller Bemühungen konnten bislang keine validen Biomarker für das Auftreten von SUDEP identifiziert werden. Dies war jedenfalls das Ergebnis einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie, die 16 SUDEP-Fälle mit 48 lebenden Kontrollen anhand des SUDEP-7-Inventory verglich und keinen Unterschied in genanntem Score zwischen den beiden Gruppen feststellen konnte (Odom and Bateman 2018). Die inter- und periiktale HRV (RMSSD) wies – ebenso wie die PGES – zwischen SUDEP-Fällen und Kontrollen keine signifikanten Unterschiede auf. Der SUDEP-7-Inventory ist ein Fragebogen, bestehend aus SUDEP-Risikofaktoren (u. a. Frequenz von BTKA, Epilepsiedauer >30 Jahre) und kann als Surrogatparameter für das individuelle SUDEP-Risiko angesehen werden. Ein hoher Score, der einem hohen SUDEP-Risiko entsprechen sollte, korreliert bei Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie mit einer niedrigen HRV (insbesondere RMSSD). Allerdings beruhen die einzelnen Items auf vermeintlich validierten SUDEP-Risikofaktoren (Walczak et al. 2001), die laut der aktuellen SUDEP-Leitlinie der American Academy of Neurology (Harden et al. 2017) teilweise jedoch als obsolet gelten. Ebendiese Leitlinie gibt zur HRV als Biomarker aufgrund bislang niedriger Evidenz keine Empfehlung ab (Ryvlin et al. 2019). Dem widersprechen zumindest die Ergebnisse einer jüngeren Fall-Kontroll-Studie, in der 40 Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie bei SCN-Mutation mit 40 therapierefraktären Epilepsiepatienten anderer Ursachen bezüglich ihrer interiktalen HRV im Schlaf- und Wachzustand untersucht wurden. Bei 10 Patienten aus der SCN-Gruppe, die später tatsächlich an SUDEP verstarben, konnte eine verringerte HRV im Wachzustand nachgewiesen werden. Außerdem fielen bei diesen Patienten extrem hohe oder extrem niedrige Werte im Schlaf-Wach-Verhältnis der HRV auf (Myers et al. 2018a). Seit rund 30 Jahren werden Veränderungen der HRV bei Epilepsiepatienten inzwischen untersucht. In dieser Zeit konnte mehrfach gezeigt werden, dass die HRV interiktal im Vergleich zu gesunden Kontrollen verringert ist und periiktal deutlichen Schwankungen unterliegt ([s. hierzu auch Kap. 1.3.5](#)). In zwei methodisch im Vergleich zu der vorliegenden sehr ähnlichen Studien konnten die Autoren bereits im Jahr 2010 ausgeprägte vegetative Veränderungen und kardiale Repolarisationsstörungen nach BTKA zeigen (Surges et al. 2010b). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen diese Erkenntnisse sogar anhand einer deutlich größeren Stichprobe (n=25 vs. n=50). Die häufig widersprüchlichen Ergebnisse von Studien zur HRV als SUDEP-Biomarker waren maßgeblich begründet durch unterschiedliche Studiendesigns, häufig geringe

Fallzahlen und dem sehr heterogenen Vorgehen bei der Bestimmung der HRV. Zur besseren Vergleichbarkeit von Studiendaten empfahlen einige Autoren daher bereits ein einheitlicheres Vorgehen durch die Verwendung eines standardisierten Protokolls zur Bestimmung der HRV (Myers et al. 2018b). Darüber hinaus wurde von denselben die routinemäßige HRV-Bestimmung bei Epilepsiepatienten vorgeschlagen.

4.5 Limitationen

Hinsichtlich der Etablierung der HRV als SUDEP-Biomarker kann die vorliegende Studie keinen wesentlichen Beitrag leisten, da keiner der eingeschlossenen Patienten im Rahmen des untersuchten stationären Aufenthaltes an SUDEP verstarb, die Erhebung von Daten zur Langzeitmortalität war nicht Teil der Untersuchung. Das retrospektive Design schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse zusätzlich ein. Aus technischer Sicht bleibt zu bemängeln, dass die HRV-Analyse aus zum Teil sehr kurzen (30 s) und von elektrischen Artefakten durch Muskelaktivität überlagerten EKG-Abschnitten erfolgen musste. Dies liegt jedoch in der Natur epileptischer Anfälle und wird auch in zukünftigen Untersuchungen eine potenzielle Fehlerquelle bleiben. Methodisch ist darüber hinaus zu bemängeln, dass die HRV-Analyse von der Auswahl der Messzeitpunkte über die Länge der EKG-Ausschnitte bis hin zu den in der Auswertung enthaltenen HRV-Parametern keinem einheitlichen, geschweige denn gut validierten Protokoll, folgen konnte. Ein solches existiert – im Gegensatz zur HRV-Auswertung bei Patienten mit kardialen Erkrankungen (Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996) – für die Anforderungen bei Epilepsie bislang nicht (Myers et al. 2018b). Um die Aussagekraft der nachgewiesenen Veränderungen der HRV zu erhöhen, wäre die zusätzliche Bestimmung weiterer mutmaßlicher SUDEP-Biomarker, wie der PGES oder postiktaler Apnoe, sinnvoll gewesen.

4.6 Prävention von SUDEP

Die jüngsten Studien zur SUDEP-Inzidenz (Sveinsson et al. 2017) verdeutlichen die Größenordnung dieses Phänomens, auch in seiner Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen (Thurman et al. 2014), und die Notwendigkeit effektiver Prävention. Trotz der insgesamt noch immer rudimentären Erforschung der Thematik lassen sich bezüglich der Prävention von SUDEP schon einige Grundsätze formulieren. Ziel einer jeden Behandlung sollte die bestmögliche Anfallskontrolle sein. Dafür ist seitens des behandelnden Arztes die Auswahl einer wirksamen und verträglichen antikonvulsiven

Medikation und bei Erfüllung der Kriterien für Pharmakoresistenz die unverzügliche Einleitung einer prächirurgischen Diagnostik notwendig. Da etwa ein Drittel aller Patienten mit fokaler Epilepsie mithilfe einer medikamentösen Therapie nicht anfallsfrei wird, wird der Epilepsiechirurgie und Stimulationsverfahren in Zukunft eine noch größere Bedeutung zukommen als bisher. Bei Therapieerfolg können diese Maßnahmen die Mortalität der Patienten womöglich deutlicher senken als bisher angenommen. Bessere Anfallskontrolle und im Falle der Vagus-Nerv-Stimulation auch positive Effekte auf die parasympathische Innervation senken vermutlich auch das SUDEP-Risiko. In einer epidemiologischen Studie zeigten sich bereits Hinweise, dass die Implantation eines Vagus-Nerv-Stimulators einen präventiven Effekt haben kann (Ryvlin et al. 2018). Im Tierversuch haben sich selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als wirksam gegen ictale Hypoxämie erwiesen (Faingold et al. 2011). Auch hier scheint Potenzial zur weiteren Erforschung vorhanden zu sein. Unter den in der MORTEMUS-Studie berichteten 16 SUDEP-Fällen ereigneten sich 14 (87,5%) nachts. Daraus folgerten die Autoren, dass intensivere Überwachung auf Monitoring-Units, insbesondere nachts, lebensrettend sein kann und aufgrund zusätzlicher Informationen (z. B. durch Monitoring der Atemfrequenz) zum besseren Verständnis von SUDEP beitragen würde (Ryvlin et al. 2013). Diese These unterstützen Daten aus einem tertiären Epilepsiezentrum, in dem die SUDEP-Inzidenz unter den dort stationär behandelten Epilepsiepatienten im Zeitraum von 1982-1992 noch bei 6,8/1000 Patientjahren lag, während von 1999-2010 nur noch eine Inzidenz von 1,7/1000 Patientjahren festgestellt wurde. Die Autoren erklärten sich diesen Rückgang ebenfalls durch einen präventiven Effekt besserer technischer Überwachung (Videokameras, Oxymetrie, Anfallsdetektoren) und Rooming-in von Familienangehörigen (Schulz et al. 2018). Nächtliche Überwachung mit technischen Geräten zur Anfallsdetektion, stellt auch in der häuslichen Umgebung einen vielversprechenden Ansatz dar und konnte inzwischen als risikosenkend identifiziert werden (Harden et al. 2017). Dies gilt hier insbesondere für Geräte zur akustischen Überwachung. Beim Vergleich der SUDEP-Inzidenz unter geistig retardierten Epilepsiepatienten in zwei Pflegeheimen (über einen Zeitraum von 25 Jahren), war die Inzidenz in demjenigen Heim niedriger (2,21 vs. 6,12/1000 Patientjahren), das die bessere nächtliche Überwachung gewährleistet hatte (van der Lende et al. 2018). Den Bedarf einer solchen Überwachung zeigen auch epidemiologische Daten an, laut denen 91% der SUDEP-Fälle zu Hause (58% nachts) auftreten, in 83% unbeobachtet

geschehen und zum größten Teil (71%) Patienten betreffen, die alleine wohnen (Sveinsson et al. 2018). Diese Daten verdeutlichen die Notwendigkeit, dass Angehörige bzw. Mitbewohner von Patienten in "Erste-Hilfe-Maßnahmen" bei epileptischen Anfällen regelhaft geschult werden sollten.

Zum Therapieerfolg bedarf es jedoch in erster Linie der Compliance des Patienten. Dem individuellen Gesundheitsverhalten der Patienten kommt dabei große Wichtigkeit zu. Alkoholverzicht und Vermeidung von Schlafmangel gehören neben der korrekten Einnahme der Medikation zu einer guten Compliance. Zur Einhaltung dieser ist es auch von Bedeutung, dass bei Epilepsiepatienten und deren Angehörigen ein Bewusstsein für die Folgen einer unzureichenden Anfallskontrolle geschaffen wird. Die vom britischen National Institute for Health and Care (NICE) herausgegebene Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von Epilepsie sieht bereits seit Jahren vor, dass Kinder, Jugendliche und Erwachsene Epilepsiepatienten in jedem Fall vom behandelnden Arzt über das Auftreten von SUDEP aufgeklärt werden und Zugang zu Informationsquellen erhalten sollten. Auch bei Erwachsenen sollten die Familie bzw. nahe Angehörige einbezogen werden. Darüber hinaus sollten Informationen zu SUDEP in Informationsbroschüren zu Epilepsie aufgenommen werden, um die Wichtigkeit der Anfallsvermeidung zu unterstreichen. Im Rahmen des Aufklärungsgesprächs sollte der Arzt klarstellen, dass das SUDEP-Risiko zwar gering, aber dennoch manifest ist (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Issued: January 2012 last modified: January 2015). Um den Patienten und ihren Angehörigen möglichst übersichtlich und strukturiert Informationen vermitteln zu können, wird die Verwendung einer Checkliste zur Beratung empfohlen: z. B. (Novak et al. 2015). Die Anwendung einer Checkliste in der klinischen Praxis bietet die Möglichkeit, zunächst ein konkretes, erreichbares Behandlungsziel zu formulieren, das individuelle Risiko des Patienten durch effektivere Behandlung zu senken und somit, auch durch verbesserte Compliance, die Patientensicherheit zu verbessern. Im Mindesten trägt sie jedoch dazu bei, die Kommunikation zwischen Arzt und Patient beim Thema SUDEP zu erleichtern. (Shankar et al. 2013). Nachdem in die erwähnte NICE-Richtlinie erstmals aufgenommen worden war, alle Patienten mit Epilepsie über ihr SUDEP-Risiko aufzuklären, untersuchten Morton et al. im Jahr 2006, in welchem Ausmaß britische Neurologen ihre Patienten tatsächlich über SUDEP aufklärten. Dazu wurde ein Fragebogen an alle bei der Gesellschaft britischer Neurologen eingetragenen Ärzte verschickt. Im Ergebnis konfrontierten lediglich 5% der Befragten alle ihre

Epilepsiepatienten mit SUDEP, 26% klärten die Mehrheit ihrer Patienten auf, 61% sprachen über das Thema nur mit wenigen, ausgewählten Patienten und 7,5% boten überhaupt keine Aufklärung zum Thema an. Als Gründe für die Durchführung einer Aufklärung wurden am häufigsten die Nachfrage des Patienten oder das Vorliegen relevanter Risikofaktoren angegeben. Dies zeugt von einer ausgeprägten Uneinigkeit unter Ärzten, aber auch unter Patienten, über die Notwendigkeit der Vermittlung von Informationen über SUDEP. Zahlreiche Ärzte gaben an, sich vor negativen Reaktionen ihrer Patienten zu scheuen, die teilweise mit Wut oder Entrüstung reagieren würden. Im Widerspruch dazu gaben insbesondere Angehörige von SUDEP-Betroffenen an, gerne über die Existenz von SUDEP und Möglichkeiten zur Prävention aufgeklärt worden zu sein (Morton et al. 2006). Dass auch unter Patienten mit einem verhältnismäßig geringen Risiko und deren Angehörigen der Wunsch nach Aufklärung besteht, konnte in der Folge bestätigt werden (Xu et al. 2015). Eine repräsentative Umfrage unter deutschen Neurologen und Neuropädiatern kam zu ähnlichen Ergebnissen und unterstrich damit die bestehenden Wissenslücken und das fehlende Bewusstsein für SUDEP (Strzelczyk et al. 2016). Während eine Aufklärung über SUDEP von den meisten Behandlern noch immer nur Patienten mit erhöhtem Risiko angeboten wird, wird auf die selteneren, aber dennoch besser greifbaren anfallsassoziierten Gefahren, wie Ertrinken, Ersticken oder Traumata regelhaft hingewiesen. Allerdings empfiehlt auch die amerikanische Gesellschaft für Neurologie (AAN) inzwischen, alle Kinder und Erwachsenen mit Epilepsie über ihr SUDEP-Risiko aufzuklären (Harden et al. 2017).

5 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie stützt einmal mehr die These, dass es im Rahmen epileptischer Anfälle zu erheblichen Veränderungen des vegetativen Nervensystems kommt. Bilateral tonisch-klonische Anfälle führen postiktal zu einer deutlich höheren Herzfrequenz und zu einer Verringerung der Herzfrequenzvariabilität (engl. „Heart Rate Variability“, HRV). Da bilateral tonisch-klonische Anfälle der wichtigste Risikofaktor (Harden et al. 2017) für das Auftreten des plötzlichen, unerwarteten Todes (engl. „Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients“, SUDEP) sind und in den allermeisten berichteten Fällen dem Tod durch SUDEP vorausgingen (Ryvlin et al. 2019), liegt ein kausaler Zusammenhang zwischen autonomer Dysregulation und dem Auftreten von SUDEP nahe. Dennoch sind angesichts der Tatsache, dass in diese Studie keine SUDEP-Fälle eingeschlossen wurden, keine sicheren Rückschlüsse auf einen Pathomechanismus

möglich. Aus demselben Grund können die vorliegenden Daten nicht zu einer Validierung der HRV als SUDEP-Biomarker beitragen. Die darüber hinaus beobachtete, unmittelbar postiktal deutlich verkürzte QT-Zeit bei einem beträchtlichen Teil der Patienten verdeutlicht die Gefahr anfallsbezogener, kardialer Arrhythmien, die zum plötzlichen Herztod führen können. Bei Epilepsiepatienten sollten anfallsassoziierte Veränderungen der QT-Zeit regelhaft überprüft, um bei deren Vorliegen eine weitere kardiale Abklärung und ggf. Therapiemaßnahmen einleiten zu können. Im Hinblick auf die Entstehung von SUDEP erscheint diese Beobachtung nicht als wesentlich relevant, da in keinem SUDEP-Fall eine ursächliche Tachyarrhythmie belegt werden konnte. SUDEP bleibt vorerst ein probabilistisches Ereignis, dessen Risiko nicht sicher vorbestimmt werden kann. Im Umkehrschluss gibt es bislang keine Erklärung dafür, dass ein Teil der Betroffenen bereits nach einem von wenigen Anfällen verstirbt, während andere Patienten mit Epilepsie trotz hunderter Anfälle nicht betroffen sind. Trotz in vielerlei Hinsicht noch nicht ausreichend erbrachten Evidenzen sind in den letzten Jahren in der Erforschung von SUDEP bereits wesentliche Fortschritte erzielt worden, so dass diese katastrophale Komplikation von Epilepsie in Zukunft durch gezielte Prävention in vielen Fällen vermieden werden kann. Elementar sind eine angemessene Aufklärung und effektive antikonvulsive Therapie. Für die präzise Einschätzung des individuellen Risikos und die Einleitung angemessener Maßnahmen zur Prävention wird die Erforschung valider Biomarker wesentlich sein.

6 Literaturverzeichnis

- (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 30, 389-99.
- Anderson, J. H., J. M. Bos, G. D. Cascino & M. J. Ackerman (2014) Prevalence and spectrum of electroencephalogram-identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 11, 53-7.
- Ansakorpi, H., J. T. Korpelainen, H. V. Huikuri, U. Tolonen, V. V. Myllyla & J. I. Isojarvi (2002) Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 72, 26-30.
- Ansakorpi, H., J. T. Korpelainen, P. Tanskanen, H. V. Huikuri, A. Koivula, U. Tolonen, J. Pyhtinen, V. V. Myllyla & J. I. Isojarvi (2004) Cardiovascular regulation and hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 45, 933-9.
- Assenza, G., O. Mecarelli, M. Tombini, P. Pulitano, G. Pellegrino, A. Benvenga, F. Assenza, C. Campana, G. Di Pino & V. Di Lazzaro (2015) Hyperventilation induces sympathetic overactivation in mesial temporal epilepsy. *Epilepsy Res*, 110, 221-7.
- Baldassari, S., F. Picard, N. E. Verbeek, M. van Kempen, E. H. Brilstra, G. Lesca, V. Conti, R. Guerrini, F. Bisulli, L. Licchetta, T. Pippucci, P. Tinuper, E. Hirsch, A. de Saint Martin, J. Chelly, G. Rudolf, M. Chipaux, S. Ferrand-Sorbets, G. Dorfmuller, S. Sisodiya, S. Balestrini, N. Schoeler, L. Hernandez-Hernandez, S. Krithika, R. Oegema, E. Hagebeuk, B. Gunning, C. Deckers, B. Berghuis, I. Wegner, E. Niks, F. E. Jansen, K. Braun, D. de Jong, G. Rubboli, I. Talvik, V. Sander, P. Uldall, M. L. Jacquemont, C. Nava, E. Leguern, S. Julia, A. Gambardella, G. d'Orsi, G. Cricchiutti, L. Faivre, V. Darmency, B. Benova, P. Krsek, A. Biraben, A. S. Lebre, M. Jennesson, S. Sattar, C. Marchal, D. R. Nordli, Jr., K. Lindstrom, P. Striano, L. B. Lomax, C. Kiss, F. Bartolomei, A. F. Lepine, A. S. Schoonjans, K. Stouffs, A. Jansen, E. Panagiotakaki, B. Ricard-Mousnier, J. Thevenon, J. de Bellescize, H. Catenoix, T. Dorn, M. Zenker, K. Muller-Schluter, C. Brandt, I. Krey, T. Polster, M. Wolff, M. Balci, K. Rostasy, G. Achaz, P. Zacher, T. Becher, T. Cloppenborg, C. J. Yuskaitis, S. Weckhuysen, A. Poduri, J. R. Lemke, R. S. Moller & S. Baulac (2019) The landscape of epilepsy-related GATOR1 variants. *Genet Med*, 21, 398-408.
- Bateman, L. M., M. Spitz & M. Seyal (2010) Ictal hypoventilation contributes to cardiac arrhythmia and SUDEP: report on two deaths in video-EEG-monitored patients. *Epilepsia*, 51, 916-20.
- Berg, A. T., S. F. Berkovic, M. J. Brodie, J. Buchhalter, J. H. Cross, W. van Emde Boas, J. Engel, J. French, T. A. Glauser, G. W. Mathern, S. L. Moshe, D. Nordli, P. Plouin & I. E. Scheffer (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51, 676-85.
- Berg, A. T., K. Nickels, E. C. Wirrell, A. T. Geerts, P. M. Callenbach, W. F. Arts, C. Rios, P. R. Camfield & C. S. Camfield (2013) Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics*, 132, 124-31.
- Berntson, G. G., J. T. Bigger, Jr., D. L. Eckberg, P. Grossman, P. G. Kaufmann, M. Malik, H. N. Nagaraja, S. W. Porges, J. P. Saul, P. H. Stone & M. W. van der

- Molen (1997) Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34, 623-48.
- Bozorgi, A. & S. D. Lhatoo (2013) Seizures, Cerebral Shutdown, and SUDEP. *Epilepsy Curr*, 13, 236-40.
- Brodie, M. J., S. J. Barry, G. A. Bamagous, J. D. Norrie & P. Kwan (2012) Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 78, 1548-54.
- Casolo, G., E. Balli, T. Taddei, J. Amuhasi & C. Gori (1989) Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 64, 1162-7.
- Codrea Tigran, S., S. Dalager-Pedersen, U. Baandrup, M. Dam & A. Vesterby-Charles (2005) Sudden unexpected death in epilepsy: is death by seizures a cardiac disease? *Am J Forensic Med Pathol*, 26, 99-105.
- Cooper, M. S., A. McIntosh, D. E. Crompton, J. M. McMahon, A. Schneider, K. Farrell, V. Ganesan, D. Gill, S. Kivity, T. Lerman-Sagie, A. McLellan, J. Pelekanos, V. Ramesh, L. Sadleir, E. Wirrell & I. E. Scheffer (2016) Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*, 128, 43-47.
- Cossette, P., A. Loukas, R. G. Lafreniere, D. Rochefort, E. Harvey-Girard, D. S. Ragsdale, R. J. Dunn & G. A. Rouleau. 2003. Functional characterization of the D188V mutation in neuronal voltage-gated sodium channel causing generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS). In *Epilepsy Res*, 107-17. Netherlands.
- Dannhardt, G. & W. Kiefer (2007) [Antiepileptics--action principles and structural parameters]. *Pharm Unserer Zeit*, 36, 270-81.
- Devinsky, O., D. C. Hesdorffer, D. J. Thurman, S. Lhatoo & G. Richerson (2016) Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol*, 15, 1075-88.
- Dlouhy, B. J., B. K. Gehlbach, C. J. Kreple, H. Kawasaki, H. Oya, C. Buzza, M. A. Granner, M. J. Welsh, M. A. Howard, J. A. Wemmie & G. B. Richerson (2015) Breathing Inhibited When Seizures Spread to the Amygdala and upon Amygdala Stimulation. *J Neurosci*, 35, 10281-9.
- Doumlele, K., D. Friedman, J. Buchhalter, E. J. Donner, J. Louik & O. Devinsky (2017) Sudden Unexpected Death in Epilepsy Among Patients With Benign Childhood Epilepsy With Centrottemporal Spikes. *JAMA Neurol*, 74, 645-649.
- Elwan, S., A. Alexopoulos, D. C. Silveira & P. Kotagal (2018) Lateralizing and localizing value of seizure semiology: Comparison with scalp EEG, MRI and PET in patients successfully treated with resective epilepsy surgery. *Seizure*, 61, 203-208.
- Epilepsy, C. o. C. a. T. o. t. I. L. A. (1981) Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 22, 489-501.
- (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30, 389-399.
- Ergul, Y., B. Ekici, B. Tatli, K. Nisli & M. Ozmen (2013) QT and P wave dispersion and heart rate variability in patients with Dravet syndrome. *Acta Neurol Belg*, 113, 161-6.

- Faingold, C. L., S. Tupal & M. Randall (2011) Prevention of seizure-induced sudden death in a chronic SUDEP model by semichronic administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Epilepsy Behav*, 22, 186-90.
- Fisher, R. S. 2015. Redefining epilepsy. In *Curr Opin Neurol*, 130-5. England.
- Fisher, R. S., C. Acevedo, A. Arzimanoglou, A. Bogacz, J. H. Cross, C. E. Elger, J. Engel, Jr., L. Forsgren, J. A. French, M. Glynn, D. C. Hesdorffer, B. I. Lee, G. W. Mathern, S. L. Moshe, E. Perucca, I. E. Scheffer, T. Tomson, M. Watanabe & S. Wiebe (2014) ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55, 475-82.
- Fisher, R. S., J. H. Cross, J. A. French, N. Higurashi, E. Hirsch, F. E. Jansen, L. Lagae, S. L. Moshé, J. Peltola, E. Roulet Perez, I. E. Scheffer & S. M. Zuberi (2018) Operationale Klassifikation der Anfallsformen durch die Internationale Liga gegen Epilepsie: Positionspapier der ILAE-Klassifikations- und Terminologiekommision. *Zeitschrift für Epileptologie*, 31, 272-281.
- Fisher, R. S., W. van Emde Boas, W. Blume, C. Elger, P. Genton, P. Lee & J. Engel, Jr. 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). In *Epilepsia*, 470-2. United States.
- Freitag, C. M., T. W. May, M. Pfafflin, S. König & D. Rating. 2001. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes in children and adolescents: a population-based prospective study in Germany. In *Epilepsia*, 979-85. United States.
- Goldberger, J. J., S. Challapalli, R. Tung, M. A. Parker & A. H. Kadish (2001) Relationship of heart rate variability to parasympathetic effect. *Circulation*, 103, 1977-83.
- Guenot, M., J. Isnard, P. Ryvlin, C. Fischer, K. Ostrowsky, F. Mauguier & M. Sindou (2001) Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. StereoElectroEncephaloGraphy. Indications, results, complications and therapeutic applications in a series of 100 consecutive cases. *Stereotact Funct Neurosurg*, 77, 29-32.
- Hamer, H. M., R. Dodel, A. Strzelczyk, M. Balzer-Geldsetzer, J. P. Reese, O. Schoffski, W. Graf, S. Schwab, S. Knake, W. H. Oertel, F. Rosenow & K. Kostev (2012) Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany - a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol*, 259, 2376-84.
- Harden, C., T. Tomson, D. Gloss, J. Buchhalter, J. H. Cross, E. Donner, J. A. French, A. Gil-Nagel, D. C. Hesdorffer, W. H. Smithson, M. C. Spitz, T. S. Walczak, J. W. Sander & P. Ryvlin (2017) Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 88, 1674-1680.
- Hauser, W. A., J. F. Annegers & L. T. Kurland (1993) Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 34, 453-68.

- Hesdorffer, D. C., G. Logroscino, E. K. Benn, N. Katri, G. Cascino & W. A. Hauser (2011a) Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester, Minnesota. *Neurology*, 76, 23-7.
- Hesdorffer, D. C., T. Tomson, E. Benn, J. W. Sander, L. Nilsson, Y. Langan, T. S. Walczak, E. Beghi, M. J. Brodie & A. Hauser (2011b) Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*, 52, 1150-9.
- Hesdorffer, D. C., T. Tomson, E. Benn, J. W. Sander, L. Nilsson, Y. Langan, T. S. Walczak, E. Beghi, M. J. Brodie & W. A. Hauser (2012) Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia*, 53, 249-252.
- Jeppesen, J., A. Fuglsang-Frederiksen, R. Brugada, B. Pedersen, G. Rubboli, P. Johansen & S. Beniczky (2014) Heart rate variability analysis indicates preictal parasympathetic overdrive preceding seizure-induced cardiac dysrhythmias leading to sudden unexpected death in a patient with epilepsy. *Epilepsia*, 55, e67-71.
- Johnston, S. C., R. Siedenberg, J. K. Min, E. H. Jerome & K. D. Laxer (1997) Central apnea and acute cardiac ischemia in a sheep model of epileptic sudden death. *Ann Neurol*, 42, 588-94.
- Kang, J. Y., A. H. Rabiei, L. Myint & M. Nei (2017) Equivocal significance of post-ictal generalized EEG suppression as a marker of SUDEP risk. *Seizure*, 48, 28-32.
- Katona, P. G. & F. Jih (1975) Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol*, 39, 801-5.
- Keller, A. E., R. Whitney, S. A. Li, M. S. Pollanen & E. J. Donner (2018) Incidence of sudden unexpected death in epilepsy in children is similar to adults. *Neurology*, 91, e107-e111.
- Kilinc, O., A. Cincin, A. Pehlivan, I. Midi, A. Kepez & K. Agan (2016) Assessment of Time and Frequency Domain Parameters of Heart Rate Variability and Interictal Cardiac Rhythm Abnormalities in Drug-naive Patients with Idiopathic Generalized Epilepsy. *J Epilepsy Res*, 6, 22-7.
- Kleiger, R. E., J. P. Miller, J. T. Bigger, Jr. & A. J. Moss (1987) Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 59, 256-62.
- Klem, G. H., H. O. Luders, H. H. Jasper & C. Elger (1999) The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 3-6.
- Kotsopoulos, I. A., T. van Merode, F. G. Kessels, M. C. de Krom & J. A. Knottnerus. 2002. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. In *Epilepsia*, 1402-9. United States.
- Kwan, P., A. Arzimanoglou, A. T. Berg, M. J. Brodie, W. Allen Hauser, G. Mathern, S. L. Moshe, E. Perucca, S. Wiebe & J. French (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51, 1069-77.

- Lamberts, R. J., R. D. Thijs, A. Laffan, Y. Langan & J. W. Sander (2012) Sudden unexpected death in epilepsy: People with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia*, 53, 253-7.
- Lerche, H., K. Jurkat-Rott & F. Lehmann-Horn. 2001. Ion channels and epilepsy. In *Am J Med Genet*, 146-59. United States: 2001 Wiley-Liss, Inc.
- Lhatoo, S. D., H. J. Faulkner, K. Dembny, K. Trippick, C. Johnson & J. M. Bird (2010) An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*, 68, 787-96.
- Lhatoo, S. D., M. Nei, M. Raghavan, M. Sperling, B. Zonjy, N. Lacuey & O. Devinsky (2016) Nonseizure SUDEP: Sudden unexpected death in epilepsy without preceding epileptic seizures. *Epilepsia*, 57, 1161-8.
- Liebenthal, J. A., S. Wu, S. Rose, J. S. Ebersole & J. X. Tao (2015) Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*, 84, 703-9.
- Lotufo, P. A., L. Valiengo, I. M. Bensenor & A. R. Brunoni (2012) A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 53, 272-82.
- Luders, H., J. Acharya, C. Baumgartner, S. Benbadis, A. Bleasel, R. Burgess, D. S. Dinner, A. Ebner, N. Foldvary, E. Geller, H. Hamer, H. Holthausen, P. Kotagal, H. Morris, H. J. Meencke, S. Noachtar, F. Rosenow, A. Sakamoto, B. J. Steinhoff, I. Tuxhorn & E. Wyllie (1998) Semiological seizure classification. *Epilepsia*, 39, 1006-13.
- Luders, H., G. F. Vaca, N. Akamatsu, S. Amina, A. Arzimanoglou, C. Baumgartner, S. R. Benbadis, A. Bleasel, A. Bermeo-Ovalle, A. Bozorgi, M. Carreno, M. Devereaux, S. Francione, N. G. Losarcos, H. Hamer, H. Holthausen, S. Jamal-Omidi, G. Kalamangalam, A. M. Kanner, S. Knake, N. Lacuey, S. Lhatoo, S. H. Lim, L. V. Londono, J. Mani, R. Matsumoto, J. P. Miller, S. Noachtar, A. Palmini, J. Park, F. Rosenow, A. Shahid, S. Schuele, B. J. Steinhoff, C. Akos Szabo, N. Tandon, K. Terada, W. V. E. Boas, P. Widdess-Walsh & P. Kahane (2019) Classification of paroxysmal events and the four-dimensional epilepsy classification system. *Epileptic Disord*, 21, 1-29.
- Luo, S., K. Michler, P. Johnston & P. W. Macfarlane (2004) A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol*, 37 Suppl, 81-90.
- Malik, M., P. Farbom, V. Batchvarov, K. Hnatkova & A. J. Camm (2002) Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT interval. *Heart*, 87, 220-8.
- Mativo, P., J. Anjum, C. Pradhan, T. N. Sathyaprabha, T. R. Raju & P. Satishchandra (2010) Study of cardiac autonomic function in drug-naive, newly diagnosed epilepsy patients. *Epileptic Disord*, 12, 212-6.
- McLean, B. N. & S. Wimalaratna (2007) Sudden death in epilepsy recorded in ambulatory EEG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 1395-7.
- McNamara, J. O. (1999) Emerging insights into the genesis of epilepsy. *Nature*, 399, A15-22.
- Morton, B., A. Richardson & S. Duncan (2006) Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): don't ask, don't tell? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 199-202.

- Moseley, B. D., E. C. Wirrell, K. Nickels, J. N. Johnson, M. J. Ackerman & J. Britton (2011) Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures. *Epilepsy Res*, 95, 237-45.
- Mueller, S. G., L. M. Bateman & K. D. Laxer (2014) Evidence for brainstem network disruption in temporal lobe epilepsy and sudden unexplained death in epilepsy. *Neuroimage Clin*, 5, 208-16.
- Mueller, S. G., M. Nei, L. M. Bateman, R. Knowlton, K. D. Laxer, D. Friedman, O. Devinsky & A. M. Goldman (2018) Brainstem network disruption: A pathway to sudden unexplained death in epilepsy? *Hum Brain Mapp*, 39, 4820-4830.
- Myers, K. A., L. E. Bello-Espinosa, J. D. Symonds, S. M. Zuberi, R. Clegg, L. G. Sadleir, J. Buchhalter & I. E. Scheffer (2018a) Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. *Epilepsia*, 59, 1372-1380.
- Myers, K. A., S. Sivathamboo & P. Perucca (2018b) Heart rate variability measurement in epilepsy: How can we move from research to clinical practice? *Epilepsia*, 59, 2169-2178.
- Nashef, L., E. L. So, P. Ryvlin & T. Tomson (2012) Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*, 53, 227-33.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (Issued: January 2012 last modified: January 2015) The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. *NICE clinical guideline 137*, <http://guidance.nice.org.uk/cg137>.
- Nei, M., M. R. Sperling, S. Mintzer & R. T. Ho (2012) Long-term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy. *Epilepsia*, 53, e137-40.
- Neligan, A., G. S. Bell, A. L. Johnson, D. M. Goodridge, S. D. Shorvon & J. W. Sander. 2011. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. In *Brain*, 388-95. England.
- Ngugi, A. K., C. Bottomley, I. Kleinschmidt, J. W. Sander & C. R. Newton (2010) Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, 51, 883-90.
- Novak, J. L., P. R. Miller, D. Markovic, S. K. Meymandi & C. M. DeGiorgio (2015) Risk Assessment for Sudden Death in Epilepsy: The SUDEP-7 Inventory. *Front Neurol*, 6, 252.
- O'Donoghue, M. F. & J. W. Sander. 1997. The mortality associated with epilepsy, with particular reference to sudden unexpected death: a review. In *Epilepsia*, S15-9. United States.
- Odom, N. & L. M. Bateman (2018) Sudden unexpected death in epilepsy, periictal physiology, and the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsia*, 59, e157-e160.
- Patodia, S., A. Somani, M. O'Hare, R. Venkateswaran, J. Liu, Z. Michalak, M. Ellis, I. E. Scheffer, B. Diehl, S. M. Sisodiya & M. Thom (2018) The ventrolateral medulla and medullary raphe in sudden unexpected death in epilepsy. *Brain*, 141, 1719-1733.

- Phyllis K. Stein, P., Matthew S. Bosner, MD, Robert E. Kleiger, MD, and Brooke M. Conger (1994) Heart rate variability A measure of cardiac autonomic tone. *Curriculum in Cardiology*.
- Picard, R. W., M. Migliorini, C. Caborni, F. Onorati, G. Regalia, D. Friedman & O. Devinsky (2017) Wrist sensor reveals sympathetic hyperactivity and hypoventilation before probable SUDEP. *Neurology*, 89, 633-635.
- Poh, M. Z., T. Loddenkemper, C. Reinsberger, N. C. Swenson, S. Goyal, M. C. Sabtala, J. R. Madsen & R. W. Picard (2012) Convulsive seizure detection using a wrist-worn electrodermal activity and accelerometry biosensor. *Epilepsia*, 53, e93-7.
- Ponnusamy, A., J. L. Marques & M. Reuber (2012) Comparison of heart rate variability parameters during complex partial seizures and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 53, 1314-21.
- Reinsberger, C., D. L. Perez, M. M. Murphy & B. A. Dworetzky (2012) Pre- and postictal, not ictal, heart rate distinguishes complex partial and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*, 23, 68-70.
- Rheims, S., B. M. Alvarez, V. Alexandre, J. Curot, L. Maillard, F. Bartolomei, P. Derambure, E. Hirsch, V. Michel, F. Chassoux, D. Tourniaire, A. Crespel, A. Biraben, V. Navarro, P. Kahane, B. De Toffol, P. Thomas, S. Rosenberg, L. Valton, L. Bezin, P. Ryvlin & R. M. s. group (2019) Hypoxemia following generalized convulsive seizures: Risk factors and effect of oxygen therapy. *Neurology*, 92, e183-e193.
- Roberts, W. C. & M. A. Silver (1983) Norman Jefferis Holter and ambulatory ECG monitoring. *Am J Cardiol*, 52, 903-6.
- Rosenow, F., T. Bast, T. Czech, M. Feucht, V. H. Hans, C. Helmstaedter, H. J. Huppertz, S. Noachtar, F. Oltmanns, T. Polster, M. Seeck, E. Trinka, K. Wagner & A. Strzelczyk (2016) Revised version of quality guidelines for presurgical epilepsy evaluation and surgical epilepsy therapy issued by the Austrian, German, and Swiss working group on presurgical epilepsy diagnosis and operative epilepsy treatment. *Epilepsia*, 57, 1215-20.
- Rugg-Gunn, F. J., R. J. Simister, M. Squirrell, D. R. Holdright & J. S. Duncan (2004) Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet*, 364, 2212-9.
- Ryvlin, P., M. Cucherat & S. Rheims (2011) Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol*, 10, 961-8.
- Ryvlin, P., L. Nashef, S. D. Lhatoo, L. M. Bateman, J. Bird, A. Bleasel, P. Boon, A. Crespel, B. A. Dworetzky, H. Hogenhaven, H. Lerche, L. Maillard, M. P. Malter, C. Marchal, J. M. Murthy, M. Nitsche, E. Pataraiia, T. Rabben, S. Rheims, B. Sadzot, A. Schulze-Bonhage, M. Seyal, E. L. So, M. Spitz, A. Szucs, M. Tan, J. X. Tao & T. Tomson (2013) Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*, 12, 966-77.
- Ryvlin, P., S. Rheims & S. D. Lhatoo (2019) Risks and predictive biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy patient. *Curr Opin Neurol*, 32, 205-212.

- Ryvlin, P., E. L. So, C. M. Gordon, D. C. Hesdorffer, M. R. Sperling, O. Devinsky, M. T. Bunker, B. Olin & D. Friedman (2018) Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia*, 59, 562-572.
- Scheffer, I. E., S. Berkovic, G. Capovilla, M. B. Connolly, J. French, L. Guilhoto, E. Hirsch, S. Jain, G. W. Mathern, S. L. Moshé, D. R. Nordli, E. Perucca, T. Tomson, S. Wiebe, Y.-H. Zhang & S. M. Zuberi (2018) ILAE-Klassifikation der Epilepsien: Positionspapier der ILAE-Kommission für Klassifikation und Terminologie. *Zeitschrift für Epileptologie*, 31, 296-306.
- Scheffer, I. E., S. Berkovic, G. Capovilla, M. B. Connolly, J. French, L. Guilhoto, E. Hirsch, S. Jain, G. W. Mathern, S. L. Moshe, D. R. Nordli, E. Perucca, T. Tomson, S. Wiebe, Y. H. Zhang & S. M. Zuberi (2017) ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58, 512-521.
- Schulz, R., C. G. Bien & T. W. May (2018) Decreasing SUDEP incidence in a tertiary epilepsy center between 1981 and 2016: Effects of better patient supervision. *Epilepsy Behav*, 92, 1-4.
- Shankar, R., D. Cox, V. Jalihal, S. Brown, J. Hanna & B. McLean (2013) Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): development of a safety checklist. *Seizure*, 22, 812-7.
- Shmuelly, S., R. Surges, J. W. Sander & R. D. Thijs (2016) Prone sleeping and SUDEP risk: The dynamics of body positions in nonfatal convulsive seizures. *Epilepsy Behav*, 62, 176-9.
- Sillanpaa, M. & S. Shinnar (2010) Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med*, 363, 2522-9.
- Sisodiya, S. M., W. R. Lin, M. V. Squier & M. Thom. 2001. Multidrug-resistance protein 1 in focal cortical dysplasia. In *Lancet*, 42-3. England.
- Stewart, M., R. Kollmar, K. Nakase, J. Silverman, K. Sundaram, R. Orman & J. Lazar (2017) Obstructive apnea due to laryngospasm links ictal to postictal events in SUDEP cases and offers practical biomarkers for review of past cases and prevention of new ones. *Epilepsia*, 58, e87-e90.
- Strzelczyk, A., P. Adjei, C. A. Scott, S. Bauer, F. Rosenow, M. C. Walker & R. Surges (2011a) Postictal increase in T-wave alternans after generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*, 52, 2112-7.
- Strzelczyk, A., M. Czenus, S. Bauer, H. M. Hamer, I. W. Mothersill, T. Grunwald, B. Hillenbrand, A. Ebner, B. J. Steinhoff, G. Kramer & F. Rosenow (2011b) Management and long-term outcome in patients presenting with ictal asystole or bradycardia. *Epilepsia*, 52, 1160-7.
- Strzelczyk, A., G. Zschebek, S. Bauer, C. Baumgartner, M. Grond, A. Hermsen, M. Kieslich, G. Kramer, G. Kurlemann, T. W. May, T. Mayer, B. A. Neubauer, M. Pfafflin, B. Plecko, P. Ryvlin, S. Schubert-Bast, H. Stefan, E. Trinka, S. Knake, C. Seifart & F. Rosenow (2016) Predictors of and attitudes toward counseling about SUDEP and other epilepsy risk factors among Austrian, German, and Swiss neurologists and neuropsychiatrists. *Epilepsia*, 57, 612-20.

- Suorsa, E., J. T. Korpelainen, H. Ansakorpi, H. V. Huikuri, V. Suorsa, V. V. Myllyla & J. I. Isojarvi (2011) Heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy-A long-term follow-up study. *Epilepsy Res*, 93, 80-3.
- Surges, R., P. Adjei, C. Kallis, J. Erhuero, C. A. Scott, G. S. Bell, J. W. Sander & M. C. Walker (2010a) Pathologic cardiac repolarization in pharmaco-resistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study. *Epilepsia*, 51, 233-242.
- Surges, R. & J. W. Sander (2012) Sudden unexpected death in epilepsy: mechanisms, prevalence, and prevention. *Curr Opin Neurol*, 25, 201-7.
- Surges, R., C. A. Scott & M. C. Walker (2010b) Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology*, 74, 421-6.
- Surges, R., A. Strzelczyk, C. A. Scott, M. C. Walker & J. W. Sander (2011) Postictal generalized electroencephalographic suppression is associated with generalized seizures. *Epilepsy Behav*, 21, 271-4.
- Surges, R., P. Taggart, J. W. Sander & M. C. Walker (2010c) Too long or too short? New insights into abnormal cardiac repolarization in people with chronic epilepsy and its potential role in sudden unexpected death. *Epilepsia*, 51, 738-44.
- Sveinsson, O., T. Andersson, S. Carlsson & T. Tomson (2017) The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology*.
- (2018) Circumstances of SUDEP: A nationwide population-based case series. *Epilepsia*, 59, 1074-1082.
- Thurman, D. J., D. C. Hesdorffer & J. A. French (2014) Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia*, 55, 1479-85.
- Toichi, M., T. Murai, A. Sengoku & K. Miyoshi (1998) Interictal change in cardiac autonomic function associated with EEG abnormalities and clinical symptoms: a longitudinal study following acute deterioration in two patients with temporal lobe epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 52, 499-505.
- Tomson, T., M. Ericson, C. Ihrman & L. E. Lindblad (1998) Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res*, 30, 77-83.
- Tomson, T., L. Nashef & P. Ryvlin (2008) Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol*, 7, 1021-31.
- Tomson, T., O. Sveinsson, S. Carlsson & T. Andersson (2018) Evolution over time of SUDEP incidence: A nationwide population-based cohort study. *Epilepsia*, 59, e120-e124.
- Tsuji, H., F. J. Venditti, Jr., E. S. Manders, J. C. Evans, M. G. Larson, C. L. Feldman & D. Levy (1994) Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 90, 878-83.
- Udani, V. & N. Desai (2014) Proposed International League Against Epilepsy Classification 2010: new insights. *Indian J Pediatr*, 81, 883-7.
- van der Lende, M., D. C. Hesdorffer, J. W. Sander & R. D. Thijs (2018) Nocturnal supervision and SUDEP risk at different epilepsy care settings. *Neurology*, 91, e1508-e1518.

- Vilella, L., N. Lacuey, J. P. Hampson, M. R. S. Rani, R. K. Sainju, D. Friedman, M. Nei, K. Strohl, C. Scott, B. K. Gehlbach, B. Zonjy, N. J. Hupp, A. Zaremba, N. Shafiabadi, X. Zhao, V. Reick-Mitrisin, S. Schuele, J. Ogren, R. M. Harper, B. Diehl, L. Bateman, O. Devinsky, G. B. Richerson, P. Ryvlin & S. D. Lhatoo (2019) Postconvulsive central apnea as a biomarker for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Neurology*, 92, e171-e182.
- Walczak, T. S., I. E. Leppik, M. D'Amelio, J. Rarick, E. So, P. Ahman, K. Ruggles, G. D. Cascino, J. F. Annegers & W. A. Hauser (2001) Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology*, 56, 519-25.
- Wallace, R. H., C. Marini, S. Petrou, L. A. Harkin, D. N. Bowser, R. G. Panchal, D. A. Williams, G. R. Sutherland, J. C. Mulley, I. E. Scheffer & S. F. Berkovic. 2001. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. In *Nat Genet*, 49-52. United States.
- Wandschneider, B., M. Koepp, C. Scott, C. Micallef, S. Balestrini, S. M. Sisodiya, M. Thom, R. M. Harper, J. W. Sander, S. B. Vos, J. S. Duncan, S. Lhatoo & B. Diehl (2015) Structural imaging biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy. *Brain*, 138, 2907-19.
- Wellmer, J., C. M. Quesada, L. Rothe, C. E. Elger, C. G. Bien & H. Urbach (2013) Proposal for a magnetic resonance imaging protocol for the detection of epileptogenic lesions at early outpatient stages. *Epilepsia*, 54, 1977-87.
- Xu, Z., S. Ayyappan & U. Seneviratne (2015) Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what do patients think? *Epilepsy Behav*, 42, 29-34.

7 Anhang

7.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden waren

in Marburg:

Prof. Dr. Detlef K. Bartsch, Prof. Dr. Stefan Bauer, Prof. Dr. Erika Baum, Prof. Dr. Katja Becker, Prof. Dr. Stephan Becker, Prof. Dr. Roswitha Berger, Prof. Dr. Siegfried Bien, Prof. Dr. Stefan Bohlander, Prof. Dr. Alexander Brehm, Prof. Dr. Yalcin Cetin, Prof. Dr. Frank Czubayko, Prof. Dr. Jürgen Daut, Prof. Dr. Rita Engenhardt-Cabillic, Dr. Beate Feuser, PD Dr. Barbara Fritz, Prof. Dr. Susanne Fuchs-Winkelmann, Prof. Dr. Thomas M. Gress, Prof. Dr. Robert Grosse, Prof. Dr. Michael Hertl, Prof. Dr. Rainer Hofmann, Prof. Dr. Joachim Hoyer, Prof. Dr. Inge Kamp-Becker, Prof. Dr. Dr. Peter H. Kann, Prof. Dr. Ralf Kinscherf, Prof. Dr. Tilo Kircher, Prof. Dr. Klaus J. Klose, Prof. Dr. Susanne Knake, Prof. Dr. Johannes Kruse, Prof. Dr. Roland Lill, Prof. Dr. Michael Lohoff, Prof. Dr. Markus Luster, Prof. Dr. Andreas H. Mahnken, Prof. Dr. Rolf F. Maier, Prof. Dr. Andrea Maisner, Prof. Dr. Roland Moll, Prof. Dr. Rainer Moosdorf, Prof. Dr. Rolf Müller, Prof. Dr. Dr. Ulrich Mueller, Prof. Dr. Dr. Andreas Neff, Prof. Dr. Andreas Neubauer, Prof. Dr. Bernhard Neumüller, Prof. Dr. Christopher Nimsky, Prof. Dr. Dr. Wolfgang H. Oertel, Prof. Dr. Dominik Oliver, Prof. Dr. Axel Pagenstecher, Prof. Dr. Tim D. Plant, Prof. Dr. Harald Renz, Prof. Dr. Gerd Richter, Dr. Jorge Riera-Knorrenschild, Prof. Dr. Felix Rosenow, Prof. Dr. Steffen Ruchholtz, Prof. Dr. Irmtraut Sahmland, Prof. Dr. Helmut Schäfer, Prof. Dr. Jürgen Schäfer, Prof. Dr. Bernhard Schieffer, Prof. Dr. Bernd T. Schmeck, Prof. Dr. Stephan Schmidt, Prof. Dr. Gerhard Schratt, Prof. Dr. Guido Seitz, Prof. Dr. Walter Sekundo, Prof. Dr. Adam Strzelczyk, Prof. Dr. Afshin Teymoortash, Prof. Dr. Kati Thieme, Prof. Dr. Björn Tackenberg, Prof. Dr. Lars Timmermann, Prof. Dr. Claus Franz Vogelmeier, Prof. Dr. Uwe Wagner, Prof. Dr. Jochen A. Werner, Prof. Dr. Eberhard Weihe, Prof. Dr. Hinnerk Wulf

in Bad Wildungen:

Dr. Ulf Jonas

in Gießen:

Prof. Dr. Manfred Riße, Prof. Dr. Volker Roelcke, Prof. Dr. Joachim Schneider

in Kassel:

PD Dr. Wulf Hamelmann, PD Dr. Johannes Heimbucher, Dr. Michael Hoffmann

7.2 Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Adam Strzelczyk, für die Möglichkeit der Promotion und die Unterstützung während der Arbeit an dieser bedanken. Dank ihm entdeckte ich meine Begeisterung für die Epileptologie, auf deren Gebiet ich inzwischen wissenschaftlich und klinisch tätig bin.

Darüber hinaus gilt mein aufrichtiger Dank meiner Kollegin Jaclyn Schmidt und meinem Kollegen Paolo Waschik, die mich bei der Datenerhebung zu vorliegender Studie im Rahmen ihrer jeweils eigenen Promotion wesentlich unterstützten.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Prof. Dr. Susanne Knake und Herrn Prof. Dr. Felix Rosenow, unter deren jeweiliger Leitung ich die vorliegende Studie am Epilepsiezentrum Hessen in Marburg durchführen durfte.

Ohne den unterstützenden Beistand meiner Eltern, Geschwister und Freunde wäre die Erstellung dieser Arbeit niemals möglich gewesen. Hierfür möchte ich ihnen aufrichtig danken.