



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**SUDEP - Sudden Unexpected Death in Epilepsy Patients -
Plötzlicher unerwarteter Tod bei Epilepsie Patienten - Eine
systematische Literaturrecherche und Analyse der
Neuropathologischen Datenbank in Nova Scotia, Kanada**

Autor: Isabel Muth
Institut / Klinik: Epilepsie-Zentrum Bethel, Bielefeld / Dalhousie University,
Halifax, Canada
Doktorvater: Prof Dr. B. Pohlmann-Eden

Die Diagnose SUDEP (Sudden Unexpected/Unexplained Death in Epilepsy Patients) ist unverändert eine häufige tragische Todesursache bei Epilepsie-Patienten, die in den vergangenen Jahren zu einem dramatischen Anstieg wissenschaftlicher Arbeiten geführt hat. Pathomechanismen, Risikofaktoren, Präventionsmechanismen und auch der Umgang von Patienten und Medizinern mit diesem Thema werden zunehmend diskutiert und analysiert. Diese Dissertation untersucht als Haupthypothese, dass die bislang gültigen Kriterien der Diagnose SUDEP im Kontext einer neuen methodischen Perspektive (unselektierte ungeklärte Todesfälle einer neuropathologischen Datenbank) neue Fragen zur Definition und zur Pathophysiologie aufwirft.

Im **ersten Teil der Arbeit** wird anhand einer systematischen Recherche der Fachliteratur aus den Jahren 2002 bis 2014 ein Überblick über Epidemiologie, Pathomechanismen und Risikofaktoren von SUDEP gegeben. Hierbei steht eine kritische Auseinandersetzung mit drei publizierten derzeit maßgeblichen Definitionen (Annegers 1997 und Nashef 1997 & 2012) im Fokus. Grenzen und die Variabilität der SUDEP Definitionen werden aufgezeigt. Pathophysiologisch wird der Einfluss von epileptischen Anfällen auf das autonome Nervensystem betrachtet. Hierbei ergibt sich, dass epileptische Anfälle zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, zu Asystolie, zu Herzrhythmusstörungen und zu einer Verringerung der Herzfrequenzvariabilität führen können. Auf respiratorischer Seite kann es zu einer insuffizienten Atmung und zu Apnoen kommen, was zu einer Gewebshypoxie führen kann. Eine wichtige Rolle hierbei, könnte der über das Serotonin vermittelte und über das CO₂-Level gesteuerte zentrale Atemtrieb spielen. Im Elektroenzephalogramm werden PGES Muster ("postictal Generalized EEG Suppression") als möglicher Prädiktor für SUDEP diskutiert. Allerdings ist dies noch Bestandteil jüngerer Forschung und es kann noch keine präzise Aussage hierzu getroffen werden. Diese Pathomechanismen wurden in den letzten Jahren zunehmend auf genetische Dispositionen hin untersucht. In der SUDEP Literatur kristallisierten sich insbesondere die folgenden Risikofaktoren und Parameter heraus: männliches Geschlecht, mittleres Lebensalter, Non-compliance, spezifische Medikamente, nächtliche Anfälle, generalisiert tonisch-klonische Anfälle und Alkoholmissbrauch. Die Schwierigkeit der Anwendbarkeit der derzeitigen SUDEP-Definitionen wird im **zweiten Teil** am praktischen Beispiel illustriert. Hier werden unklare Todesfälle der Jahre 2002 bis 2012 der neuropathologischen Datenbank der Dalhousie University in Halifax, Canada systematisch ausgewertet. Es wurden alle vorhandenen klinischen Angaben von 1367 verstorbenen Patienten der Neuropathologie analysiert und versucht die Todesdiagnosen nach den derzeitigen Kriterien von SUDEP retrospektiv zuzuordnen. Hierbei wurden 34 Patienten identifiziert, die mit Wahrscheinlichkeit die Kriterien von SUDEP-Fälle erfüllten. Unter Berücksichtigung derzeit diskutierter pathophysiologischer Mechanismen (siehe Literaturüberblick) wurden erstmals auch solche Todesfälle eingeschlossen und als SUDEP klassifiziert, wenn alle anderen Todesursachen unwahrscheinlich waren und trotz Fehlen von Hinweisen auf klinisch beobachtete Anfälle neuropathologisch Läsionen vorlagen, die potentiell epileptogen, d.h. Epilepsie-induzierend waren. Die vorliegende Dissertation zeigt damit einen innovativen Ansatz, SUDEP-Fälle potenziell zu identifizieren und hinterfragt derzeitige Kriterien. Sie versucht auch Grenzen bisheriger Forschungsperspektiven zu beleuchten. Desweiteren regt sie an, dringend neue Wege zu beschreiten, zum Beispiel eine umfassende riesige Datenbasis zu schaffen (Big-Data-Analysis), große longitudinale multizentrische Ergebnisse zu generieren und noch sorgfältiger Variablen und Einzelkasuistiken multidisziplinär zu dokumentieren.