

Aus dem interdisziplinären Epilepsiezentrum
(Leiter: Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA)
der Klinik und Poliklinik für Neurologie
(Direktorin: Univ.- Prof. Dr. med. Agnes Flöel)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Entwicklung und Validierung einer Checkliste zur informierten Entscheidungsfindung für eine
Lumbalpunktion zur Liquoranalyse nach erstmaligem epileptischem Anfall oder Status
epilepticus**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2023

vorgelegt von:
Konrad Gag
geb. am 26.04.1991
in Güstrow

Dekan: Prof. Dr. med. Karlhans Endlich

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Felix von Podewils

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Hajo Hamer

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum J02.15 der Klinik und Poliklinik für MKG-Chirurgie

Tag der Disputation: 17.04.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	II
Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition epileptischer Anfall und Epilepsie	1
1.2 Ätiologie epileptischer Anfälle und Epilepsien.....	2
1.3 Epidemiologie epileptischer Anfälle und Epilepsien	2
1.4 Diagnostik.....	4
1.4.1 Lumbalpunktion.....	4
1.4.2 Liquordiagnostik.....	6
1.5 Zielsetzung.....	8
2 Methoden.....	10
2.1 Studienablauf.....	10
2.1.1 Klinische Prädiktoren eines liquorrelevanten Befundes nach erstem epileptischem Anfall	10
2.1.2 Inhaltsvalidität der Items	13
2.1.3 Retrospektive Validierung der Checkliste	16
2.1.4 Prospektive Validierung der Checkliste	17
2.2 Liquordiagnostik.....	18
2.3 Statistik.....	19
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Retrospektive Validierung der IDEAL-Checkliste.....	20
3.2 Prospektive Validierung der IDEAL-Checkliste.....	23
4 Diskussion	28
4.1 Datenlage zur Lumbalpunktion nach erstem epileptischen Ereignis.....	30
4.2 Ätiologien der retro- und prospektiven IDEAL-Studie.....	31
4.2.1 Infektionen	31
4.2.2 Autoimmune Erkrankungen.....	32
4.2.3 Neurodegenerative Erkrankungen	36
4.2.4 Meningeosis neoplastica und Subarachnoidalblutung.....	37
4.3 Limitationen.....	38
5 Zusammenfassung	40
6 Literaturverzeichnis.....	41
7 Appendix	i
7.1 Wissenschaftliche Arbeit.....	iii
7.2 Erklärung über Einzelanteile bei geteilter Erstautorenschaft	vi
7.3 Danksagung	vii

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risiken und Komplikationen der Lumbalpunktion.....	5
Tabelle 2: Erkrankungsauswahl mit möglichen Liquorveränderungen als Ursache epileptischer Anfälle	11
Tabelle 3: klinische Prädiktoren für liquorrelevante Erkrankungen	12
Tabelle 4: Inhaltsvalidität der einzelnen vorgeschlagenen Items.....	14
Tabelle 5: klinische Daten der retrospektiven Patientenkohorte mit relevantem Befund in der Liquordiagnostik	21
Tabelle 6: Liquorbefunde der retrospektiven Patientenkohorte mit relevantem Befund in der Liquordiagnostik	22
Tabelle 7: Kontingenztafel der kombinierten IDEAL-Checklist in der retrospektiven Patientenkohorte.....	23
Tabelle 8. klinische Daten der prospektiven Patientenkohorte mit relevantem Befund in der Liquordiagnostik	25
Tabelle 9: Liquorbefunde der prospektiven Patientenkohorte mit relevantem Befund in der Liquordiagnostik	26
Tabelle 10: Kontingenztafel der kombinierten IDEAL-Checkliste der prospektiven Patientenkohorte	27

Alphabetisches Abkürzungsverzeichnis

ADEM	Akute disseminierte Enzephalomyelitis
AK	Antikörper
AMPA 2	α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropion acid
ANNA 3	anti-neuronal nuclear antibodies type 3
ASA	Akut-symptomatischer Anfall
CASPR2	Contactin-assoziertes Protein 2
CC	Zellzahl
CJD	Creutzfeldt-Jakob-Ekrankung
CRP	C-reaktives Protein
CV2/CRMP5	Collapsin Response Mediator Protein 5
CVR	Content Validity Ratio
DGN	deutsche Gesellschaft für Neurologie
DNER/Tr	Delta/Notch-like epidermal growth factor-related receptor
DPPX	Dipeptidyl-peptidase-like protein-6
EC	Erythrozythenzahl
EEG	Elektroenzephalographie
FACS	Durchflusszytometrie
GABA _B R	Gamma-Aminobuttersäure B Rezeptor
GAD65	Glutamatdekarboxylase 65
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
Ig	Immunglobulin
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie
LGII	Leucine-rich Glioma Inactivated Protein 1
mGluR1	metabotropic glutamate receptor 1
mGluR5	metabotropic glutamate receptor 5
MRT	Magnetresonanztomographie
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MS	Multiple Sklerose
MVZ	medizinisches Versorgungszentrum
NMDA-R	N-Methyl-D-Aspartat Rezeptor
NPV	Negativer prädiktiver Wert
OKB	Oligoklonale Banden
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PrPSc	Prionenprotein Scrapie
PPV	Positiver prädiktiver Wert
SAB	Subarachnoidalblutung
Sox1	SRY-Box Transcription Factor 1
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
Q _{Alb}	Albumin-Liquor/Serum-Quotient
Zic4	Zinc-finger protein 4
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Epilepsien und epileptische Anfälle gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen (Beghi 2020). Bei der Diagnosestellung wurde in der S1-Leitlinie von 2017 für erstmalige epileptische Anfälle der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) grundsätzlich eine Lumbalpunktion zur Gewinnung von Liquor cerebrospinalis empfohlen, um weitere Untersuchungen und gegebenenfalls Therapien bei einer infektiösen, entzündlichen, malignen oder neurodegenerativen Ursache zu initiieren (Elger und Berkenfeld 2017). Diese Aussage wurde erst nach Veröffentlichung dieser Studie in der S2k-Leitlinie von September 2023 leicht konkretisiert (Holtkamp und May 2023). Eine Lumbalpunktion sollte aufgrund der potenziellen therapeutischen Relevanz möglichst früh im Untersuchungsverlauf erfolgen. Ein unauffälliges Ergebnis der Liquoranalyse erhöht dabei auch die diagnostische Sicherheit des Behandlers. Aktuell gibt es zur Notwendigkeit und zum optimalen Zeitpunkt einer Lumbalpunktion zur Liquoranalyse nach einem erstmals aufgetretenen epileptischen Anfall keine ausreichend validierten wissenschaftlichen Untersuchungen. Umgekehrt gibt es ebenfalls keine evidenzbasierten Studien, unter welchen Umständen auf eine Lumbalpunktion zur Liquoranalyse nach erstmaligem epileptischem Anfall verzichtet werden kann.

Diese Studie wurde daher mit dem Ziel durchgeführt, einen diagnostischen Leitfaden zu entwickeln, der eine evidenzbasierte Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer Lumbalpunktion zur Liquoranalyse erlaubt, ohne eine relevante, mittels Liquoranalyse aber identifizierbare Ätiologie des erstmaligen epileptischen Anfalls zu übersehen.

1.1 Definition epileptischer Anfall und Epilepsie

Epileptische Anfälle entstehen durch exzessive oder synchrone Entladungen von Neuronen. Ein erstmaliger epileptischer Anfall bedeutet jedoch nicht automatisch den Beginn einer Epilepsie (Fisher et al. 2014). Nach der aktuell geltenden Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) kann eine Epilepsie erst diagnostiziert werden, wenn (1) mindestens zwei unprovizierte epileptische Anfälle mit einem zeitlichen Abstand von mindestens 24 Stunden aufgetreten sind, (2) ein unprovocierter Anfall mit einhergehender erhöhter Wahrscheinlichkeit (mindestens 60 %) für weitere Anfälle in den folgenden zehn Jahren auftritt oder (3) die Diagnose eines spezifischen Epilepsiesyndroms möglich ist (Fisher et al. 2014).

Einen Sonderfall stellt hierbei der Status epilepticus dar. Bei diesem kommt es zu einer abnorm verlängerten epileptischen Aktivität, entweder aufgrund eines Versagens der neuronalen Inhibition oder durch Mechanismen, die zu einer anhaltenden Exzitation führen. In Abhängigkeit von Anfallsform und Anfallsdauer kann es dabei zu einer neuronalen Schädigung bis hin zum Neuronenuntergang sowie zur Veränderung neuronaler Netzwerke kommen. Der Status epilepticus ist daher als ein „Notfall“ der Epilepsitherapie zu betrachten (Trinka et al. 2015).

Unter der Bezeichnung „epileptische Ereignisse“ werden im Folgenden sowohl epileptische Anfälle als auch Status epileptici zusammengefasst.

1.2 Ätiologie epileptischer Anfälle und Epilepsien

Die Einteilung von Epilepsien nach ihrer Ätiologie wurde zuletzt 2017 von der ILAE-Kommission überarbeitet. Gemäß der aktuellen Einteilung wird zwischen struktureller, genetischer, metabolischer, infektiöser, autoimmuner und unbekannter Ursache unterschieden (Scheffer et al. 2017).

Hiervon abzugrenzen sind erstmalige epileptische Anfälle, welche die Kriterien zur Diagnose einer Epilepsie nicht erfüllen und keinen ersichtlichen Auslöser haben. Diese epileptischen Anfälle werden als unprovizierte Anfälle bezeichnet.

Akut-symptomatische Anfälle (ASA) hingegen sind durch eine akute Störung des neuronalen Netzwerkes gekennzeichnet und treten nach Wiederherstellung der neuronalen Integrität bzw. Abwesenheit des auslösenden Faktors nicht erneut auf. Nach der von Beghi et al. entwickelten Definition sind epileptische Anfälle, die in den ersten sieben Tagen nach einer cerebralen Schädigung (zum Beispiel einem cerebrovaskulären Ereignis oder einem Trauma) auftreten, aufgrund des geringeren Risikos für Rezidivanfälle als ASA zu werten (Beghi et al. 2010). Weiterhin werden epileptische Anfälle, die in zeitlichem Zusammenhang mit beispielsweise Intoxikation oder Substanzentzug, schweren metabolischen Entgleisungen, Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder bestimmten cerebralen Autoimmunerkrankungen stehen, ebenfalls als ASA klassifiziert (Beghi et al. 2010; Mauritz et al. 2022).

1.3 Epidemiologie epileptischer Anfälle und Epilepsien

Mit einer Inzidenz von 61,4 pro 100.000 Patientenjahre und einer weltweiten Prävalenz von 2-3 % ist Epilepsie eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen (Beghi 2020; Gavvala und

Schuele 2016). Laut Beghi et al. litten im Jahr 2016 etwa 45,9 Millionen Menschen weltweit unter einer Epilepsie (Beghi et al. 2019), während Thijs et al. sogar von 70 Millionen Betroffenen ausgehen (Thijs et al. 2019).

Die Prävalenz hat dabei eine zweigipflige Verteilungskurve: während bei jüngeren Patientinnen und Patienten (unter 15 Jahren) aufgrund einer genetischen Prädisposition gehäuft idiopathische, generalisierte Epilepsien diagnostiziert werden, stehen im Alter (über 60 Jahren) strukturelle Veränderungen, beispielsweise aufgrund von cerebrovaskulären Ereignissen und Neoplasien, im Vordergrund (Sartori et al. 2018; Sen et al. 2020; Beghi et al. 2019).

Epileptische Anfälle insgesamt treten mit einer Lebenszeitprävalenz von 8-10 % auf und damit zwei- bis dreimal häufiger als Epilepsien (Pohlmann-Eden et al. 2006). Dabei haben etwa die Hälfte aller epileptischen Anfälle einen akut-symptomatischen Ursprung (Beghi et al. 2010). Diese ASA haben eine Prävalenz von 29-39 pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Gavvala und Schuele 2016). Bei Kindern sind Fieber (sogenannte „Fieberkrämpfe“), Traumata und Intoxikationen die häufigste Ursache akut-symptomatischer Anfälle. Hingegen werden bei Erwachsenen vor allem metabolische Veränderungen, Intoxikationen bzw. Entzugssyndrome, Traumata und Infektionen des zentralen Nervensystems als Ursache akut-symptomatischer Anfälle beobachtet (Bast und Carmant 2013; Vu et al. 2018).

Das Rezidivrisiko für weitere epileptische Anfälle variiert dabei erheblich. Nach einem erstmaligen unprovokierten Anfall ist das Risiko für einen erneuten epileptischen Anfall verglichen mit einem erstmaligen ASA um 80 % erhöht (Hesdorffer et al. 2009). Auch in der Gruppe der ASA besteht eine deutliche Heterogenität, sodass epileptische Anfälle, die mit einer strukturellen Hirnschädigung einhergehen, mit einem höheren Risiko für weitere Anfälle verbunden sind (z. B. Neurozystizerkose um 18-31 % oder Schädel-Hirn-Trauma um 45-100 %), als ASA mit passageren Veränderungen (z. B. schwere Elektrolytstörungen) (Zelano 2021; Gunawardane und Fields 2018).

Aufgrund der weltweit steigenden Lebenserwartung und damit altersentsprechendem Risiko für cerebrovaskuläre Ereignisse und Neoplasien wird eine Zunahme der Inzidenz epileptischer Anfälle erwartet (Sen et al. 2020; Beghi et al. 2019). Hieraus ergeben sich zukünftige Anforderungen an diagnostische und therapeutische Strukturen mit direkten Folgen für den Patienten sowie gesundheitsökonomischen Konsequenzen.

1.4 Diagnostik

Die durchgeführte Diagnostik nach dem ersten Auftreten eines epileptischen Anfalls oder Status epilepticus dient im Wesentlichen der Klärung der Ätiologie sowie des Anfallsrezidivrisikos und damit der frühen Differenzierung, ob es sich um einen ASA, einen ersten unprovokierten Anfall oder den ersten Anfall im Rahmen einer beginnenden Epilepsie handelt. Zusätzlich sollten nicht-epileptische Ereignisse wie z. B. Präsynkopen und Synkopen, psychogene nicht-epileptische Anfälle oder transitorische ischämische Attacken frühzeitig abgegrenzt werden.

Da es sich bei Epilepsien um elektroklinische Syndrome handelt, ist neben einer ausführlichen Anamnese einschließlich Fremdanamnese, klinischem Befund und grundlegenden laborchemischen Parametern die Elektroenzephalographie (EEG) durch die Aufzeichnung epilepsietypischer Muster ein wesentlicher Baustein der Diagnostik und der Klassifikation epileptischer Anfälle (Rosenow et al. 2015). Zusätzlich ermöglicht die cerebrale Bildgebung u.a. mit (funktioneller) Kernspintomographie (MRT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT) die Darstellung neuronaler Netzwerke und struktureller Läsionen. Die möglichst genaue Lokalisation der epileptogenen Zone, einschließlich der Anfallsursprungszone, stellt gleichzeitig die diagnostische Grundlage der Epilepsiechirurgie dar (Sidhu et al. 2018).

1.4.1 Lumbalpunktion

Die Lumbalpunktion wurde erstmalig im Jahr 1881 von Heinrich Irenaeus Quincke (1842-1922) an Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Hirndruck durchgeführt und stellt noch heute die wichtigste Methode zur Liquorgewinnung durch mediane und interspinale Punktion im Bereich der unteren Lendenwirbelsäule des sitzenden oder liegenden Patienten in der klinischen Routine dar (Göring 2002; Perry et al. 2018). Die laboranalytische Liquoruntersuchung bietet die Möglichkeit des direkten Nachweises einer Inflammation im ZNS, beispielsweise hervorgerufen durch Infektionen (z. B. Meningitis, Enzephalitis, Myelitis), autoimmune Entzündungen (z. B. Multiple Sklerose, Neurosarkoidose) aber auch zur Detektion von Subarachnoidalblutungen, neurodegenerativen Erkrankungen und einer Meningeosis neoplastica. Daher wird eine Lumbalpunktion zur Gewinnung von Liquor cerebrospinalis häufig von Pädiatern, Neurologen, Internisten und Ärzten der Notfallversorgung bei

verschiedenen klinischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Sepsis mit unklarem Fokus oder einem dementiellen Syndrom zur weiteren Diagnostik durchgeführt (Tumani et al. 2020).

Obwohl Nebenwirkungen und Komplikationen selten sind und insbesondere auch durch die Anwendung atraumatischer Nadeln deutlich abgenommen haben, ist die Untersuchung trotz Beachtung der oben genannten Indikationen und Kontraindikationen (z. B. erhöhter intrakranieller Druck, Antikoagulation, Thrombozytopenie < 10.000/ μ l, Infektion im Bereich der Punktionsstelle) nicht frei von Risiken (Perry et al. 2018). Hier ist insbesondere das postpunktionelle Syndrom mit orthostatischen Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, sowie Photosensitivität zu nennen, das mit einer Häufigkeit von 5-10 % unter Verwendung von atraumatischen Punktionsnadeln auftritt. Diese Beschwerden haben eine häufige Spontanheilungsrate von 50-80 % in den ersten vier bis sieben Tagen und sprechen auf die Behandlung mit Koffein, Gabapentin und Theophyllin an (Dieterich 2018). Selten ist eine erneute Punktion zur Gabe eines sog. Blutpflasters (auch „blood patch“) notwendig (Dieterich 2018; Tumani et al. 2020). Weitere mögliche Komplikationen sind der Tabelle 1 genannt.

Tabelle 1: Risiken und Komplikationen der Lumbalpunktion (nach Dieterich 2018; Tumani et al. 2020)

Häufig (> 3 %)	Selten bis sehr selten (< 3 %)
- Schmerzen an der Punktionsstelle	- Herzkreislaufbeschwerden bis Synkope
- lokales Hämatom	- Infektion der Punktionsstelle
- passageres radikuläres Syndrom	- Blutungen, die zu neurologischen Ausfällen führen
	- subdurale Hämatome und Hygrome
	- meist reversible Innenohrtafonschwerhörigkeit (~ 2 %)
	- passagere Hirnnervenläsionen (am häufigsten Abduzensparesen)
	- epileptische Anfälle
	- Migräneepisodes

Auch wenn die Untersuchung insgesamt als gut verträglich eingeschätzt werden kann, sollten die von Erwachsenen erlebte Aufregung vor der Lumbalpunktion (ca. 58 %) und die periprozeduralen Schmerzen nicht unberücksichtigt bleiben (Umemura et al. 2022).

1.4.2 Liquordiagnostik

Bei der Liquoranalyse werden als Routineparameter die Leukozytenzahl (inklusive Zytodiagnostik), die Erythrozytenzahl, die Laktat- oder Glukosekonzentration, das Gesamteiweiß, der Albumin-Liquor/Serum-Quotient (Q_{Alb}), die quantitative Immunglobulin (Ig)-Synthese bestimmt und oligoklonale Banden (OKB) beurteilt.

Zur Beurteilung einer quantitativen intrathekalen Immunglobulinsynthese (IgG, IgM und IgA), welche einen wichtigen Marker für entzündliche Prozesse im ZNS darstellt, erfolgt eine Bestimmung der Proteinkonzentrationen als Liquor/Serum-Quotient in der logarithmierten Darstellung des Quotientendiagramms (sog. „Reibergramm“ nach [Reiber 1994]). Grundlage hierfür ist die Tatsache, dass die Konzentrationen von Proteinen, die nur in geringem Umfang intrathekal synthetisiert werden, maßgeblich von Diffusionsvorgängen über die Blut-Liquor-Schranke abhängig sind. Albumin wird als Plasmaprotein ausschließlich in der Leber produziert und gelangt daher nur mittels Diffusion in den Liquor. Der Albuminquotient gilt daher als wichtigster Marker für die Beurteilung der Blut-Liquor-Schrankenfunktion. Proteinkonzentrationen sollten daher immer als Liquor/Serum-Quotient interpretiert werden, um den Einfluss der Serumkonzentration zu eliminieren. In der logarithmierten Darstellung des Quotientendiagramms kann die Proteinkonzentration in Bezug zur jeweiligen Blut-Liquor-Schrankenfunktion bzw. Q_{Alb} dargestellt werden und eine Aussage über eine intrathekale Synthese oder eine Blut-Liquor Schrankenfunktionsstörung getroffen werden. (Reiber 1994, 2003)

In Abhängigkeit vom klinischen Bild können weitere spezielle Labordiagnostiken eingeleitet werden. So kann z. B. bei Verdacht einer subakuten oder chronischen entzündlichen ZNS-Erkrankung als sensitivere Methode die Bestimmung oligoklonaler Banden Aufschluss über eine qualitative intrathekale Synthese des Immunglobulin G im ZNS geben (Tumani et al. 2020). Hierfür wird IgG aus jeweils einer Liquor- und einer Serumprobe elektrophoretisch aufgetrennt und anschließend mittels Immunoblot sichtbar gemacht. Ab zwei ausschließlich im Liquor nachweisbaren OKB (sog. Liquor-spezifische OKB) gilt dies, auch bei unauffälliger Darstellung der Immunglobuline im Reiberdiagramm, als Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese und damit als Zeichen eines entzündlichen ZNS-Prozesses (Luxton et al. 1990; Deisenhammer et al. 2019).

Autoimmune Enzephalitiden manifestieren sich neben epileptischen Anfällen häufig durch unspezifische Beschwerden wie z. B. Kopfschmerzen, psychopathologische Auffälligkeiten und kognitive Defizite (van Sonderen et al. 2016). Bei dem Verdacht auf eine autoimmune Enzephalitis besitzt die Liquordiagnostik durch die mögliche Detektion antineuronaler Antikörper daher einen besonderen Stellenwert (Uy et al. 2021). Die Angaben für ursächliche Autoimmunenzephalitiden in spät manifestierenden Epilepsien bzw. epileptischen Anfällen bisher unklarer Genese liegen zwischen 6-9 % (von Podewils et al. 2017; Spatola und Dalmau 2017; Süße et al. 2021b). Für das Outcome der Patientinnen und Patienten ist eine frühestmögliche immunsuppressive Therapie bei spezifischen Autoimmunenzephalitiden essentiell (Thompson et al. 2018). Eine frühe ursächliche Therapie vermindert dabei nicht nur die Anfallshäufigkeit sondern auch weitere Krankheitsfolgen wie z. B. persistierende kognitive Dysfunktionen (Thompson et al. 2018).

Bei demenziellen Syndromen können epileptische Anfälle auftreten, sodass unter Berücksichtigung der altersabhängigen Verteilung und zunehmender Alterung der Bevölkerung mit wachsender Bedeutung zu rechnen ist. Auch hier kann die Analytik des Liquor cerebrospinalis bei der Differentialdiagnose assistieren. So erreicht die Kombination aus Phospho-Tau, Tau und der Quotient aus beta-Amyloid 1-42 und 1-40 ($A\beta$ 1-42/ $A\beta$ 1-40) bei einem demenziellen Syndrom aufgrund einer Alzheimer Erkrankung eine Sensitivität und Spezifität von 80-90 % (Wiltfang et al. 2016). Einschränkend muss genannt werden, dass in der aktuellen Leitlinie der DGN von 2016 die Bestimmung von Neurodestruktionsmarkern zur Diagnosestellung unklarer Fälle empfohlen, aber keine grundsätzliche Empfehlung für eine Lumbalpunktion zur Liquoranalyse ausgesprochen wird (Deuschl und Maier 2016).

Komplizierend kommt in der Bewertung von Liquorergebnissen im Rahmen von epileptischen Ereignissen hinzu, dass auch ein epileptischer Anfall oder Status epilepticus an sich zu Veränderungen der Laktat- und Proteinkonzentration im Liquor führen kann. Seltener kommt es ebenfalls zu einer leichten Pleozytose, diese ist dann zumeist Ausdruck der zugrundeliegenden entzündlichen Erkrankung (Süße et al. 2019a; Bajaj et al. 2022).

Die Analyse der Einzelparameter im Liquor ist dabei dem integrierten Liquorgesamtbefund unterlegen (Uhr et al. 2016). Da Erkrankungen des zentralen Nervensystems zu erkrankungsspezifischen Veränderungen der Liquorstandardparameter führen können, ermöglicht eine gemeinsame Auswertung der Einzelparameter, inklusive Zytodiagnostik,

Mikrobiologie und die Berücksichtigung der klinischen Symptome, eine höhere Diagnostikssicherheit (Uhr et al. 2016).

Bei einer bakteriellen Meningoenzephalitis kommt es z. B. zu einer deutlichen granulozytären Pleozytose (> 1000 Zellen/ μl) und einer Gesamteiweiß- (> 1000 mg/l) und Laktaterhöhung ($> 3,5$ mmol/l). Bei einer viralen Meningoenzephalitis hingegen findet sich häufig nur eine leichte bis mittelgradige und vor allem lymphozytäre Pleozytose (5-1000 Zellen/ μl). Auch die Laktatkonzentration ($< 3,5$ mmol/l) und Konzentration des Gesamteiweiß (< 1000 mg/l) sind geringer erhöht. Eine leichte lymphozytäre Pleozytose (5-30 Zellen/ μl), eine normale bis leicht gestörte Schrankenfunktion (Q_{Alb}), eine intrathekale IgG- und IgM-Synthese sowie der Nachweis isolierter OKB sind der klassische Befund einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung wie z. B. der Multiplen Sklerose (Tumani et al. 2020).

1.5 Zielsetzung

In der zum Studienzeitpunkt aktuellen Leitlinie der DGN zur Diagnose und Therapie des ersten epileptischen Anfalls und Epilepsien im Erwachsenenalter gab es nur wenige spezifische Empfehlungen, wann eine Liquoranalyse durchgeführt werden sollte (Elger und Berkenfeld 2017). Zudem gibt es aktuell kaum wissenschaftliche Daten über die Prävalenz von Infektionen oder anderen Ursachen für erstmalige epileptische Anfälle, die durch eine Liquordiagnostik nachgewiesen werden können.

Die rasche Untersuchung des Liquor cerebrospinalis nach erstmaligem epileptischem Anfall ermöglicht den Nachweis bzw. Ausschluss einer infektiösen und entzündlichen Ätiologie und erlaubt dadurch den gezielten Therapiebeginn. Zusätzlich wird eine Liquordiagnostik auch bei autoimmunen ZNS Erkrankungen (Spatola und Dalmau 2017), unklaren demenziellen Syndromen, zur Diagnostik einer Meningeosis neoplastica sowie zur Diagnose einer CT negativen Subarachnoidalblutung genutzt (Shahan et al. 2021).

Ziel der hier vorliegenden Studie war es daher eine Methode zu entwickeln, mit deren Hilfe evidenzbasiert und anhand klinischer Prädiktoren eine Entscheidung für oder gegen eine Lumbalpunktion nach erstem, unproviziertem epileptischem Anfall bei Erwachsenen getroffen werden kann.

Dabei soll die IDEAL (Informed DEcision for CSF Analysis after epiLeptic seizure)-Checkliste sowohl in der Akutphase im Bereich der Notaufnahme als auch in der weiteren Diagnostik nach

erstmaligem epileptischem Anfall zur Klärung der zugrundeliegenden Ätiologie eingesetzt werden und richtet sich daher vor allem an Ärztinnen und Ärzte im Bereich Neurologie, aber auch aus anderen Fachrichtungen wie Psychiatrie, Innere Medizin und Notfallmedizin (Süße et al. 2021a).

Die Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald bewertete sowohl die retrospektive (Ethikvotum: BB 052/17) als auch die prospektive Studie zustimmend (Ethikvotum: BB 208/20).

2 Methoden

2.1 Studienablauf

In der vorliegenden Arbeit wurden im ersten Schritt klinische Prädiktoren identifiziert, die eine Lumbalpunktion zur Liquoranalyse nach unproviziertem erstmaligem epileptischem Anfall notwendig machen. Diese Prädiktoren wurden anschließend durch eine Gruppe nationaler Expertinnen und Experten auf dem Gebiet der Epilepsie bewertet und anhand der Ergebnisse eine Checkliste erstellt. Im Anschluss wurde diese Checkliste sowohl an einer retrospektiven als auch an einer prospektiven Studienkohorte getestet.

2.1.1 Klinische Prädiktoren eines liquorrelevanten Befundes nach erstem epileptischem Anfall

Basierend auf wissenschaftlichen Vorarbeiten (Sutton et al. 2020; Krumholz et al. 2007) und klinischer Erfahrung haben in einem ersten Schritt drei Ärztinnen und Ärzte mit Erfahrung in der Versorgung von Patienten mit erstmaligem epileptischem Anfall und Status epilepticus (Panel 1: Felix von Podewils, Marie Süße und Konrad Gag; Universitätsmedizin Greifswald) mögliche Ursachen für einen epileptischen Anfall definiert, die mittels Liquordiagnostik nachgewiesen werden können. Dazu gehören: Infektionserkrankungen des ZNS, akute und chronische autoimmune ZNS-Erkrankungen (wie z. B. Autoimmunenzephalitis, Multiple Sklerose, akute disseminierte Enzephalomyelitis, systemischer Lupus erythematodes, Neurosarkoidose), Meningeosis neoplastica, Alzheimer-Erkrankung, Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJD) und CT negative Subarachnoidalblutungen (SAB) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Erkrankungsauswahl mit möglichen Liquorveränderungen als Ursache epileptischer Anfälle

Erkrankung	mögliche Liquorbefunde
Infektiöse Meningoenzephalitis	CC↑↑, Zelldifferenzierung, Laktat↑, Gesamteiweiß↑, ggf. Ig-Synthese, OKB im Verlauf, mikrobiologische / virologische Diagnostik
Akute und chronische autoimmune ZNS-Erkrankungen	CC ↑, Zelldifferenzierung (ggf. FACS), quantitative und qualitative Ig-Synthese, OKB, MRZ, antineuronale AK
Alzheimer Erkrankung	Ratio β -Amyloid 1-42/1-40↓, gesamt-Tau↑↑, p-Tau↑
CJD	NSE, S-100 ↑, Tau/ p-Tau ↑, 14-3-3 Protein, PrPSc
Subarachnoidalblutung (CT-neg.)	CC ↑, EC ↑, Ferritin ↑, Erythrophagen/Siderophagen
Meningeosis neoplastica	CC ↑, Zelldifferenzierung (ggf. FACS), Laktat, Gesamteiweiß ↑

AK Antikörper; CJD Creutzfeldt-Jakob-Krankheit; CT-neg. computertomographisch negativ; CC Zellzahl; EC Erythrozytenzahl; FACS Durchflusszytometrie; Ig Immunglobuline; OKB oligoklonale Banden; MRZ Masern-Röteln-Zoster-Reaktion; NSE neuronenspezifische Enolase; PrPSc Prionenprotein Scrapie; pTau phosphoryliertes Tauprotein; S-100 S-100 Protein

In einem nächsten Schritt wurden ätiologisch bedeutsame Erkrankungen, die epileptische Anfälle auslösen können und mittels einer Liquoranalyse nachgewiesen werden können, ausgewählt und ihre korrespondierenden klinischen Prädiktoren identifiziert (Tabelle 3).

Tabelle 3: klinische Prädiktoren für liquorrelevante Erkrankungen

Item	Begründung (Beispiele)
1. Temperatur > 38 °C	infektiöse Meningoenzephalitis
2. erhöhtes CRP oder Leukozytose im BB (unklarer eindeutiger Ursache)	infektiöse Meningoenzephalitis
3. quantitative oder qualitative Bewusstseinsminderung, anhaltend	infektiöse Meningoenzephalitis, Meningeosis neoplastica, SAB, akute autoimmune ZNS-Erkrankung
4. fokale neurologische Defizite, anhaltend, kein Todd'sches Phänomen	infektiöse Meningoenzephalitis, Meningeosis neoplastica, akute und chronische autoimmune ZNS-Erkrankung
5. Kopfschmerzen vor dem epileptischen Anfall	infektiöse Meningoenzephalitis, Meningeosis neoplastica, SAB
6. Bildgebung mit epileptogenem Fokus ohne eindeutige Ursache; mögliche entzündlich/infektiöse Ätiologie	infektiöse Meningoenzephalitis, akute und chronische autoimmune ZNS-Erkrankung
7. kognitive Defizite (SCD, MCI, demenzielle Syndrome)	akute und chronische autoimmune ZNS-Erkrankung, Alzheimer Erkrankung, CJD
8. Malignität (bekannt oder aktiv)	Akute autoimmune ZNS-Erkrankung, Meningeosis neoplastica,
9. Status epilepticus	infektiöse Meningoenzephalitis, akute und chronische autoimmune ZNS-Erkrankung, Alzheimer Erkrankung
10. Alter > 75 Jahre	infektiöse Meningoenzephalitis, Meningeosis neoplastica, Alzheimer Erkrankung, CJD

ADEM Akute disseminierte Enzephalomyelitis; CRP C-reaktives Protein; BB Blutbild; CJD Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung; SAB Subarachnoidalblutung; SCD subjective cognitive decline, MCI mild cognitive impairment

Als anhaltende quantitative und/oder qualitative Bewusstseinsstörung im Sinne eines postiktalen Zustandes wurde eine Dauer von > 45 min nach Ende des klinischen epileptischen Anfalls (ohne sedierende Medikamentengabe) festgelegt. Die Dauer der Bewusstseinsstörung ist hierbei abhängig von der Art des epileptischen Anfalls. So kann ein postiktaler Zustand bei kurzen Absencen gänzlich fehlen und bei fokalen zu bilateralen, klonisch-tonischen Anfällen etwa 45 Minuten und mehr anhalten. Bei mehr als 60 min anhaltender Bewusstseinsminderung sollte ein Status epilepticus non-convulsivus berücksichtigt werden (Pottkämper et al. 2020).

Passagere neurologische Defizite, wie z. B. Paresen, treten in 13,4 % der Fälle nach fokalen epileptischen Anfällen auf und werden nach dem Beschreiber Robert Bentley Todd auch als „Todd'sches Phänomen“ bezeichnet (Gallmetzer et al. 2004). Die dabei auftretenden postiktalen Phänomene bilden sich zwar langsam zurück, können aber von wenigen Minuten auch bis zu 36 Stunden anhalten (Rolak et al.; Subota et al. 2019). Die Ursache ist bisher nicht eindeutig geklärt. Es werden sowohl hypoxische Gründe und Mechanismen der Hypoperfusion als auch ein Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neurotransmittern, pH-Veränderungen sowie eine veränderte Rezeptorpräsentation diskutiert (Fisher und Schachter 2000; Farrell et al. 2016). Das klinische Bild postiktaler Phänomene ist sehr variabel und abhängig von der Lokalisation der Anfallsaktivität im Kortex und kann neben Paresen auch Sprachphänomene, psychologische Merkmale sowie Kopfschmerzen umfassen (Subota et al. 2019).

2.1.2 Inhaltsvalidität der Items

Mit dem Ziel eines allgemeingültigen und validen diagnostischen Pfades wurden die von Panel 1 identifizierten klinischen Prädiktoren anschließend durch eine Gruppe deutscher Expertinnen und Experten aus unterschiedlichen Epilepsiezentren (Panel 2, n=10: Robert D. Nass, Bonn; Michael P. Malter, Köln; Carlos M. Quesada, Essen; Jan Remi, München; Gabriel Möddel, Münster; Susanne Knake, Marburg; Friedhelm C. Schmitt, Magdeburg; Martin Hirsch, Freiburg; Albrecht Kunze, Jena; Adam Strzelczyk, Frankfurt am Main) beurteilt. Dabei wurde jedes Item einzeln unter der Fragestellung nach einem möglichen Einfluss auf die Entscheidung für oder gegen eine Lumbalpunktion zur Liquoranalyse bewertet. Zur Beurteilung der Entscheidungen des zweiten Expertengremiums wurde die von Lawshe vorgeschlagene Inhaltsvalidität (Content Validity Ratio [CVR]) verwendet (Lawshe 1975).

Tabelle 4: Inhaltsvalidität der einzelnen vorgeschlagenen Items

Item	CVR
Alter > 75 Jahre	-1
Status Epilepticus	0,78
CRP- oder Leukozytenerhöhung	-0,11
Temperatur > 38 °C	0,78
Kopfschmerz unmittelbar vor dem epileptischen Anfall	0,11
neues fokal-neurologisches Defizit	0,33
kognitives Defizit	0,33
prolongierte Bewusstseinsminderung	1
epileptogene Pathologie in CT oder MRT mit potentieller infektiöser Genese	0,78
maligne Erkrankung	0,33

CRP C-reaktives Protein, CT Computertomographie, CVR Content Validity Ratio, MRT Kernspintomographie

Dabei verwendet die CVR eine lineare Transformation eines proportionalen Übereinstimmungsgrades, wie viele Experten innerhalb eines Panels ein Item bewerten. Hierfür wird folgende Gleichung benutzt:

$$CVR = \frac{n_e - (N/2)}{N/2}$$

(CVR = Content Validity Ratio; n_e = Anzahl der Panelmitglieder, die ein Item für wesentlich halten; N = Anzahl der Panelmitglieder (Ayre und Scally 2014).

Ab einer CVR $\geq 0,8$ wurde die Relevanz eines Prädiktors als Mehrheitsentscheidung festgelegt.

Nach der Bewertung der zehn vorgeschlagenen Items durch Panel 2 wurden vier der ursprünglichen Prädiktoren direkt mit einem CVR $\geq 0,8$ bewertet und angenommen (siehe Tabelle 4). Nach den Empfehlungen der Expertinnen und Experten aus Panel 2 werden die vorgegebenen klinischen Prädiktoren abhängig von der akutmedizinischen Relevanz zweiteilig abgefragt. Der erste Teil der Checkliste, im Weiteren als „Akut-Part“ (A-Part) bezeichnet, soll unmittelbar nach der Krankenhauseinweisung beantwortet werden, um potentielle ZNS-Infektion zu identifizieren, die bei Verzögerung der Diagnosestellung um mehr als 3 Stunden mit einem schlechteren Outcome verbunden sind (Nauc ler et al. 2021). Der zweite Teil der Checkliste, im Folgenden als „Basis-Part“ (B-Part) bezeichnet, kann im weiteren Verlauf nach Abschluss der Akutdiagnostik genutzt werden (siehe Abbildung 1).

Nach den Empfehlungen der Expertinnen und Experten aus Panel 2 wurden folgende Anpassungen vorgenommen:

1. Drei Items wurden genauer spezifiziert (kognitive Defizite als „*akut, subakut, chronisch*“, maligne Erkrankung in: „*aktive* maligne Erkrankung“ und Status epilepticus als „Status epilepticus *de novo*“) und dem B-Part zugeordnet.
2. Die Items „Kopfschmerzen“ und „potentiell epileptogene Pathologie in CT oder MRT“ wurden ebenfalls präzisiert und in den A- und B-Part integriert.
3. Ein hohes Lebensalter und serologische Infektparameter wurden als nicht relevant eingestuft und damit abgelehnt. Dabei war ein hohes Alter aufgrund des steigenden Risikos für das Vorliegen neurodegenerativer Erkrankungen aber auch maligne und infektiöse Erkrankungen als Kriterium vorgeschlagen worden. Während Blut- und Serumdiagnostik aufgrund ihrer wichtigen Rolle in der klinischen Routine zur Eingrenzung der Differentialdiagnosen aufgeführt wurden. Diese wurden jeweils aufgrund ihrer geringen Spezifität vom Panel 2 abgelehnt. So können epileptische Ereignisse z. B. per se auch Leukozyten- und CRP-Erhöhungen im peripheren Blut verursachen (Neligan und Shorvon 2010; Alapirtti et al. 2012).
4. Als zusätzliches Item wurde auf Vorschlag des zweiten Panels die Kategorie der Autoimmunenzephalitis-assoziierten Symptome im B-Part ergänzt. Hierzu zählen pathognomonische klinische Symptome der häufigsten Antikörper positiven autoimmunen Enzephalitiden, wie faziobrachiodystone Anfälle (bei der LGI1 Enzephalitis), unklare Hyponatriämien, Bewegungsstörungen, sekundäre Psychosen, vegetative Dysregulation und Delta-brushes in der EEG-Ableitung (bei der NMDA Rezeptor Enzephalitis), Neuromyotonie (bei der CASPR2 Enzephalitis), und Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom (onkoneuronale Antikörper).

Abschließend erfolgte eine erneute Beurteilung der überarbeiteten Checkliste durch acht Mitglieder des Panel 2, hierbei wurden alle verbliebenen Items mit einem CVR $\geq 0,75$ (bei $n=8$) bewertet, sodass sie die Kriterien erfüllten und damit in die IDEAL-Checkliste aufgenommen wurden (siehe Abbildung 1).

Im Konsens wurde durch das Studienteam festgelegt, dass eine Liquoranalyse empfohlen wird, sobald mindestens eines der Items in der Notaufnahmesituation (A-Part) oder im weiteren diagnostischen Prozess (B-Part) zutrifft, um keine relevante Ätiologie zu übersehen.

Die IDEAL-Checkliste- Informed DEcision for CSF Analysis after epiLeptic seizure*		
Akut bzw. A-Teil (innerhalb von 3 h nach Einlieferung)	Ja	Nein
Temperatur ≥ 38 °C		
Kopfschmerz unmittelbar vor dem epileptischen Anfall		
epileptogene Pathologie in CT oder MRT mit potentieller infektiöser Genese		
prolongierte Bewusstseinsminderung (> 45 min)		
Basis bzw. B-Teil (während des stationären Aufenthaltes)		
Status Epilepticus de novo		
aktive, maligne Erkrankung		
epileptogene Pathologie in CT oder MRT mit potentieller autoimmuner Genese, neoplastische Meningitis, Blutung		
kognitives Defizit (Akut, subakut oder chronisch)		
Autoimmunenzephalitis assoziierte Merkmale (z. B. fazio-brachio-dystone Anfälle, Hyponatriämie, Bewegungsstörungen, Psychose, vegetative Dysregulation, Neuromyotonie, Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, extreme Delta Brush in der EEG)		

Abbildung 1: vorläufige Informed DEcision for CSF Analysis after epiLeptic seizures (IDEAL) – Checkliste

* Eine Liquoranalyse wird empfohlen, sobald ein Item zutrifft.

2.1.3 Retrospektive Validierung der Checkliste

In einem zweiten Schritt wurde dann die entwickelte Checkliste im Rahmen einer monozentrischen, retrospektiven Kohortenstudie auf ihre klinische Anwendbarkeit überprüft (Ethikvotum: BB 052/17). Dafür wurden die Daten von Patientinnen und Patienten ab dem 18. Lebensjahr retrospektiv untersucht, die zwischen 2007 und 2018 aufgrund eines erstmaligen epileptischen Anfalls im interdisziplinären Epilepsiezentrum, in der neurologischen Klinik oder auf der intensivmedizinischen Station der Universitätsmedizin Greifswald behandelt wurden. Dabei wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Rahmen der Routinediagnostik eine Liquoranalyse erhalten hatten. Die Indikation hierfür wurde nach klinikinternem Standard bei neu diagnostizierten epileptischen Anfällen und unklarer Ätiologie gestellt. Studienrelevante klinische und biographische Daten wurden der jeweiligen Krankenakte entnommen.

Nach der Ermittlung der Zeitspanne zwischen Krankenhausaufnahme und der ersten cerebralen Bildgebung (CT oder MRT) wurden die klinischen Items der Checkliste für jede Patientin getrennt nach A- und B-Part verblindet für die spezifischen Liquorergebnisse erhoben.

2.1.4 Prospektive Validierung der Checkliste

Aus der Erkenntnis der retrospektiven Validierung, dass eine verzögerte Lumbalpunktion bei einem Teil der Patienten zu einer verspäteten Diagnose der infektiösen Genese und damit schlechterem Outcome geführt hätte, erfolgte eine Anpassung der Zuordnung der Items im A- und B-Teil der IDEAL-Checkliste. Das Item „Status epilepticus de novo“ wurde aus dem A-Teil gestrichen und in den B-Teil integriert (Abbildung 2: endgültige Version der IDEAL-Checkliste). Diese überarbeitete Version war Grundlage der daraufhin durchgeführten prospektiven, monozentrischen Kohortenstudie (Ethikvotum: BB 208/20). In diese Studie wurden im festgelegten Zeitraum vom 04.02.2021 bis zum 04.06.2021 insgesamt 82 konsekutive Patientinnen und Patienten mit einem Alter von ≥ 18 Jahren eingeschlossen, die aufgrund eines erstmaligen epileptischen Anfalls im interdisziplinären Epilepsiezentrum, in der neurologischen Klinik oder auf der intensivmedizinischen Station an der Universitätsmedizin Greifswald behandelt wurden.

Auf mögliche kognitive Defizite wurde mittels des einfach durchzuführenden Screeningtests MoCA (Montreal Cognitive Assessment) untersucht. Bei auffälligen Testergebnissen ($< 26/30$ Punkte) oder bei subjektiver Angabe von kognitiven Leistungsstörungen wurde das Screeningverfahren um eine ausführliche neuropsychologische Testdiagnostik ergänzt (Nasreddine et al. 2005; Thomann et al. 2018).

Bei den Patientinnen und Patienten die in diesem Zeitraum vorstellig wurden, erfolgte die Indikationsstellung zur Lumbalpunktion im Rahmen der klinischen Routine und unabhängig von der Erhebung IDEAL-Checkliste.

Die IDEAL-Checkliste- Informed DEcision for CSF Analysis after epiLeptic seizure*		
Akut bzw. A-Teil (innerhalb von 3 h nach Einlieferung)	Ja	Nein
Temperatur ≥ 38 °C		
Kopfschmerz unmittelbar vor dem epileptischen Anfall		
epileptogene Pathologie in CT oder MRT mit potentieller infektiöser Genese		
prolongierte Bewusstseinsminderung (> 45 min)		
Status Epilepticus de novo		
Basis bzw. B-Teil (während des stationären Aufenthaltes)		
aktive, maligne Erkrankung		
epileptogene Pathologie in CT oder MRT mit potentieller autoimmuner Genese, neoplastische Meningitis, Blutung		
kognitives Defizit (Akut, subakut oder chronisch)		
Autoimmunenenzephalitis assoziierte Merkmale (z. B. fazio-brachio-dystone Anfälle, Hyponatriämie, Bewegungsstörungen, Psychose, vegetative Dysregulation, Neuromyotonie, Opsoklonus-Myoklonus-Syndrom, extreme Delta Brush in der EEG)		

Abbildung 2: endgültige Version der Informed DEcision for CSF Analysis after epiLeptic seizures (IDEAL) – Checkliste

*Eine Liquoranalyse wird empfohlen, sobald ein Item zutrifft.

2.2 Liquordiagnostik

Bei allen eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der retrospektiven und der prospektiven Kohorte erfolgte eine Liquoranalyse nach klinikinternem Standard. Die Zellzahl wurde innerhalb von zwei Stunden nach der Lumbalpunktion mikroskopisch mittels Fuchs-Rosenthal-Zählkammer bestimmt. Der Nachweis einer intrathekalen Immunglobulinsynthese erfolgte mit den Berechnungen nach Reiber (Reiber 1994). Oligoklonale Banden wurden mittels Immunfixation mit einem halbautomatisierten Agarose-Elektrophorese-System (Hydragel 9 CSF, Sebia Hydrasys 2 Scan, Sebia GmbH Fulda, Deutschland) bestimmt (Luxton et al. 1990). Dabei wurden die OKB unabhängig und verblindet durch zwei in der Liquoranalytik zertifizierte Personen mit anschließender Konsensentscheidung befundet.

Die Bestimmung der neuronalen Antikörper in Liquor und Serum erfolgte durch das medizinische Versorgungszentrum (MVZ) Labor Krone GbR, Siemensstraße 40, 32105 Bad Salzuflen, Deutschland. Die Diagnostik umfasst eine Testung auf Antikörper gegen neuronale Oberflächenantigene: NMDAR, GABA(B)-R, IGLON 5, AMPA 2, GAD65, DPPX, CASPR2, LGI1, mGluR5, Glycin-R, mGluR1 sowie klassische onkoneuronale und andere intrazelluläre Antikörper: Hu, Ma2/Ta, Yo, Ri, DNER/Tr, Zic4, CV2, Sox1, Amphiphysin, Recoverin, Titin.

Zusätzlich erfolgt ein Suchtest auf Maushirn nach Antikörpern gegen Neuropil, ANNA 3, Purkinjellantikörper, GAD65, GFAP, Adenylatkinase-5.

Biomarker für die Alzheimer-Erkrankung (gesamt-Tau, Phospho-Tau, A β -40, A β -42, A β -42/A β -40-Ratio) wurden im neurochemischen Labor, Abteilung Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen, Deutschland, durchgeführt. Der Erlangen-Score wurde zur Graduierung der Neurodegenerationsmarker für die Alzheimer-Erkrankung genutzt (Baldeiras et al. 2019).

2.3 Statistik

In dieser Arbeit wurde zur Beschreibung der retro- und prospektiven Studienkohorte eine deskriptive Statistik mittels Kontingenztafeln zur Bestimmung von Sensitivität, Spezifität, positivem prädiktivem Wert (PPV) und negativem prädiktivem Wert (NPV) angewandt. Zur Bestimmung der Inhaltsvalidität wurde die unter 2.1.2 beschriebene Methode nach Lawshe angewandt (Lawshe 1975).

3 Ergebnisse

3.1 Retrospektive Validierung der IDEAL-Checkliste

Aus der Datenbank des interdisziplinären Epilepsiezentrum Greifswald konnten insgesamt 309 Patientinnen und Patienten identifiziert und in die retrospektive Analyse eingeschlossen werden. Dabei ergab die Liquoranalytik bei 13 % (n=41) entscheidende Erkenntnisse bzgl. der Ätiologie des epileptischen Anfalls. Neunzehn Patientinnen und Patienten hatten eine infektiöse Genese. Davon konnte bei sechs Erkrankten eine Herpes-simplex-Virus-, bei dreien Varizella-Zoster-Virus- und bei jeweils einem Adeno- bzw. Enteroviren-Infektion nachgewiesen werden. Zwei Patienten hatten eine Pneumokokken-Meningoenzephalitis und jeweils ein Patient eine Haemophilus influenza- bzw. Toxoplasmen-Infektion. Bei weiteren vier Patientinnen und Patienten wurde bei typischem Liquorbefund die Diagnose einer viralen Enzephalitis gestellt, wobei kein Erregernachweis gelang. Bei 13 der 41 Patientinnen und Patienten zeigte sich eine strukturelle Genese. Davon wurde bei 12 eine Alzheimer-Erkrankung diagnostiziert ohne Hinweis auf eine andere strukturelle Läsion (in CT oder MRT) oder konkurrierende Ätiologie, beispielsweise in der neuropsychologischen Testdiagnostik. Bei einem Patienten konnte durch den Nachweis von Erythrophagen im Liquor die Diagnose einer Subarachnoidalblutung (SAB) bestätigt werden. Eine autoimmune Erkrankung wurde bei neun Patientinnen und Patienten als ursächlich für das epileptische Ereignis diagnostiziert. Davon konnte bei drei Patienten eine Anti-CASPR2-Antikörper- und bei einem eine Anti-NMDA-Rezeptor-Antikörper positive Autoimmunenzephalitis nachgewiesen werden. Bei vier weiteren Patienten wurde die Diagnose einer Multiplen Sklerose und bei einer Patientin die Diagnose einer isolierten Neurosarkoidose gestellt (siehe Tabelle 5). Dabei wurden die jeweilig aktuellen Diagnosekriterien angewandt und konnten durch die 2017 revidierten Diagnosekriterien nach McDonald (Thompson et al. 2017) und durch die Diagnosekriterien der Neurosarkoidose Konsensus Gruppe bestätigt werden (Stern et al. 2018).

Tabelle 5: klinische Daten der retrospektiven Patientenkohorte mit relevantem Befund in der Liquordiagnostik

	ZNS- Infektion (n=19)	Alzheimer Erkrankung (n=12)	Multiple Sklerose (n=4)	Neuro- sarko- idose (n=1)	Auto- immun- enzephalitis (n=4)	Sub- arachnoidal- blutung (n=1)
Alter	70(56;77)	81(78;88)	59(54;61)	49	66(64;70)	52
Geschlecht weiblich	11(58)	11(92)	3(75)	0	0	0
Körpertemperatur >38 °C	8(42)	0	0	0	0	0
Kopfschmerz	8(42)	1(8)	0	0	0	1(100)
Strukturelle Läsion* in CT/MRT	13(68)	0	4(100)	1(100)	2(50)	1(100)
prolongierte Bewusstseins- minderung (> 45 min)	10(53)	4(33)	1(25)	0	1(25)	0
Status epilepticus de novo	5(26)	4(33)	1(25)	1(100)	1(25)	0
aktive, maligne Erkrankung	3(16)	1(8)	0	0	1	0
kognitives Defizit	4(21)	12(100)	0	0	0	0
Autoimmun. Symptome	6(32)	2(17)	0	1(100)	2(50)	0

* mögliche entzündliche, infektiöse, neoplastische, hämorrhagische Genese;
Kontinuierliche Daten sind als Median (1. und 3. Quartil) dargestellt, nominale Daten sind als Prozente angegeben;
CT Computertomographie; MRT Magnetresonanztomographie, ZNS zentrales Nervensystem

Tabelle 6: Liquorbefunde der retrospektiven Patientenkohorte mit relevantem Befund in der Liquordiagnostik

	ZNS-Infektion (n=19)	Alzheimer- Erkrankung (n=12)	Multiple Sklerose (n=4)	Neuro- sarko- idose (n=1)	Autoimmun- enzephalitis (n=4)	Sub- arachnoidal- blutung (n=1)
Zellzahl/ μ l	39(8;100)	1(1;1)	1(1;1)	1	9(5;10)	262*
Laktat in mmol/l	3,9(2,4;4,9)	2,3(1,9;2,5)	2,1(2,1;2,4)	2,9	1,8(1,7;1,8)	4,4
Q _{Alb} ($\times 10^{-3}$)	20,4(9,1;42,6)	8,1(6,9;9,8)	4,6(4,2;4,9)	9,3	6,3(5,2;8,8)	58,7
OKB positiv von n Fällen	3/9(33)	0/8(0)	4/4(100)	n.d.	1/4(25)	n.d.

* bei 406.000 Erythrozyten/ μ l. Kontinuierliche Daten sind als Median (1. und 3. Quartil) dargestellt, nominale Daten sind als Prozente angegeben;

n.d. nicht durchgeführt, OKB Oligoklonale Banden, Q_{Alb} Albuminquotient, ZNS zentrales Nervensystem

Vierzig der 41 Patientinnen und Patienten (98 %) erreichten in der kombinierten IDEAL-Checkliste einen Wert, auf dessen Grundlage eine Empfehlung zur Lumbalpunktion zur Liquoranalyse gegeben worden wäre. Der verbleibende Patient war weder im A-, noch im B-Part auffällig, weshalb auf eine Liquordiagnostik verzichtet worden wäre. Hierbei handelte es sich um einen 65-jährigen Patienten mit einer anti-CASPR2-Antikörper positiven autoimmunen Enzephalitis (Titer im Liquor:1:100.000, Serum: 1:1.500.000). Drei weitere Patienten hatten eine Autoimmunenzephalitis, n=2 eine CASPR2-AK positive Enzephalitis (n=2; Titer im Liquor: 1:512, Serum: 1:10240, keine Titerbestimmung des zweiten Patienten vor Therapiebeginn vorhanden), während bei einem Patienten eine NMDA-Rezeptor Enzephalitis (Titer im Liquor 1:256, Serum:1:80) nachgewiesen wurde. Ausgewählte Liquorbefunde sind zur weiteren Charakterisierung der Studienkohorte in Tabelle 6 zusammengefasst.

Sechzehn der 19 Patientinnen und Patienten (84 %) mit infektiöser Ursache des epileptischen Anfalls wurden im A-Part erkannt. Die verbleibenden drei Patienten mit infektiöser Ursache erhielten erst im B-Part der IDEAL-Checkliste ein positives Item. All diese Patienten waren

älter als 55 Jahre, zwei hatten einen erstmaligen Status epilepticus und bei allen war die Erstbildgebung mittels kranialer CT erfolgt.

Zusammenfassend erreicht die kombinierte IDEAL-Checkliste (Part A und Part B) nach erstem epileptischem Anfall eine Sensitivität von 98 % bei der Vorhersage einer relevanten Ätiologie im Liquor. Bei 13 % ergab die Liquoranalytik eindeutige Hinweise auf die Ätiologie des Anfalls, bei den verbleibenden 87 % (n=268) wurden andere Ursachen für den epileptischen Anfall vermutet oder nachgewiesen. Dabei erreichten 53 % (n=142) 0 Punkte in beiden Teilen der Checkliste, 47 % (n=126) hatten mindestens ein auffälliges Item im A- oder B-Part. Hieraus resultiert ein negativer prädiktiver Wert (NPV) für die kombinierte IDEAL-Checkliste von 99 % und eine Spezifität von 53 % (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Kontingenztafel der kombinierten IDEAL-Checklist in der retrospektiven Patientenkohorte

	Liquordiagnostik relevant zur Klärung der Ätiologie	Liquordiagnostik nicht relevant zur Klärung der Ätiologie	gesamt	
≥ 1/9 Items positiv	n = 40	n = 126	n = 166	PPV 24 %
0 Items positiv	n = 1	n = 142	n = 143	NPV 99 %
gesamt	n = 41	n = 268	n = 309	
	Sensitivität 98 %	Spezifität 53 %		

PPV positiver prädiktiver Wert; NPV negativer positiver Wert

3.2 Prospektive Validierung der IDEAL-Checkliste

Im Zeitraum vom 04.02.2021 bis zum 04.06.2021 wurden insgesamt 196 Patientinnen und Patienten unter dem Verdacht auf einen erstmaligen epileptischen Anfall oder einen Status epilepticus in der Universitätsmedizin Greifswald vorgestellt. Von diesen erfolgte bei 108 eine Lumbalpunktion zur Liquoranalytik. Bei 82 (42 %) Patientinnen und Patienten wurde eine Lumbalpunktion und die Erhebung der IDEAL-Checkliste durchgeführt, bei zwei Patienten

wurde das Ereignis im Nachhinein als nicht epileptisch gewertet. Insgesamt wurden 80 Patientinnen und Patienten in die prospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen. Die Liquoranalytik ergab bei acht (10 %) ein ätiologisch relevantes Ergebnis. Bei jeweils einer Patientin wurde eine Pneumokokken-Meningoenzephalitis, eine Demenz vom Alzheimer-Typ bzw. eine Meningeosis neoplastica diagnostiziert. Insgesamt fünf Patienten hatten Befunde vereinbar mit einer Autoimmunenzephalitis, davon ein Patient mit maligner Erkrankung und Nachweis von Neuropil sowie zwei neuronalen Antikörpern (Anti-GABABR-AK [Titer im Liquor 1:256 und Serum:1:1280] und Anti-CV2/CRMP5-AK). Bei den weiteren Patientinnen zeigten sich Anti-LGI1-AK (n=1; Titer im Liquor 1:32), Anti-NMDAR-AK (n=1; Titer im Liquor 1:64 und Serum 1:640), Anti-GAD65-AK (n=1; Titer im Liquor 1:2 bzw. Serum 1:640) sowie eine Antikörper-negative autoimmune Enzephalitis (nach Diagnosekriterien nach Graus et al. [Graus et al. 2016]).

Zwei weitere Patienten erfüllten die Kriterien einer möglichen Autoimmunenzephalitis nach Graus et al. (Graus et al. 2016) und wurden bei klinischem und/oder bildgebendem Verdacht auch entsprechend therapiert. Beide Patienten zeigten ein bzw. drei positive Merkmale in der IDEAL-Checkliste. Davon waren bei einem 77-jährigen Mann niedrig-titrige NMDAR-Antikörper im Serum, nicht aber im Liquor nachweisbar. Sowohl bei diesem Patienten als auch in dem zweiten Fall, einem 85-jährigen Patienten, ergab sich liquorchemisch (inklusive der neuronalen Antikörpertestung) ein unauffälliger Befund. Die Ergebnisübersicht der einzelnen Kriterien der IDEAL-Checkliste und ausgewählter Liquorbefunde sind in Tabelle 8 und 9 dargestellt.

Tabelle 8. klinische Daten der prospektiven Patientenkohorte mit relevantem Befund in der Liquordiagnostik

	ZNS- Infektion (n=1)	Alzheimer- Erkrankung (n=1)	Autoimmun- enzephalitis(n=5)	Meningeosis neoplastica (n=1)
Alter	67	80	67 (62;73)	53
Geschlecht weiblich	1 (100)	1 (100)	2 (40)	1 (100)
Körpertemperatur > 38 °C	0	0	0	0
Kopfschmerz	0	0	1	0
Strukturelle Läsion* in CT/MRT	1	0	1	0
prolongierte Bewusstseinsminderung (> 45 min)	1	0	0	0
Status epilepticus de novo	0	0	0	0
aktive, maligne Erkrankung	0	0	1	1
kognitives Defizit	0	1	4	0
Autoimmun. Symptome	0	0	1	0

* mögliche entzündliche, infektiöse, neoplastische, hämorrhagische Genese;
Kontinuierliche Daten sind als Median (1. und 3. Quartil) dargestellt, nominale Daten sind als Prozente angegeben;
CT Computertomographie; MRT Magnetresonanztomographie, ZNS zentrales Nervensystem

Tabelle 9: Liquorbefunde der prospektiven Patientenkohorte mit relevantem Befund in der Liquordiagnostik

	ZNS-Infektion (n=1)	Alzheimer- Erkrankung (n=1)	Autoimmun- enzephalitis(n=5)	Meningeosis neoplastica (n=1)
Zellzahl / μ l	920	1	1 (1;3)	346
Laktat in mmol/l	9,6	1,9	2,2 (2;2,7)	8
Q _{Alb} ($\times 10^{-3}$)	246	7,7	8,7 (4,7;9,7)	47,3
OKB positiv von n Fällen	n.d.	0/1	3/5	n.d.

Kontinuierliche Daten sind als Median (1. und 3. Quartil) dargestellt, nominale Daten sind als Prozente angegeben; n.d. nicht durchgeführt, OKB Oligoklonale Banden, Q_{Alb} Albuminquotient, ZNS zentrales Nervensystem

Von den 8 Patientinnen und Patienten mit einem ätiologisch relevanten Ergebnis in der Liquordiagnostik war bei acht (100 %) in der kombinierten IDEAL-Checkliste mindestens ein Merkmal positiv, sodass gemäß unserer Festlegung eine Lumbalpunktion indiziert war. Darunter war ein Patient, der an einer LGI1-Antikörper vermittelten Enzephalitis litt. Bei der initialen Vorstellung erfolgte bei einem grenzwertigen MoCA von 25 Punkten die Indikationsstellung zur Lumbalpunktion. Erst in einer erneuten Vorstellung kurz darauf bei rezidivierenden epileptischen Anfällen ohne rasche Besserung der Anfallsfrequenz unter Levetiracetam erfolgte eine erneute Liquoranalytik inklusive Bestimmung der neuronalen Antikörper.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die IDEAL-Checkliste in dieser Patientenkohorte eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 53 %, einen positiven prädiktiven Wert von 17 % und einen negativen prädiktiven Wert von 100 % erreicht (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Kontingenztafel der kombinierten IDEAL-Checkliste der prospektiven Patientenkohorte

	Liquordiagnostik relevant zur Klärung der Ätiologie	Liquordiagnostik nicht relevant zur Klärung der Ätiologie	gesamt	
$\geq 1/9$ Items positiv	n = 8	n = 38	n = 45	PPV 17 %
0 Items positiv	n = 0	n = 34	n = 34	NPV 100 %
gesamt	n = 8	n = 72	n = 80	
	Sensitivität 100 %	Spezifität 53 %		

PPW positiver prädiktiver Wert; NPV negativer positiver Wert

4 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Identifizierung relevanter klinischer Prädiktoren sowie in einem zweiten Schritt die Entwicklung eines klinisch einfach anzuwendenden Werkzeugs, mit dessen Hilfe eine evidenzbasierte Entscheidung bezüglich der Notwendigkeit einer Lumbalpunktion nach einem ersten unprovokierten epileptischen Anfall bei Erwachsenen möglich ist. Die vorliegende Arbeit ist darüber hinaus die erste Studie, die gezielt den Wert der Liquoranalytik zur Identifizierung einer Ätiologie bei neu aufgetretenen epileptischen Anfällen untersucht hat.

Basierend auf der Einschätzung eines Gremiums aus Expertinnen und Experten aus verschiedenen Epilepsiezentren in Deutschland wurde die IDEAL-Checkliste als ein zweistufiges Verfahren konzipiert. Part A der Checkliste wird unmittelbar nach Vorstellung im Krankenhaus erhoben und soll insbesondere der Erkennung akut behandlungsbedürftiger Ursachen dienen. Da die Liquoranalytik bei Patienten mit epileptischen Anfällen aufgrund einer ZNS-Infektion höchste therapeutische Relevanz hat und eine sofortige Therapieeinleitung das Patientenoutcome wesentlich verbessert, wurde der A-Part auf die ersten drei Stunden nach dem Ereignis begrenzt (Nauclér et al. 2021). Der Part B der Checkliste dient insbesondere der Identifizierung längerfristiger bzw. chronischer Ursachen des epileptischen Anfalls und kann daher auch zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen der Diagnostik erfolgen. Wird mindestens ein Item der IDEAL-Checkliste (A- oder B-Part) positiv beantwortet, sollte eine Lumbalpunktion zur Liquordiagnostik unmittelbar (A-Part) oder mit angemessenem zeitlichem Abstand (B-Part) erfolgen.

Grundlage für die Zuordnung klinisch relevanter Prädiktoren, die für die Entscheidung für oder gegen eine Liquordiagnostik nach epileptischen Anfällen von Bedeutung sind, war die Einschätzung des Gremiums aus Expertinnen und Experten. In einem mehrstufigen Verfahren wurde dabei die kombinierte IDEAL-Checkliste entwickelt und in einem zweiten Schritt an einer retrospektiven sowie in einem dritten Schritt an einer prospektiven Patientenkohorte validiert. Im Ergebnis zeigte sich eine hohe Sensitivität von 98-100 % für die Erkennung von relevanten Liquorbefunden, die eine ätiologische Zuordnung erlauben. Darüber hinaus ließ sich ein hoher negativ prädiktiver Wert (NPV) von 99-100 % nachweisen. Der hohe NPV ermöglicht es behandelnden Ärztinnen und Ärzten, im individuellen Fall auf eine invasive Lumbalpunktion mit hohem Maß an Sicherheit zu verzichten, wenn keines der Items der

IDEAL-Checkliste zutrifft. Veränderungen im Liquorprofil, die mit spezifischen Ätiologien epileptischer Anfälle einhergehen, wurden bei 10 % der prospektiven bzw. 13 % der retrospektiven Studienpopulation nachgewiesen, darunter sowohl ZNS-Infektionen und autoimmune Erkrankungen (u.a. Multiple Sklerose, Neurosarkoidose, Autoimmunenzephalitis) sowie strukturelle Ursachen (u.a. Subarachnoidalblutung und neurodegenerative Prozesse wie Demenz vom Alzheimer-Typ).

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass in Fällen mit infektiöser Ursache in der retrospektiven Auswertung die IDEAL-Checkliste (Part A) bei 84 % die Durchführung einer Liquordiagnostik empfohlen hätte, womit die Diagnosestellung rasch und die Einleitung einer adäquaten Therapie unmittelbar erfolgen kann und somit das Patientenoutcome maßgeblich verbessert wird (Nauc ler et al. 2021). Die übrigen drei Patienten wären jedoch erst im B-Part erfasst worden. Alle drei Patienten hatten als initiale Bildgebung eine Computertomographie, welche keinen wegweisenden Befund ergab. Eine initiale MRT als Notfalldiagnostik anstatt einer CT hätte ggf. eine strukturelle Veränderung durch die Infektion nachgewiesen und damit diese Patienten bereits im A-Part erfasst. Basierend auf der klinischen Erfahrung ist die MRT in Notfallsituationen weiterhin nur begrenzt verfügbar. Zwei der drei Patienten hatten einen Status epilepticus. Initial war der Status epilepticus Teil des B-Part, da angenommen wurde, dass hier zunächst die anfallssuppressive Medikation, mit ggf. Notwendigkeit der Intubationsnarkose, im Vordergrund st nde. Eine Verschiebung des Items innerhalb der Checkliste ermöglicht eine frühere Erkennung und damit schnellere anti-infektive Behandlung bei ZNS-Infektionen bei gleichbleibender Sensitivität. Daher wurde nach der retrospektiven Studie das Item „Status epilepticus de novo“ wieder dem A-Part zugeordnet (siehe Abbildung 2). In der prospektiven Kohorte war die einzige Patientin mit infektiöser Ätiologie bereits aufgrund einer Bewusstseinsstörung im A-Part der Checkliste auffällig. Auch hier war die initiale CT unauffällig und erst in der MRT im Verlauf wurden auffällige Läsionen diagnostiziert.

Im Umkehrschluss hätte in der vorliegenden Studie unter Anwendung der IDEAL-Checkliste bei 34 der 80 Patientinnen und Patienten (42,5 %) in der prospektiven und bei 141 der 309 Patientinnen und Patienten (45,6 %) in der retrospektiven Kohorte auf eine Lumbalpunktion zur Liquoranalyse und die damit verbundenen Risiken verzichtet werden können.

4.1 Datenlage zur Lumbalpunktion nach erstem epileptischen Ereignis

Bisher gibt es nur wenige Studien und damit kaum evidenzbasierte Empfehlungen, wann eine Lumbalpunktion nach erstmaligem epileptischem Anfall indiziert ist. Die zum Studienzeitpunkt aktuelle Leitlinie der DGN führt die Liquordiagnostik lediglich als Teil der Labordiagnostik zur „Diagnostik der anfallsauslösenden Grunderkrankung“ auf, sofern ein klinischer Verdacht besteht (Elger und Berkenfeld 2017).

Nach einer älteren Studie von Holtzman et al. (1989) mit 100 Patientinnen und Patienten mit humanem Immundefizienz-Virus (HIV) und erstmaligem epileptischem Anfall wird eine Lumbalpunktion grundlegend empfohlen (Holtzman et al. 1989). Diese Studie legt nahe, dass bei immunsupprimierten Patienten mit erstmaligem epileptischem Anfall, bspw. HIV-Patienten, nach einer opportunistischen Infektion gesucht werden sollte. In der vorliegenden IDEAL-Studie wurden immunsupprimierte Patienten nicht gesondert untersucht, sodass hierüber anhand vorliegender Studiendaten keine Aussage möglich ist. Es ist jedoch zu vermuten, dass auch diese Patientenkohorte in den Items der IDEAL-Checkliste auffällig ist. Berücksichtigt werden sollte aber, dass charakteristische klinische Zeichen wie z. B. Fieber oder Meningismus aufgrund der inkompletten Immunantwort fehlen oder geringer ausgeprägt sein können (Sempere et al. 1992).

In der Studie von Henneman et al. (1994) wurden 333 Patientinnen und Patienten mit dem Ziel untersucht die Notwendigkeit einer Krankenhausaufnahme nach erstem epileptischem Anfall einzuschätzen. Dabei erhielten 227 Patientinnen und Patienten eine Lumbalpunktion, wobei von den Autoren nicht konkret benannt wurde, welche Merkmale, außer Fieber, ausschlaggebend für die Entscheidung zur Liquoranalytik waren. In 8 % der Fälle wurde ein signifikanter Liquorbefund erhoben, welcher zur Aufnahme oder Klärung der Ätiologie des epileptischen Anfalls beitrug. Da die Befunde nicht genauer aufgeschlüsselt wurden, bleibt damit unklar, wie hoch der Anteil des ätiologischen Zusammenhangs mit dem epileptischem Anfall ist bzw. welcher Teil nur zur stationären Aufnahme führte. (Henneman et al. 1994)

Krumholz et al. (2007) und Gavvala und Schuele (2016) empfehlen ein klinisch orientiertes Vorgehen bei Verdacht einer Meningitis, Enzephalitis oder subarachnoidaler Blutung. Dabei betonen sie die unzureichende Studienlage, sodass eine generelle Empfehlung zur Lumbalpunktion bei Patienten mit erstmaligem epileptischem Anfall weder empfohlen noch abgelehnt werden könne (Krumholz et al. 2007; Gavvala und Schuele 2016).

Die aktuellste Empfehlung stammt von Sutton et al. (2020), die die Indikation zur Lumbalpunktion bei Infektzeichen und unklarem Fokus, bei möglicher infektiöser Enzephalitis und bei Patienten mit Gedächtnisstörungen, Verhaltensänderungen sowie mit hoher Anfallsfrequenz bzw. Status epilepticus unter dem Verdacht einer autoimmunen Genese sehen (Sutton et al. 2020).

In der erst kürzlich veröffentlichten S2k Leitlinie der DGN wird eine Lumbalpunktion bei einem erstmaligen epileptischen Anfall ohne weitere klinische Auffälligkeiten nicht empfohlen (Holtkamp und May 2023). Welche Auffälligkeiten für eine Lumbalpunktion sprechen, wird hier allerdings nicht näher benannt. Dies bestätigt, dass die Entscheidung für oder gegen eine Lumbalpunktion zur Liquoranalyse weiterhin abhängig ist vom klinischen Bild sowie von der klinischen Erfahrung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte.

Zusammenfassend ist die IDEAL-Checkliste ein validiertes diagnostisches Instrument, das bei Patientinnen und Patienten mit einem ersten epileptischen Anfall oder einem Status epilepticus de novo ergänzend eingesetzt werden kann und der eine standardisierte diagnostische Bewertung definierter klinischer Parameter ermöglicht. Dabei verringert sie das Risiko von Nebenwirkungen und die periprozedurale Belastung der Patientinnen und Patienten durch eine nicht indizierte Liquoranalytik und spart zusätzlich Ressourcen. Außerdem hilft die IDEAL-Checkliste dabei, therapeutisch relevante Entscheidungen schneller und gezielter zu treffen. Da die Checkliste jedoch definierte klinische Merkmale abfragt, obliegt die endgültige Entscheidung im individuellen Fall den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, eine Liquordiagnostik auch dann durchzuführen, wenn die IDEAL-Checkliste hierfür keine Empfehlung gibt.

4.2 Ätiologien der retro- und prospektiven IDEAL-Studie

4.2.1 Infektionen

Infektionen des ZNS als Ursache eines erstmaligen epileptischen Anfalls haben eine altersabhängige Häufigkeit, wobei bei Erwachsenen ZNS-Infektionen etwa bei 0,6-2,6 % Ursache für einen erstmaligen Anfall sind (Annegers et al. 1995). In der vorliegenden Studie liegt der Anteil in der prospektiven Kohorte mit 1,25 % innerhalb dieses Bereiches, während der Anteil in der retrospektiven Kohorte mit 6 % darüber liegt. Hierbei muss jedoch

berücksichtigt werden, dass es aufgrund des retrospektiven Ansatzes zu einem verzerrten Bild dahingehend kommen kann, dass die Erfassung der Fälle unter dem Kriterium der durchgeführten Liquoranalytik erfolgte und pathologische Befunde im Liquor damit in der vorliegenden Studie überrepräsentiert sein können.

4.2.2 Autoimmune Erkrankungen

Chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankungen, wie z. B. die Multiple Sklerose aber auch die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) und die Myelin Oligodendrozyten Glykoprotein Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD) weisen nach der aktuellen Studienlage ein zwei- bis sechsfach erhöhtes Risiko für das Auftreten epileptischer Anfälle bzw. einer Epilepsie gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe auf (Langenbruch et al. 2019; Neuß et al. 2021; Li et al. 2022). Bei etwa 2 % der Patientinnen und Patienten mit chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankungen kommt es zu epileptischen Anfällen, wobei hier jedoch häufig konkurrierende Ursachen nachgewiesen werden (Li et al. 2022; Neuß et al. 2021). Erschwerend werden epileptische Anfälle häufig nicht als solche erkannt und z. B. als spastische Tonuserhöhung gewertet, wodurch die Gefahr einer Fehldiagnose und Fehleinschätzung der Prävalenz besteht (Li et al. 2022). Kortikale bzw. juxtakortikale demyelinisierende Läsionen aber auch eine Atrophie, vor allem des Temporallappens, sind bildgebende Zeichen einer neuronalen Schädigung, welche mit einem erhöhten Risiko für Epilepsie einhergehen. Die Liquoranalytik spielt dabei einen entscheidenden Beitrag zum Ausschluss infektiöser Ursachen und kann mit dem Nachweis von OKB oder MOG-Antikörpern im Liquor zur Diagnosestellung beitragen (Thompson et al. 2017; Kim und Palace 2023). Multiple Sklerose als seltene Ursache der epileptischen Ereignisse konnte bei 1,2 % der Fälle in der retrospektiven Kohorte und bei keinem Fall in der prospektiven Kohorte nachgewiesen werden.

Systemische Autoimmunerkrankungen haben bei Beteiligung des zentralen Nervensystems ebenfalls ein erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle. Bei diesem umfangreichen Krankheitsfeld kann die Liquoranalytik mit Nachweis einer Inflammation bei der Diagnosestellung eine Hilfe sein und wird daher z. B. bei einer Neurosarkoidose in den internationalen Diagnostikkriterien empfohlen (Stern et al. 2018). Nur bei etwa 10-15 % der Patienten mit einer Sarkoidose kann eine Beteiligung des Nervensystems nachgewiesen werden

und wiederum nur 10 % der Erwachsenen mit Neurosarkoidose erleiden epileptische Anfälle. Dabei sind epileptische Anfälle meist Kennzeichen eines ausgeprägten Krankheitsprogresses und seltener eine klinische Erstmanifestation. (Devinsky et al. 2013) Diese seltene Ätiologie konnte bei einem 49-jährigen Mann in der retrospektiven Kohorte nachgewiesen werden.

4.2.2.1 Autoimmunenzephalitiden

Autoimmunenzephalitiden sind ein Sonderfall der Autoimmunerkrankung, da sie meist akut bis subakut verlaufen und in etwa 70 % mit epileptischen Anfällen einhergehen (Yeshokumar et al. 2021). Die Prävalenz von Autoimmunenzephalitiden bei Patienten mit Epilepsien wird mit bis zu 9 % angegeben (Spatola und Dalmau 2017), was mit unseren prospektiven Studienergebnissen (8,8 %) in etwa übereinstimmt und in der retrospektiven Studienkohorte (1,3 %) darunter liegt.

Aktuell wird bei dem Verdacht einer Autoimmunenzephalitis eine gleichzeitige Analyse von Serum-Liquor-Paaren zur Vermeidung von Fehldiagnosen empfohlen (Flanagan et al. 2023). Ein klinisch orientiertes Vorgehen steht im Vordergrund, sodass ein grundsätzliches Screening bezüglich etwaiger autoimmuner Enzephalitiden nach erstmaligem epileptischem Ereignis ohne passendes klinisches Bild nicht empfohlen werden kann (McGinty et al. 2021; Kambadja et al. 2022). Als Hilfestellung bezüglich der Entscheidung zur Veranlassung einer Antikörperdiagnostik bei klinischem Verdacht auf eine autoimmune Enzephalitis gibt es mit dem „Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy“ (APE2)-Score, „Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms Score (ACES) und der “Obvious” indications for Neural antibody testing in Epilepsy or Seizures“ (ONES) Checkliste bereits evidenzbasierte Empfehlungen bzw. Hilfsmittel (Dubey et al. 2018; Bruijn et al. 2021; Chang et al. 2022).

Eine immunsuppressive Therapie bei alleinigem Nachweis neuronaler Antikörper ohne klinische Symptome zeigt aktuell keinen Behandlungsvorteil (McGinty et al. 2021). Umgekehrt allerdings profitieren Patienten mit typischer Symptomatik vereinbar mit einer Autoimmunenzephalitis ohne Antikörpernachweis von einer Immunotherapie (Rhein et al. 2017). Auch hier gibt es mit dem „Response to Immunotherapy in Epilepsy“ (RITE2) Score bereits ein klinisches Hilfsmittel zur Therapieentscheidung (Dubey et al. 2018).

Passend zu diesem Hintergrund basiert auch die IDEAL-Checkliste auf der Abfrage klinischer Faktoren und der klinisch neurologischen Einschätzung. Anhand des klinischen Bildes kann dann eine Entscheidungsempfehlung gegeben werden, aus der sich dann in einem nächsten Schritt weitere therapeutische Konsequenzen ableiten.

Autoimmunenzephalitiden sind häufig mit Veränderungen der Liquorstandardparameter assoziiert (Blinder und Lewerenz 2019). Hier zeigt sich jedoch eine deutliche Heterogenität je nach nachgewiesenem Antikörper. So gibt es bei der zumeist im jüngeren Erwachsenenalter auftretenden Anti-NMDAR-AK Enzephalitis sehr häufig Auffälligkeiten im Liquor (Pleozytose und Nachweis von OKB jeweils in > 50 % der Fälle; Schrankenfunktionsstörung in etwa 25 % der Fälle), während bei der eher im höheren Lebensalter auftretenden Anti-LGI1-AK Enzephalitis die Liquorstandardparameter in 60 % der Fälle keine Auffälligkeiten zeigen (Pleozytose: ca. 16 %; OKB: 5 % und Schrankenfunktionsstörung: ca. 25 % der Fälle) (Blinder und Lewerenz 2019; Süße et al. 2021b). Passend dazu ergibt sich aufgrund der unterschiedlichen Ätiologien, in unserer für Autoimmunenzephalitiden kleinen Studienkohorte, ebenfalls ein variables Bild.

Zu dieser Aussage passend gab es in der prospektiven Studienkohorte beispielsweise einen 62-jährigen Patienten ohne bekannte Vorerkrankungen mit einer Anti-LGI1-AK vermittelten Enzephalitis. Er hatte mit 25 Punkten im MoCA-Screening (auffälliger Bereich: < 26 Punkte) ein positives Item in der IDEAL-Checkliste (Nasreddine et al. 2005). Es erfolgte entgegen der Studienplanung keine weitere neuropsychologische Diagnostik, dennoch wurde eine Lumbalpunktion zur Liquoranalytik durchgeführt. Diese ergab unauffällige Liquorstandardparameter, sodass keine weitere Diagnostik eingeleitet wurde. In einer erneuten Vorstellung etwa zwei Monate nach dem ersten epileptischen Anfall erfolgte aufgrund weiterhin auftretender Anfälle trotz anfallssuppressiver Medikation (Levetiracetam 2000 mg Tagesdosis) und nun neuropsychologisch nachweisbarer links-mesiotemporaler Funktionsdefizite eine erneute Liquordiagnostik mit Antikörpertestung, welche die autoimmune Genese nachweisen konnte. Im Anschluss erfolgte eine Immunotherapie mit 1000 mg Methylprednisolon über fünf Tage mit anschließendem oralem Reduktionsschema. Daraufhin verblieb der Patient mit Levetiracetam anfallsfrei.

Aufgrund der grenzwertigen MoCA-Punktzahl bestand bei damit positiver IDEAL-Checkliste die Empfehlung zur weiteren neuropsychologischen Diagnostik und Lumbalpunktion bei

diesem Patienten. Als Entscheidungshilfe zur Testung auf neuronale Antikörper kann der APE2-Score genutzt werden. Ein Bestandteil des APE2-Scores ist eine fehlende Besserung unter zwei anfallssuppressiven Medikamenten (therapierefraktär). Der in der vorliegenden Studie beschriebene Patient mit Anti-LGI1-AK erreichte im APE2-Score nur einen Wert von einem Punkt, während eine Testung auf neuronale Antikörper ab einem Wert von vier Punkten empfohlen wird (Dubey et al. 2018). In dem von Bruijn et al. publizierten ACES-Score hätte der Patient ebenfalls null Punkte erreicht, wobei eine Testung auf Antikörper ab einem Score von zwei empfohlen wird (Bruijn et al. 2021). Die ONES-Checkliste hätte aufgrund der kognitiven Defizite und temporalem Fokus eine Antikörperbestimmung ebenfalls erst bei fehlendem Therapieansprechen auf zwei Anfallssuppressiva empfohlen (Chang et al. 2022).

Ein weiteres Beispiel ist der einzige Patient der Kohorte, der an einer Anti-CASPR2-AK positiven Autoimmunenzephalitis litt und in der retrospektiven Validierung nicht korrekt durch die IDEAL-Checkliste erkannt wurde. Dieser 65-jährige Patient zeigte keine der in der Checkliste aufgeführten Merkmale einer Autoimmunenzephalitis und litt neben einer Immunthrombozytopenie nur unter einer arteriellen Hypertonie. Während der Patient subjektiv leichte kognitive Defizite berichtete, erfolgte in der Erstvorstellung keine neuropsychologische Testung. Erst in der erneuten Vorstellung 12 Tage nach erstem epileptischem Anfall erfolgte eine neurokognitive Diagnostik, die nur den Verdacht einer leichten temporomesialen Funktionsstörung ergab und unter dem Einfluss einer gleichzeitigen Therapie mit Glukokortikoiden stand. Kernspintomographisch zeigten sich erst in einer Verlaufsuntersuchung, 8 Monate nach dem ersten epileptischen Anfall, T2-Signalveränderungen in Hippocampus, Amygdala und Inselcortex. In den Liquorstandardparametern fiel lediglich eine leichte Pleozytose von $7/\mu\text{l}$ auf. Der Patient wurde bereits initial mit Levetiracetam 2000 mg Tagesdosis anfallssuppressiv und nach einer initial intravenösen Gabe von 500 mg Methylprednisolon pro Tag über insgesamt fünf Tage mit Prednisolon (oral) über weitere 2,5 Jahre behandelt. Zusätzlich erfolgten etwa 12 Monate nach Erkrankungsbeginn bei klinischer Verschlechterung und frustranem Auslassversuch von Prednisolon 5 Zyklen Plasmapherese und bei leichter Verschlechterung der Neurokognition 20 Monate nach Erkrankungsbeginn eine zusätzliche Hochdosisgabe von 1000 mg Methylprednisolon über 5 Tage mit anschließender oraler Reduktion. Im Anschluss verblieb der Patient ohne Immunotherapie und mit Levetiracetam anfallsfrei.

Die beiden Beispiele zeigen die Bedeutung einer neuropsychologischen Diagnostik nach erstmaligem Anfallsereignis und verdeutlichen, dass die IDEAL-Checkliste, ähnlich wie die anderen angesprochenen Scores zur Entscheidung der Antikörperbestimmung, nur als ergänzendes Diagnostikinstrument gedacht ist. Dabei wird klar, dass die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sich in Einzelfällen auch bei unauffälliger IDEAL-Checkliste für eine Lumbalpunktion zur Liquordiagnostik entscheiden sollten.

4.2.3 Neurodegenerative Erkrankungen

Eine ätiologische Zuordnung des ersten epileptischen Anfalls zu einer neurodegenerativen Erkrankung ist in der klinischen Routine schwierig und wird häufig erst nach umfangreichem Ausschluss anderer Ursachen gestellt. Ein Zusammenhang mit einer erhöhten neuronalen Exzitabilität mit α -Synuclein Aggregaten bei z. B. einer Parkinsonerkrankung und Demenz mit Lewy-Körperchen sowie von Amyloidablagerungen und Erhöhung des Tau-Proteins bei der Alzheimer-Erkrankung ist aus Tiermodellen bekannt (Morris et al. 2015; Neri et al. 2022). Es werden sogar gegenseitig verstärkende Prozesse zwischen Neurodegeneration und epileptischen Anfällen vermutet (Dun et al. 2022; Riepe 2023).

Dennoch muss von einer hohen diagnostischen Dunkelziffer ausgegangen werden. Im Vordergrund stehen fokale Anfälle mit Bewusstseinsminderung mit oder ohne sekundäre Generalisierung (Neri et al. 2022). Dabei wird vermutet, dass non-convulsive Anfälle im Vordergrund stehen, die oftmals nicht bemerkt werden, sodass die Häufigkeit epileptischer Anfälle in dieser Patientengruppe nur ungenau angegeben werden kann und diese häufig nur bei Auftreten motorischer Phänomene und bei Beobachtung durch Dritte gut dokumentiert sind (Süße et al. 2019b; Horváth et al. 2016).

Erschwerend kommt hinzu, dass aus methodischen Gründen mit Oberflächenelektroden nur etwa 10 % der epileptiformen Aktivität aus dem Hippocampus detektiert werden können (Abou Jaoude et al. 2022). Das erklärt, weshalb die Prävalenz von epileptischen Anfällen bei Patienten mit z. B. einer Alzheimererkrankung je nach Studie zwischen 0,5 – 64 % liegt (Horváth et al. 2016). In einem aktuelleren Review wird von einer etwa dreifach erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Epilepsie bei Patienten mit Demenz bzw. Demenz vom Alzheimer-Typ gegenüber der Normalbevölkerung ausgegangen (Dun et al. 2022).

Daher wurden Patientenfälle mit einer Demenz vom Alzheimer-Typ mit in die Studie aufgenommen, da die Prävalenz von Demenzerkrankungen aufgrund der demographischen Entwicklung zukünftig weiter zunehmen wird und dabei die Demenz vom Alzheimer-Typ mit ca. 60 % die häufigste Erkrankung darstellt (Zhang et al. 2021). In der retrospektiven Kohorte konnte die Lumbalpunktion zur Liquoranalytik bei 12 Patienten und Patientinnen mit einem Altersmedian von 81 Jahren und in der prospektiven Kohorte bei einer 80-jährigen Patientin zur Diagnose der Alzheimer Erkrankung beitragen. Die Diagnosestellung beruht überwiegend auf Anamnese inkl. Fremdanamnese aber auch neuropsychologischer Diagnostik, Bildgebung und Biomarkerbestimmung werden empfohlen (Deuschl und Maier 2016). Kognitive Defizite werden durch ein Screening mit ggf. ergänzender neuropsychologischer Testung als klinisches Merkmal in der IDEAL-Checkliste miterfasst. Aber vor allem in der Differentialdiagnose liefert die spezifische Konstellation der Neurodegenerationsmarker im Liquor eine wichtige Information zur Diagnosestellung (Baldeiras et al. 2019; Haußmann et al. 2022). Die Bedeutung der Liquordiagnostik könnte zukünftig an Bedeutung zunehmen, wenn weitere Biomarker aus dem Liquor wie z. B. pathologische α -Synuclein-Aggregate oder TDP-43 (Transactive response DNA binding protein) Einzug in die klinische Routine finden und zur schnelleren Differenzierung neurodegenerativer Erkrankungen insbesondere der frühen bzw. prodromalen Erkrankungsstadien beitragen (Siderowf et al. 2023; Haußmann et al. 2022).

4.2.4 Meningeosis neoplastica und Subarachnoidalblutung

Eine Meningeosis neoplastica tritt bei etwa 3-8 % der Krebspatienten auf, wovon etwa 11-14 % epileptische Anfälle erleiden (Chamberlain 2004). Obwohl die Liquoranalytik mit dem zytologischen Nachweis von Tumorzellen eine entscheidende Rolle bei der Diagnosestellung und daraus resultierend bei der weiteren Therapieplanung hat, wurde nur eine 53-jährige Patientin mit Mammakarzinom in der prospektiven IDEAL-Kohorte mit diesem Befund eingeschlossen. Ein möglicher Grund für die vermeintlich geringe Patientenzahl könnte der häufig fehlende Diagnostikwunsch der meist schon therapieerfahrenen Patientinnen und Patienten bei bildgebendem Verdacht und der meist foudroyante Krankheitsverlauf mit im Vordergrund stehenden palliativen Therapiekonzepten sein.

Es konnte ebenfalls nur ein 52-jähriger Patient mit Subarachnoidalblutung als Ursache des epileptischen Anfalls in der retrospektiven Patientenkohorte eingeschlossen werden. Die empfohlene Erstdiagnostik ist eine native Computertomographie, welche innerhalb der ersten

6 Stunden eine Sensitivität von 98,7 % erreicht und damit häufig auf eine Lumbalpunktion verzichtet werden kann (Marcolini und Hine 2019). Erst im Verlauf, mit weiterem Abbau des Blutes, nimmt die Sensitivität der CT deutlich ab (> 6 h Sensitivität 85,7 %) und die Liquorzytologie kann bei unauffälliger CT den entscheidenden Nachweis mit Hilfe von Hämatomakrophagen (nach 8-12 Stunden) und Blutabbauprodukten wie Hämosiderin (nach 3-4 Tagen) geben (Marcolini und Hine 2019; Linke et al. 2005).

4.3 Limitationen

Bei der Interpretation der Ergebnisse müssen mehrere Limitationen berücksichtigt werden.

1. In der größeren retrospektiven Kohorte der vorliegenden Studie mussten Daten zu kognitiven Defiziten und autoimmunassoziierten Symptomen der Dokumentation der Patientenakte entnommen werden. Dies kann sich auf die Häufigkeit einzelner Items der Checkliste ausgewirkt haben. So könnten neurokognitive Auffälligkeiten aufgrund des fehlenden Screeningstests und nur einzelner neuropsychologischer Testungen zu einem Unterschätzen des Items und damit fälschlicherweise zu einer zu niedrigen Abbildung in der Studie geführt haben. Umgekehrt ist ein überwiegender Teil der positiven autoimmunassoziierten Symptome in der IDEAL-Checkliste durch leichte Hyponatriämien entstanden. Hier könnte das Item durch gleichzeitige Medikamenteneinnahme (z. B. Antihypertensiva) wiederum überschätzt und damit falsch zu hoch sein. Passend dazu zeigte sich in der prospektiven Kohorte eine deutlich geringere Zahl an unerklärten Hyponatriämien.
2. Das monozentrische Studiendesign könnte zu einer ungewollten Selektion von Patienten geführt haben. In anderen Kliniken könnte die Indikationsstellung für die Lumbalpunktionen zur Liquoranalyse nach erstem epileptischem Anfall anhand abweichender Kriterien (striker oder niederschwelliger) getroffen werden. Damit könnten liquorrelevante Befunde in dieser Studie übersehen worden sein. Umgekehrt könnten bei einer niederschwelligen Indikationsstellung aber auch noch mehr Patientinnen und Patienten von der Anwendung der IDEAL-Checkliste profitieren, da noch häufiger auf eine invasive Lumbalpunktion verzichtet werden könnte.
3. In den IDEAL-Studien wurden OKB, neuronale Antikörper und Neurodegenerationsmarker für die Alzheimer-Erkrankung nach Festlegung der

betreuenden Ärztinnen und Ärzte bestimmt. Da dadurch nicht bei allen Fällen die gleiche, standardisierte Liquordiagnostik erfolgte, kann es zu einer Unterschätzung der Prävalenz der verschiedenen Ätiologien (z. B. Autoimmunenkephalitis oder Alzheimer-Demenz) geführt haben. Hierbei muss allerdings nochmalig betont werden, dass eine Diagnostik in Abhängigkeit vom klinischen Bild und auch unter Berücksichtigung des Ressourcenbedarfs nicht für alle Patienten empfohlen wird.

4. In der prospektiven IDEAL-Studienkohorte wurde der von Nasreddine et al. festgelegte Grenzwert für den MoCA angewandt (Nasreddine et al. 2005). Die von Thomann et al. vorgeschlagenen nationalen und demographisch adjustierten Grenzwerte wurden nicht verwendet (Thomann et al. 2018). Der Wechsel auf die von Thomann et al. vorgeschlagenen Werte mit ggf. Verwendung des Graubereichs zwischen 24-26 Punkten und ggf. zusätzlicher neuropsychologischer Diagnostik könnte in Zukunft eine bessere Trennschärfe dieser grenzwertigen Befunde erbringen (Thomann et al. 2018; Thomann et al. 2020).

Trotz der oben genannten Limitationen, belegt die Studie, dass die hier vorgestellte IDEAL-Checkliste für behandelnde Ärztinnen und Ärzte in der akutmedizinischen Versorgung bei der Indikationsstellung einer Lumbalpunktion zur gezielten Liquordiagnostik nach erstem epileptischem Anfall ein zuverlässiges Hilfsmittel mit hoher diagnostischer Sensitivität darstellt. Die IDEAL-Checkliste trägt im Umkehrschluss ebenso dazu bei, die Fälle zu identifizieren, in denen eine Liquordiagnostik nicht indiziert ist und damit die mit einer Lumbalpunktion verbundenen Risiken im individuellen Fall zu vermeiden. Damit können schnellere und präzisere Entscheidungen bzgl. der weiteren Therapie getroffen werden. Zusätzlich kann die Checkliste dabei helfen, Ressourcen zu sparen und zusätzliche Kosten im Gesundheitssystem zu vermeiden. Da die Checkliste jedoch definierte klinische Merkmale abfragt, obliegt die endgültige Entscheidung im individuellen Fall den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, eine Liquordiagnostik auch dann durchzuführen, wenn die IDEAL-Checkliste hier keine Empfehlung dafür gibt.

5 Zusammenfassung

Bei spezifischen klinischen Konstellationen ist eine Lumbalpunktion zur Liquoranalytik wichtig, um die Ätiologie der epileptischen Anfälle bzw. eines Status epilepticus zu klären und alternative Erkrankungen auszuschließen. Die im Rahmen der vorliegenden Studie entwickelte IDEAL-Checkliste stellt vor diesem Hintergrund einen einfach umzusetzenden und in den klinischen Alltag leicht zu implementierenden Algorithmus dar, der behandelnde Ärztinnen und Ärzte bei der Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer Liquoruntersuchung unterstützt. Gleichzeitig bewahrt die Anwendung der Checkliste Patientinnen und Patienten vor einer nicht notwendigen Liquorpunktion mit entsprechenden Risiken. In den hier vorliegenden Studien hätte bei etwa der Hälfte der Fälle (43 % in der prospektiven bzw. 49 % in der retrospektiven Kohorte) auf eine Lumbalpunktion verzichtet werden können. Damit hätten die periprozedurale Belastung der Patientinnen und Patienten sowie potentielle Komplikationen einer Lumbalpunktion vermieden werden können.

Gleichzeitig besteht aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes von 99-100 % eine hohe Wahrscheinlichkeit eine liquorrelevante Ätiologie auch nicht zu übersehen, wenn kein Item der kombinierten IDEAL-Checkliste zutrifft und damit auf eine Lumbalpunktion zur Liquoranalyse verzichtet wird.

Eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie sollte unter Anwendung der nationalen und demographischen MoCA-Werte und auch im Hinblick auf unterschiedliche Diagnostikstrategien bzw. Indikationskriterien, die breite klinische Anwendung, aber auch die Erfassung seltener Ätiologien (z. B. immunsupprimierte Patientinnen und Patienten, systemische Autoimmunerkrankungen) zur weiteren Validierung der IDEAL-Checkliste erfolgen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abou Jaoude, Maurice; Jacobs, Claire S.; Sarkis, Rani A.; Jing, Jin; Pellerin, Kyle R.; Cole, Andrew J. et al. (2022): Noninvasive Detection of Hippocampal Epileptiform Activity on Scalp Electroencephalogram. In: *JAMA neurology* 79 (6), S. 614–622. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.0888.
2. Alapirtti, Tiina; Waris, Matti; Fallah, Mahdi; Soilu-Hänninen, Merja; Mäkinen, Riikka; Kharazmi, Elham; Peltola, Jukka (2012): C-reactive protein and seizures in focal epilepsy: a video-electroencephalographic study. In: *Epilepsia* 53 (5), S. 790–796. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03449.x.
3. Annegers, J. F.; Hauser, J.; Lee, R.-L., Rocca, W. A. (1995): Incidence of Acute Symptomatic Seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. In: *Epilepsia* (36), S. 327–333.
4. Ayre, Colin; Scally, Andrew John (2014): Critical Values for Lawshe's Content Validity Ratio. In: *Measurement and Evaluation in Counseling and Development* 47 (1), S. 79–86. DOI: 10.1177/0748175613513808.
5. Bajaj, Sargun; Griesdale, Donald; Agha-Khani, Yahya; Moien-Afshari, Farzad (2022): Cerebrospinal Fluid Pleocytosis Not Attributable to Status Epilepticus in First 24 Hours. In: *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques* 49 (2), S. 210–217. DOI: 10.1017/cjn.2021.83.
6. Baldeiras, Inês; Santana, Isabel; Leitão, Maria João; Vieira, Daniela; Duro, Diana; Mroczko, Barbara et al. (2019): Erlangen Score as a tool to predict progression from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease. In: *Alzheimer's research & therapy* 11 (1), S. 2. DOI: 10.1186/s13195-018-0456-x.
7. Bast, T.; Carmant, L. (2013): Febrile and other occasional seizures. In: *Handbook of Clinical Neurology*.
8. Beghi, Ettore (2020): The Epidemiology of Epilepsy. In: *Neuroepidemiology* 54 (2), S. 185–191. DOI: 10.1159/000503831.
9. Beghi, Ettore; Carpio, Arturo; Forsgren, Lars; Hesdorffer, Dale C.; Malmgren, Kristina; Sander, Josemir W. et al. (2010): Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. In: *Epilepsia* 51 (4), S. 671–675. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
10. Beghi, Ettore; Giussani, Giorgia; Nichols, Emma; Abd-Allah, Foad; Abdela, Jemal; Abdelalim, Ahmed et al. (2019): Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. In: *The Lancet Neurology* 18 (4), S. 357–375. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30454-X.
11. Blinder, Tetyana; Lewerenz, Jan (2019): Cerebrospinal Fluid Findings in Patients With Autoimmune Encephalitis-A Systematic Analysis. In: *Frontiers in neurology* 10, S. 804. DOI: 10.3389/fneur.2019.00804.
12. Bruijn, Marienke A. A. M. de; Bastiaansen, Anna E. M.; Mojzisoava, Hana; van Sonderen, Agnes; Thijs, Roland D.; Majoie, Marian J. M. et al. (2021): Antibodies Contributing to Focal Epilepsy Signs and Symptoms Score. In: *Annals of neurology* 89 (4), S. 698–710. DOI: 10.1002/ana.26013.
13. Chamberlain, Marc C. (2004): Neoplastic meningitis. In: *Seminars in neurology* 24 (4), S. 363–374. DOI: 10.1055/s-2004-861531.
14. Chang, Yiu-Chia; Nouri, Maryam Nabavi; Mirsattari, Seyed; Burneo, Jorge G.; Budhram, Adrian (2022): "Obvious" indications for Neural antibody testing in Epilepsy or Seizures: The ONES checklist. In: *Epilepsia* 63 (7), S. 1658–1670. DOI: 10.1111/epi.17238.

15. Deisenhammer, Florian; Zetterberg, Henrik; Fitzner, Brit; Zettl, Uwe K. (2019): The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. In: *Frontiers in immunology* 10, S. 726. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00726.
16. Deuschl, Günther; Maier, Wolfgang (2016): S3-Leitlinie "Demenzen". (Langversion – Januar 2016). In: *Deutsche Gesellschaft für Neurologie* (33).
17. Devinsky, Orrin; Schein, Adam; Najjar, Souhel (2013): Epilepsy associated with systemic autoimmune disorders. In: *Epilepsy currents* 13 (2), S. 62–68. DOI: 10.5698/1535-7597-13.2.62.
18. Dieterich, Marianne (2018): Diagnostik und Therapie des postpunktionellen und spontanen Liquorunterdruck-Syndroms. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Entwicklungsstufe: S1. Online verfügbar unter www.dgn.org/leitlinien, zuletzt geprüft am 31.10.2022.
19. Dubey, Divyanshu; Kothapalli, Naga; McKeon, Andrew; Flanagan, Eoin P.; Lennon, Vanda A.; Klein, Christopher J. et al. (2018): Predictors of neural-specific autoantibodies and immunotherapy response in patients with cognitive dysfunction. In: *Journal of neuroimmunology* 323, S. 62–72. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2018.07.009.
20. Dun, Changchang; Zhang, Yaqi; Yin, Jiawei; Su, Binbin; Peng, Xiaobo; Liu, Liegang (2022): Bi-directional associations of epilepsy with dementia and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. In: *Age and ageing* 51 (3). DOI: 10.1093/ageing/afac010.
21. Elger, Christian E.; Berkenfeld, Ralf (2017): [Duplikat] Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
22. Farrell, Jordan S.; Gaxiola-Valdez, Ismael; Wolff, Marshal D.; David, Laurence S.; Dika, Haruna I.; Geeraert, Bryce L. et al. (2016): Postictal behavioural impairments are due to a severe prolonged hypoperfusion/ hypoxia event that is COX-2 dependent. In: *eLife*. DOI: 10.7554/eLife.19352.001.
23. Fisher, R. S.; Schachter, S. C. (2000): The postictal state: a neglected entity in the management of epilepsy. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 1 (1), S. 52–59. DOI: 10.1006/ebeh.2000.0023.
24. Fisher, Robert S.; Acevedo, Carlos; Arzimanoglou, Alexis; Bogacz, Alicia; Cross, J. Helen; Elger, Christian E. et al. (2014): ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. In: *Epilepsia* 55 (4), S. 475–482.
25. Flanagan, Eoin P.; Geschwind, Michael D.; Lopez-Chiriboga, A. Sebastian; Blackburn, Kyle M.; Turaga, Sanchit; Binks, Sophie et al. (2023): Autoimmune Encephalitis Misdiagnosis in Adults. In: *JAMA neurology* 80 (1), S. 30–39. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.4251.
26. Gallmetzer, P.; Leutmezer, F.; Serles, W.; Assem-Hilger, E.; Spatt, J.; Baumgartner, C. (2004): Postictal paresis in focal epilepsies-Incidence, duration, and causes. A video-EEG monitoring study. In: *Neurology* (62), S. 2160–2164.
27. Gavvala, Jay R.; Schuele, Stephan U. (2016): New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review. In: *JAMA* 316 (24), S. 2657–2668. DOI: 10.1001/jama.2016.18625.
28. Göring, Hans-Dieter (2002): Erfinder der Lumbalpunktion. Heinrich Irenäus Quincke. In: *Deutsches Ärzteblatt* 99 (17).
29. Graus, Francesc; Titulaer, Maarten J.; Balu, Ramani; Benseler, Susanne; Bien, Christian G.; Cellucci, Tania et al. (2016): A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. In: *The Lancet Neurology* 15 (4), S. 391–404. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
30. Gunawardane, Nisali; Fields, Madeline (2018): Acute Symptomatic Seizures and Provoked Seizures: to Treat or Not to Treat? In: *Current treatment options in neurology* 20 (10), S. 41. DOI: 10.1007/s11940-018-0525-2.

31. Haußmann, R.; Homeyer, P.; Brandt, M. D.; Donix, M. (2022): Prognostischer und differenzialdiagnostischer Stellenwert der Liquordiagnostik bei neurodegenerativen Demenzerkrankungen. In: *Der Nervenarzt* 93 (12), S. 1236–1242. DOI: 10.1007/s00115-022-01339-6.
32. Henneman, Philip L.; DeRoos, Francis; Lewis, Roger J. (1994): Determining the Need for Admission in Patients with New-Onset Seizures. In: *Annals of Emergency Medicine* (24), S. 1108–1114.
33. Hesdorffer, Dale C.; Benn, Emma K. T.; Cascino, Gregory D.; Hauser, W. Allen (2009): Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. In: *Epilepsia* 50 (5), S. 1102–1108. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01945.x.
34. Holtkamp, Martin; May, Theodor (2023): Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Unter Mitarbeit von R. Berkenfeld, C. G. Bien, I. Coban, S. Knake, R. Michaelis, J. Rémi et al. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Online verfügbar unter www.dgn.org/leitlinien, zuletzt aktualisiert am 12.09.2023, zuletzt geprüft am 17.09.2023.
35. Holtzman, David M.; Kaku, David A.; So, Yuen T. (1989): New-Onset Seizures Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: Causation and Clinical Features in 100 Cases. In: *American Journal of Medicine* (97).
36. Horváth, András; Szucs, Anna; Barcs, Gábor; Noebels, Jeffrey L.; Kamondi, Anita (2016): Epileptic Seizures in Alzheimer Disease.pdf. A Review. In: *Alzheimer Disease & Associated Disorders* (30), S. 186–192.
37. Kambadja, Bondish; Marion, Houot; Cousyn, Louis; Mezouar, Nicolas; Navarro, Vincent; Herlin, Bastien; Sophie, Dupont (2022): When should we test patients with epilepsy for autoimmune antibodies? Results from a French retrospective single center study. In: *Journal of neurology* 269 (6), S. 3109–3118. DOI: 10.1007/s00415-021-10894-y.
38. Kim, Ho Jin; Palace, Jacqueline (2023): Should We test for IgG Antibodies Against MOG in Both Serum and CSF in Patients With Suspected MOGAD? In: *Neurology* 100 (11), S. 497–498. DOI: 10.1212/WNL.0000000000206805.
39. Krumholz, A.; Wiebe, S.; Gronseth, G.; Shinnar, S.; Levisohn, P.; Ting, T. et al. (2007): Practice Parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. In: *Neurology*.
40. Langenbruch, Lisa; Krämer, Julia; Güler, Sati; Möddel, Gabriel; Geßner, Sophia; Melzer, Nico et al. (2019): Seizures and epilepsy in multiple sclerosis: epidemiology and prognosis in a large tertiary referral center. In: *Journal of neurology* 266 (7), S. 1789–1795. DOI: 10.1007/s00415-019-09332-x.
41. Lawshe, C. H. (1975): A quantitative approach to content validity. In: *Personnel Psychology* (28), S. 563–575.
42. Li, Er-Chuang; Zheng, Yang; Cai, Meng-Ting; Lai, Qi-Lun; Fang, Gao-Li; Du, Bing-Qing et al. (2022): Seizures and epilepsy in multiple sclerosis, aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder, and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. In: *Epilepsia* 63 (9), S. 2173–2191. DOI: 10.1111/epi.17315.
43. Linke, Ernst; Kluge, Harald; Wiczorek, Valentin; Zimmermann, Klaus (Hg.) (2005): Atlas der praktischen Liquorzytologie. 1. Auflage. s.l.: THIEME.
44. Luxton, Richard W.; McLean, Brendan N.; Thompson, Edward J. (1990): Isoelectric focusing versus quantitative measurements in the detection of intrathecal local synthesis of IgG. In: *Clinica Chimica Acta*, S. 297–308.

45. Marcolini, Evie; Hine, Jason (2019): Approach to the Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. In: *The western journal of emergency medicine* 20 (2), S. 203–211. DOI: 10.5811/westjem.2019.1.37352.
46. Mauritz, Matthias; Hirsch, Lawrence J.; Camfield, Peter; Chin, Richard; Nardone, Raffaele; Lattanzi, Simona; Trinka, Eugen (2022): Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review. In: *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 24 (1), S. 26–49. DOI: 10.1684/epd.2021.1376.
47. McGinty, Ronan N.; Handel, Adam; Moloney, Teresa; Ramesh, Archana; Fower, Andrew; Torzillo, Emma et al. (2021): Clinical features which predict neuronal surface autoantibodies in new-onset focal epilepsy: implications for immunotherapies. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 92 (3), S. 291–294. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325011.
48. Morris, Meaghan; Sanchez, Pascal E.; Verret, Laure; Beagle, Alexander J.; Guo, Weikun; Dubal, Dena et al. (2015): Network dysfunction in α -synuclein transgenic mice and human Lewy body dementia. In: *Annals of clinical and translational neurology* 2 (11), S. 1012–1028. DOI: 10.1002/acn3.257.
49. Nasreddine, Ziad S.; Philips, Natalie A.; Bédirian, Valérie; Charbonneau, Simon; Whitehead, Victor; Collin, Isabelle et al. (2005): The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. In: *Journal of American Geriatrics Society* (53), S. 695–699.
50. Naucler, P.; Huttner, A.; van Werkhoven, C. H.; Singer, M.; Tattevin, P.; Einav, S.; Tängdén, T. (2021): Impact of time to antibiotic therapy on clinical outcome in patients with bacterial infections in the emergency department: implications for antimicrobial stewardship. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 27 (2), S. 175–181. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.02.032.
51. Neligan, Aidan; Shorvon, Simon D. (2010): Pathophysiology of Status Epilepticus: Human Data. In: C. P. Panayiotopoulos und Chrysostomos P. Panayiotopoulos (Hg.): *Atlas of Epilepsies*. London: Springer-Verlag London Limited, S. 263–271.
52. Neri, Sabrina; Mastroianni, Giovanni; Gardella, Elena; Aguglia, Umberto; Rubboli, Guido (2022): Epilepsy in neurodegenerative diseases. In: *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 24 (2), S. 249–273. DOI: 10.1684/epd.2021.1406.
53. Neuß, Friederike; Podewils, Felix von; Wang, Zhong Irene; Süße, Marie; Zettl, Uwe Klaus; Grothe, Matthias (2021): Epileptic seizures in multiple sclerosis: prevalence, competing causes and diagnostic accuracy. In: *Journal of neurology* 268 (5), S. 1721–1727. DOI: 10.1007/s00415-020-10346-z.
54. Perry, Siobhan; Barnes, Jonathan; Allan, Anthony (2018): Performing and interpreting a lumbar puncture. In: *British Journal of Hospital Medicine* 79, 2018 (12).
55. Pohlmann-Eden, Bernd; Beghi, Ettore; Camfield, Carol; Camfield, Peter (2006): The first seizure and its management in adults and children. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 332 (7537), S. 339–342. DOI: 10.1136/bmj.332.7537.339.
56. Pottkämper, Julia C. M.; Hofmeijer, Jeannette; van Waarde, Jeroen A.; van Putten, Michel J. A. M. (2020): The postictal state - What do we know? In: *Epilepsia* 61 (6), S. 1045–1061. DOI: 10.1111/epi.16519.
57. Reiber, Hansotto (1994): Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) - a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological disease. In: *Journal of Neurological Sciences*, S. 189–203.
58. Reiber, Hansotto (2003): Proteins in cerebrospinal fluid and blood: Barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. In: *Restorative Neurology and Neuroscience*, S. 79–96.

59. Rhein, B. von; Wagner, J.; Widman, G.; Malter, M. P.; Elger, C. E.; Helmstaedter, C. (2017): Suspected antibody negative autoimmune limbic encephalitis: outcome of immunotherapy. In: *Acta neurologica Scandinavica* 135 (1), S. 134–141. DOI: 10.1111/ane.12575.
60. Riepe, Matthias W. (2023): Epilepsie im Alter und Alzheimer. Diagnostik und Therapie. In: *Deutsches Ärzteblatt* (26), S. 1002–1006.
61. Rolak, Loren A.; Rutecki, Paul; Ashizawa, Tetsuo; Harati, Yadollah: Clinical features of Todd's post epileptic paralysis. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1991 (55), S. 63–64.
62. Rosenow, Felix; Klein, Karl Martin; Hamer, Hajo M. (2015): Non-invasive EEG evaluation in epilepsy diagnosis. In: *Expert review of neurotherapeutics* 15 (4), S. 425–444. DOI: 10.1586/14737175.2015.1025382.
63. Sartori, Stefano; Nosadini, Margherita; Tessarin, Giulio; Boniver, Clementina; Frigo, Anna Chiara; Toldo, Irene et al. (2018): First-ever convulsive seizures in children presenting to the emergency department: risk factors for seizure recurrence and diagnosis of epilepsy. In: *Developmental medicine and child neurology* 61 (1), S. 82–90. DOI: 10.1111/dmcn.14015.
64. Scheffer, Ingrid E.; Berkovic, Samuel; Capovilla, Giuseppe; Connolly, Mary B.; French, Jacqueline; Guilhoto, Laura et al. (2017): ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. In: *Epilepsia* 58 (4), S. 512–521.
65. Sempere, A. P.; Villaverde, F. J.; Martinez-Menéndez, B.; Cabeza, C.; Pena, P.; Tejerina, J. A. (1992): First seizure in adults: a prospective study from the emergency department. In: *Acta Neurology Scandinavia* (86), S. 134–138.
66. Sen, Arjune; Jette, Nathalie; Husain, Masud; Sander, Josemir W. (2020): Epilepsy in older people. In: *The Lancet* 395 (10225), S. 735–748. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33064-8.
67. Shahan, Brian; Choi, Edwin Y.; Nieves, Gilberto (2021): Cerebrospinal Fluid Analysis. In: *Am Fam Physician* (103(7)), S. 422–428.
68. Siderowf, Andrew; Concha-Marambio, Luis; Lafontant, David-Erick; Farris, Carly M.; Ma, Yihua; Urenia, Paula A. et al. (2023): Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using α -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. In: *The Lancet. Neurology* 22 (5), S. 407–417. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00109-6.
69. Sidhu, Meneka Kaur; Duncan, John S.; Sander, Josemir W. (2018): Neuroimaging in epilepsy. In: *Current opinion in neurology* 31 (4), S. 371–378. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000568.
70. Spatola, Marianna; Dalmau, Josep (2017): Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. In: *Current opinion in neurology* 30 (3), S. 345–353. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000449.
71. Stern, Barney J.; Royal, Walter; Gelfand, Jeffrey M.; Clifford, David B.; Tavee, Jinny; Pawate, Siddharama et al. (2018): Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. In: *JAMA neurology* 75 (12), S. 1546–1553. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.2295.
72. Subota, Ann; Khan, Sundus; Josephson, Colin B.; Manji, Sofiya; Lukmanji, Sara; Roach, Pamela et al. (2019): Signs and symptoms of the postictal period in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 94, S. 243–251. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.03.014.
73. Süße, M.; Saathoff, N.; Hannich, M.; Podewils, F. von (2019a): Cerebrospinal fluid changes following epileptic seizures unrelated to inflammation. In: *European journal of neurology* 26 (7), S. 1006–1012. DOI: 10.1111/ene.13924.
74. Süße, Marie; Gag, Konrad; Hannich, Malte J.; Hamann, Laura; Nass, Robert D.; Malter, Michael P. et al. (2021a): Informed DEcision for cerebrospinal fluid analysis after epiLeptic seizures-

- the IDEAL-score: A development and validation study. In: *Seizure* 91, S. 228–232. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.06.019.
75. Süße, Marie; Hamann, Laura; Flöel, Agnes; Podewils, Felix von (2019b): Nonlesional late-onset epilepsy: Semiology, EEG, cerebrospinal fluid, and seizure outcome characteristics. In: *Epilepsy & behavior : E&B* 91, S. 75–80. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.05.043.
76. Süße, Marie; Zank, Maria; Podewils, Viola von; Podewils, Felix von (2021b): Autoimmune Encephalitis in Late-Onset Seizures: When to Suspect and How to Treat. In: *Frontiers in neurology* 12, S. 633999. DOI: 10.3389/fneur.2021.633999.
77. Sutton, Fiona; Barca, Diana; Komoltsev, Iliia; Craiu, Dana; Guekht, Alla; Oertzen, Tim von; Cock, Hannah R. (2020): Testing blood and CSF in people with epilepsy: a practical guide. In: *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 22 (4), S. 381–398. DOI: 10.1684/epd.2020.1191.
78. Thijs, Roland D.; Surges, Rainer; O'Brien, Terence J.; Sander, Josemir W. (2019): Epilepsy in adults. In: *Lancet (London, England)* 393 (10172), S. 689–701. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
79. Thomann, Alessandra E.; Berres, Manfred; Goettel, Nicolai; Steiner, Luzius A.; Monsch, Andreas U. (2020): Enhanced diagnostic accuracy for neurocognitive disorders: a revised cut-off approach for the Montreal Cognitive Assessment. In: *Alzheimer's research & therapy* 12 (1), S. 39. DOI: 10.1186/s13195-020-00603-8.
80. Thomann, Alessandra E.; Goettel, Nicolai; Monsch, Raphael J.; Berres, Manfred; Jahn, Thomas; Steiner, Luzius A.; Monsch, Andreas U. (2018): The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a German-Speaking Cohort and Comparison with International Normative Samples. In: *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 64 (2), S. 643–655. DOI: 10.3233/JAD-180080.
81. Thompson, Alan J.; Banwell, Brenda L.; Barkhof, Frederik; Carroll, William M.; Coetzee, Timothy; Comi, Giancarlo et al. (2017): Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. In: *The Lancet Neurology* 17 (2), S. 162–173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
82. Thompson, Julia; Bi, Mian; Murchison, Andrew G.; Makuch, Mateusz; Bien, Christian G.; Chu, Kon et al. (2018): The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures. In: *Brain : a journal of neurology* 141 (2), S. 348–356. DOI: 10.1093/brain/awx323.
83. Trinka, Eugen; Cock, Hannah; Hesdorffer, Dale; Rossetti, Andrea O.; Scheffer, Ingrid E.; Shinnar, Shlomo et al. (2015): A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. In: *Epilepsia* 56 (10), S. 1515–1523. DOI: 10.1111/epi.13121.
84. Tumani, H.; Petereit, H. F.; Gerritzen, A.; Gross, C. C.; Huss, A.; Isenmann, S. et al. (2020): S1 guidelines "lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis" (abridged and translated version). In: *Neurological research and practice* 2, S. 8. DOI: 10.1186/s42466-020-0051-z.
85. Uhr, M.; Tumani, H.; Lange, P. (2016): Strategien der Liquorbefundung – integrierter Befundbericht. In: *Der Nervenarzt* 87 (12), S. 1271–1275. DOI: 10.1007/s00115-016-0232-8.
86. Uy, Christopher E.; Binks, Sophie; Irani, Sarosh R. (2021): Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management. In: *Practical neurology* 21 (5), S. 412–423. DOI: 10.1136/practneurol-2020-002567.
87. van Sonderen, Agnes; Thijs, Roland D.; Coenders, Elias C.; Jiskoot, Lize C.; Sanchez, Esther; Buijn, Marienke A.A.M. de et al. (2016): Anti-LGI1 encephalitis. In: *Neurology* 87 (14), S. 1449–1456. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003173.

88. von Podewils, Felix; Suesse, Marie; Geithner, Julia; Gaida, Bernadette; Wang, Zhong I.; Lange, Julia et al. (2017): Prevalence and outcome of late-onset seizures due to autoimmune etiology: A prospective observational population-based cohort study. In: *Epilepsia* 58 (9), S. 1542–1550. DOI: 10.1111/epi.13834.
89. Vu, Lily Chi; Piccenna, Loretta; Kwan, Patrick; O'Brien, Terence J. (2018): New-onset epilepsy in the elderly. In: *British journal of clinical pharmacology* 84 (10), S. 2208–2217. DOI: 10.1111/bcp.13653.
90. Wiltfang, J.; Lewczuk, P.; Otto, M. (2016): Biomarker bei Demenzen und anderen neurodegenerativen Erkrankungen : Aktuelle Entwicklungen. In: *Der Nervenarzt* 87 (12), S. 1305–1309. DOI: 10.1007/s00115-016-0238-2.
91. Yeshokumar, Anusha K.; Coughlin, Arielle; Fastman, Jarrett; Psaila, Kendall; Harmon, Michael; Randell, Taylor et al. (2021): Seizures in autoimmune encephalitis-A systematic review and quantitative synthesis. In: *Epilepsia* 62 (2), S. 397–407. DOI: 10.1111/epi.16807.
92. Zelano, Johan (2021): Recurrence risk after a first remote symptomatic seizure in adults: Epilepsy or not? In: *Epilepsia open* 6 (4), S. 634–644. DOI: 10.1002/epi4.12543.
93. Zhang, X-X; Tian, Y.; Wang, Z-T; Ma, Y-H; Tan, L.; Yu, J-T (2021): The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. In: *The journal of prevention of Alzheimer's disease* 8 (3), S. 313–321. DOI: 10.14283/jpad.2021.15.

7 Appendix

7.1 Wissenschaftliche Arbeit

Seizure: European Journal of Epilepsy 91 (2021) 228–232



Contents lists available at ScienceDirect

Seizure: European Journal of Epilepsy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/seizure



Informed DEcision for cerebrospinal fluid analysis after epiLEptic seizures—the IDEAL-score: A development and validation study

Marie Süße^{a,1,*}, Konrad Gag^{a,1}, Malte J. Hannich^b, Laura Hamann^a, Robert D. Nass^c, Michael P. Malter^d, Carlos M. Quesada^e, Jan Remi^f, Gabriel Möddel^g, Susanne Knake^h, Friedhelm C. Schmittⁱ, Martin Hirsch^j, Albrecht Kunze^k, Adam Strzelczyk^l, Felix von Podewils^a

^a Department of Neurology, Epilepsy Center, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

^b Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany

^c Clinic for Epileptology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

^d Department of Neurology, University Hospital Cologne, Cologne, Germany

^e Department of Neurology, Epilepsy Center Essen, University Hospital Essen, Essen, Germany

^f Department of Neurology, University Hospital Munich, Munich, Germany

^g Epilepsy Center, University Hospital Münster, Münster, Germany

^h Epilepsy Center Hessen, University Hospital Marburg, Marburg, Germany

ⁱ Department of Neurology, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany

^j Faculty of Medicine, Epilepsy Center, University of Freiburg, Freiburg, Germany

^k Hans Berger Department of Neurology, University Hospital Jena, Jena, Germany

^l Epilepsy Center Frankfurt Rhine-Main, Center of Neurology and Neurosurgery, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Cerebrospinal fluid analysis
Epilepsy
Spinal tap
Infection
First epileptic seizure

ABSTRACT

Background: This observational study was done to develop a score based on clinical predictors that enables a guided decision for the necessity of cerebrospinal fluid (CSF) analysis after first unprovoked epileptic seizures and to validate this score in a retrospective patient cohort.

Methods: Clinical predictors were identified by two panels of epilepsy experts and selected according to content validity ratios. Based on these predictors a score was created and applied to a cohort of patients with first epileptic seizures.

Results: The “IDEAL score” consists of 9 items (fever, prolonged disturbance of consciousness, headache, imaging results, cognitive dysfunction, status epilepticus, malignancy, autoimmune encephalitis symptoms) that are collected at two different time points (< 3 h [A-score]; > 3 h [B-score] after hospital admittance). A CSF analysis is recommended, if at least one clinical finding is present, either one of the items evaluated during the acute phase (A-score) or later in the diagnostic process (B-score). In 41 patients (13%) CSF analysis provided essential clues to the cause of the seizure. The combined IDEAL score reached a sensitivity of 98%, a specificity of 53%, a positive predictive value of 24% and a negative predictive value of 99% in this patient cohort.

Conclusions: A CSF analysis after first epileptic seizures provided decisive etiological findings in only 13% of all investigated patients. The IDEAL score offers clinicians a simple and easy-to-implement algorithm to assess the necessity of a CSF analysis, and to prevent unnecessary diagnostic procedures.

1. Introduction

Epileptic seizures and epilepsy are among the most common neurological disorders [1]. About 50% of first-time epileptic seizures have an acute symptomatic origin [2] including infections, metabolic or toxic

causes [3]. Especially in acute symptomatic seizures as well as status epilepticus, identifying the cause is a key priority [2]. Depending on the suspected etiology of the epileptic seizure the analysis of cerebrospinal fluid (CSF) may be recommended, including the routine analysis of cell count, protein, lactate or glucose values [2]. Further special laboratory

* Corresponding author.

E-mail address: marie.suesse@med.uni-greifswald.de (M. Süße).

¹ These authors contributed equally.

<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.06.019>

Received 29 April 2021; Received in revised form 16 June 2021; Accepted 18 June 2021

Available online 29 June 2021

1059-1311/© 2021 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

diagnostics have to be considered depending on the clinical impression, such as determination of oligoclonal bands (OCB) in patients with suspected multiple sclerosis (MS) [4,5] or determination of neural antibodies in patients with clinical signs for autoimmune encephalitis [2,6]. When an infection of the central nervous system (CNS) is suspected, early CSF analysis is mandatory, since the course can be fatal in cases of initial misjudgment [2,7]. Conclusively, CSF analysis in patients with a first unprovoked epileptic seizure or status epilepticus is not only recommended in patients with suspected CNS inflammation [8] but also to rule out an infection, however, this often leads to inconspicuous CSF results. A CSF analysis might as well support the diagnosis in brain tumors, dementia and autoimmune CNS diseases, which are frequent causes of seizure disorders in the elderly [9,10].

So far, there are no specific recommendations when to perform a CSF analysis after epileptic seizures or status epilepticus and data on the prevalence of infections or other causes of first epileptic seizures that can be proven by CSF analysis is lacking.

Therefore, the aim of this study was (i) to identify clinical predictors that enable an assessment of the need for a CSF analysis after a first unprovoked epileptic seizure, (ii) to create a generally applicable diagnostic pathway when to perform a CSF analysis in these patients, and (iii) to test and validate this diagnostic pathway on a retrospective cohort of patients with a first epileptic seizure that underwent spinal tap for CSF analysis. Experts from various German epilepsy centers were interviewed to weigh clinical predictors and create the score.

2. Materials and methods

In order to create a generally applicable score to assess the need for a CSF analysis after a first unprovoked epileptic seizure, we identified clinical predictors that were assessed by a national group of experts in the field of epilepsy in terms of their clinical relevance and conducted a retrospective single-center study to validate the score. The score was designed for use after epileptic seizures both in the acute phase in the emergency department and in further diagnostic procedures to clarify the underlying specific etiology. Its use assumes that there are no contraindications for a spinal tap, such as increased intracranial pressure or an increased risk of bleeding [11]. The target group are primarily neurological physicians who usually perform diagnostics in patients with first epileptic seizures, but can also be used by any other specialty, such as internal medicine or psychiatry. The local institutional review board approved this study (BB 052/17). Patient consent was waived due to the retrospective approach and the often non-existent traceability of the patients.

2.1. Identification of clinical predictors

Based on both clinical experience and intensive literature research three neurologists (panel 1, n = 3, MS, KG, FvP) defined causes of first unprovoked epileptic seizure that require a CSF analysis to establish the diagnosis. Those causes include infections of the CNS, autoimmune CNS disorders, neoplastic meningitis, Alzheimer's dementia, and intracerebral hemorrhage. We included biomarkers of Alzheimer's disease in view of their increasing use in clinical and research settings [12]. In a further step, clinical predictors for the above mentioned suspected diagnoses resulting from CSF analysis were identified (table 1).

To develop a generally applicable most valid diagnostic pathway, a group of German epilepsy experts from different epilepsy centers (panel 2, n = 10, RDN, MPM, CMQ, JR, GM, SK, FCS, MH, AK, AS), who were not part of panel 1, objectively rated each of the identified predictors whether they have a significant influence on the decision for or against a CSF analysis in the individual patient. To rate the decisions made by expert panel 2, the content validity ratio (CVR) proposed by Lawshe [13] was used. The CVR is a linear transformation of a proportional level of agreement on how many experts within a panel rate an item essential assessed with the following equation:

Table 1
Content validity ratio of the items relevant for the decision to perform a CSF analysis after epileptic seizures.

Items	CVR
age > 75 years	-1
status epilepticus	0.78
CRP or leucocytes above reference value	-0.11
temperature > 38 °C	1
headache before the epileptic seizure	0.78
focal neurological deficits	0.11
cognitive deficits (acute, subacute, chronic)	0.33
prolonged disturbance of consciousness	1
potentially epileptogenic pathology in CT or MRI imaging of a potential infectious origin	0.78
malignancy	0.33

CVR Content validity ratio, CRP C-reactive protein.

$$CVR = \frac{ne - (N/2)}{N/2}$$

(CVR = content validity ratio; ne = number of panel members indicating an item essential; N = number of panel members [14]).

A CVR ≥ 0.8 was defined as a majority decision for the relevance of a predictor (for N = 10) [14]. The ratings of the different predictors and additions by the experts (panel 2) were the basis for the score. The final score was obtained from a second expert rating by panel 2 (N = 8; CVR ≥ 0.75). Only predictors rated as relevant were implemented in the score. The final clinical predictors are given in table 2.

2.2. Evaluation of the diagnostic pathway

In a second step we conducted a retrospective single-center cohort study to evaluate the clinical usefulness of the developed score. Patients from the general neurological department, neurology critical care unit and epilepsy monitoring unit with a first epileptic seizure between 2007 and 2018 that underwent CSF analysis during routine diagnostic at the University Medicine Greifswald were retrospectively studied from the Epilepsy Center database. This hospital is the only one providing specified epilepsy care including a video-EEG monitoring unit in the entire catchment area. Therefore, it can be assumed that all patients with new-onset seizures were referred to this center. Spinal tap for CSF analysis was indicated in a newly diagnosed epileptic seizure according to clinical standard procedure. Clinical data were collected by reviewing the patients' medical records. After determining the time between hospital admittance and first imaging (CT or MRI), each patient was scored for the A- and B-Score separately without knowing the specific CSF results.

Cerebrospinal fluid analysis: Cell counts were determined

Table 2
The IDEAL Score- Informed DEcision for CSF analysis After epileptic seizures.

Score acute "A-Score"	yes	no
temperature > 38 °C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
prolonged disturbance of consciousness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
headache before the epileptic seizure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
potentially epileptogenic pathology in CT or MRI imaging of a potential infectious origin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CSF analysis recommended in case of at least one clinical finding in the A-Score		
Score baseline "B-Score"	yes	no
status epilepticus de novo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
active malignancy	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
potentially epileptogenic pathology in CT or MRI imaging of a potential autoimmune origin, neoplastic meningitis, hemorrhage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
cognitive deficits (acute, subacute, chronic)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
symptoms associated with defined autoimmune encephalitis syndromes (faciobrachial dystonic seizures, hyponatremia, movement disorders, vegetative dysregulation, neuromyotonia, psychosis, opsoclonus-myoclonus, delta brush (EEG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CSF analysis recommended in case of at least one clinical finding in the B-Score		

microscopically within the first two hours after spinal tap using a Fuchs-Rosenthal counting chamber. Intrathecal Immunoglobulin (Ig) detection was calculated according to Reibergram calculations [15]. Oligoclonal bands (OCB) were determined by immunofixation with a semi-automated agarose electrophoresis system (Hydragel 9 CSF, Sebia Hydrasys 2Scan, Sebia GmbH, Fulda, Germany) [4]. Interpretation of OCB was done blinded for each pattern by two experienced raters (MS, MH) followed by consensus decision. The determination of neural antibodies in CSF and serum was carried out by the MVZ Labor Krone GbR, Siemensstraße 40, 32,105 Bad Salzfluren, Germany. Biomarkers of Alzheimer's disease (total-Tau, phospho-Tau, A β -40, A β -42, A β -42/A β -40 ratio) were measured in the neurochemical laboratory, Department of Neurology, University Medicine Göttingen, Robert-Koch-Straße 40, 37,075 Göttingen, Germany. The Erlangen Score was used to graduate biomarkers for Alzheimer's disease [16].

3. Results

3.1. Defining clinical predictors

A total of 10 items have initially been identified by panel 1 including age, status epilepticus, laboratory results (elevated concentration of CRP or leucocytes), fever (>38 °C), headache immediately preceding the epileptic seizure, focal and/or cognitive deficits, prolonged disturbance of consciousness, a potentially epileptogenic lesion on brain imaging (magnetic resonance imaging [MRI, 1.5 or 3 Tesla] or computer tomography [CT] imaging) of unknown etiology, active or known malignancy (see table 1). In addition to the CVR rating (table 1) the use of a two-stage score was recommended by panel 2: (1) the first part of the score immediately after hospital admittance (further referred to as "acute score" [A-score]) because of the high clinical relevance of potential CNS infections and the worse outcome if the spinal tap and antibiotic treatment is carried out with a delay of > 3 h [7] and (2) the second part of the score in the further course of the diagnostic process (further referred to as "baseline score" [B-score]). After evaluating the proposed items by panel 2, eight of the initially identified clinical predictors were rated with a CVR < 0.8 (table 1); three of them were more precisely defined and subsequently assigned to the B-score ("cognitive deficits", "active malignancy" and "status epilepticus de novo") as proposed by panel 2. Two additional items ("headache" and "potentially epileptogenic pathology in CT or MRI imaging") were also clarified and integrated into the A- and B-score, respectively. Remaining predictors were rejected. Although important in the overall clinical assessment, laboratory values were not included in the score due to the low specificity, since an increase in CSF leukocytes can be induced by epileptic seizures per se. As an additional item symptoms associated with defined AE syndromes (faciobrachial dystonic seizures, hyponatremia, movement disorders, vegetative dysregulation, neuromyotonia, psychosis, opsoclonus-myoclonus, delta brush in EEG recording) were added to the B-score. The final score was again re-evaluated by most of the experts of panel 2 (N = 8). All items were rated with a CVR > 0.75.

The final A- and B-score (the combined IDEAL score) is presented in table 2. A CSF analysis is recommended, if at least one clinical finding is present, either one of the items evaluated during the acute phase (A-score) or later in the diagnostic process (B-score).

3.2. Evaluation of the combined IDEAL score

A total of 309 patients with first epileptic seizures had been retrospectively identified for analysis from the Epilepsy Center database. In 41 patients (13%), CSF analysis provided crucial findings on the etiology of the epileptic seizure (such as infections or autoimmune disorders of the CNS, neoplastic meningitis, dementia, and intracerebral hemorrhage). Among these 41 patients, a structural etiology was found in 13 patients (Alzheimer's dementia [n = 12] and no evidence for another etiology in structural neuroimaging [CT and/or MRI] and/or

neuropsychological testing and subarachnoidal hemorrhage [SAH] [n = 1; in CSF analysis confirmed by evidence of erythrophages in cell differentiation]), an infectious etiology in 19 patients, and an autoimmune etiology in 9 patients (autoimmune encephalitis n = 4 [anti-CASPR2 antibody encephalitis n = 3, anti-NMDAR antibody encephalitis n = 1], multiple sclerosis n = 4, neurosarcoidosis n = 1) (table 4). In 40 of these 41 patients (98%) the combined IDEAL score reached values that would have led to a recommendation to conduct a spinal tap for CSF analysis. The remaining patient scored 0 points in both the A- and B-Score. He was 59 years at the time of CSF analysis and diagnosed with anti-CASPR2-positive autoimmune encephalitis. Three patients with an infection of the CNS scored 0 points in the A-Score, all were aged > 55 years at the time of CSF analysis and two presented with a de novo status epilepticus. First imaging in these patients was done with cerebral CT scan. Taken together, the combined IDEAL score has a sensitivity of 98% to detect findings in CSF that enable a diagnosis (table 3).

In the remaining 268 patients (87%) other causes for epileptic seizure were suspected or even found (table 4). Of these, 142 patients (53%) scored 0 points in both scores, whereas 126 (47%) had at least one point in one of the scores. This results in a negative predictive value (NPV) of the combined IDEAL Score of 99% and a specificity of 53% (table 3).

4. Discussion

With the combined IDEAL score we developed a highly sensitive score that reliably guides clinicians in determining the indication for a CSF analysis after a first epileptic seizure. The score enables a more targeted diagnostic investigation, helps to facilitate diagnostic procedures, prevents unnecessary CSF analysis and risks associated with them. It provides faster and more targeted therapeutic decisions in these patients. Furthermore, the application of the score can help to save resources and avoid costs in the healthcare system. To our knowledge, this is the first study to investigate the value of CSF analyses to detect specific etiologies of new onset epileptic seizures and to provide a validated and generally applicable score to guide the decision for - or against CSF diagnostic in these patients.

Changes in the CSF profile that are associated with specific etiologies of epileptic seizures were found in 13% of our patient cohort, including autoimmune origin (multiple sclerosis, autoimmune encephalitis, neurosarcoidosis), CNS infections, as well as various structural etiologies (Alzheimer's dementia, subarachnoidal hemorrhage).

The combined IDEAL score presented in this study is a two-stage score that enables an assessment in both the acute phase after an epileptic seizure (A-score, in the first 3 h of hospital admittance) and during the further course (B-score, after the emergency treatment of the patient). If at least one item applies in either of both stages of the score, a CSF analysis is highly recommended.

The selection of clinical predictors and the broad applicability of the combined IDEAL score were validated on a large retrospective cohort of

Table 3
Sensitivity, Specificity, positive and negative predictive value of the combined IDEAL score.

	CSF analysis relevant for clarifying the etiology	CSF analysis not relevant for clarifying the etiology	total	
Score \geq	n = 40	n = 126	n =	PPV
1/9			166	24%
Score \leq	n = 1	n = 142	n =	NPV
1/9			143	99%
Total	n = 41	n = 268	n =	
			309	
	Sens 98%	Spec 53%		

Sens Sensitivity, Spec Specificity, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value.

Table 4
Clinical data of the retrospective validation cohort.

	CSF analysis relevant for clarifying the etiology <i>n</i> = 41	CSF analysis not relevant for clarifying the etiology <i>n</i> = 268
diagnosis	CNS infections <i>n</i> = 19 Alzheimer's dementia <i>n</i> = 12 multiple sclerosis <i>n</i> = 4 neurosarcoidosis <i>n</i> = 1 subarachnoidal hemorrhage <i>n</i> = 1 autoimmune encephalitis <i>n</i> = 4	acute symptomatic seizures <i>n</i> = 36 first unprovoked seizure <i>n</i> = 82 epilepsy without known origin <i>n</i> = 75 genetic epilepsy <i>n</i> = 3 structural epilepsy <i>n</i> = 72
age	72 (58;80)	65 (50;76)
female <i>n</i> (%)	25 (61)	111 (41)
status epilepticus <i>n</i> (%)	12 (29)	25 (9.3)
MRI <i>n</i> (%)	31 (76)	201 (75)

Continuous data are expressed as median (1st; 3rd quartile); nominal data are given as percentages.

CSF cerebrospinal fluid, MRI magnetic resonance imaging, CNS central nervous system.

patients, showing a high sensitivity of 98% to detect findings in CSF that enable a diagnosis and a very high negative predictive value (NPV) of 99%. Using the IDEAL score, clinicians can reliably identify patients who could benefit from CSF analysis. On the other hand, the high NPV of 99% may allow clinicians to refrain from the invasive procedure of a spinal tap with a high degree of confidence when a score less than 1 is reached. Nevertheless, one should note, that the IDEAL score is intended as a complementary diagnostic tool. Even with IDEAL scores of 0 clinicians might need CSF results in individual cases with inconclusive clinical presentation or constellation of findings.

Based on nationwide expert opinions, the IDEAL score was conceived as a two-stage score rated at different time points. As CSF analysis is of highest therapeutic relevance in patients with seizures due to a CNS infection and the immediate initiation of a targeted therapy essentially improves the outcome in these patients [7], the A (acute)-score was developed. Using the A-score 84% of all patients with CNS infections would have been detected in our cohort. The remaining three patients (all over 55 years) were however detected in the B-score, all of them had CT imaging in the first 3 h of hospital admittance and two patients presented a status epilepticus. One could state, that these patients would have been identified when using MRI as emergency diagnostic method rather than CT. Based on our clinical experience we know of the still limited availability of MRI diagnostics in the emergency setting. Therefore we suggest integrating the item "status epilepticus" back into the A-score to increase the sensitivity to detect CNS infections at the earliest possible time.

Several limitations have to be considered in the interpretation of our results. Firstly, in patients with epileptic seizures a reliable commitment to a specific etiology is not always possible, for example in patients with Alzheimer's dementia. Other conditions such as multiple sclerosis are rarely mentioned as causes of epileptic seizures [17]. An association is often assumed at least in the clinical context, reliable data in the literature is, however, still missing. A specific CSF marker constellation could provide valuable diagnostic information in otherwise unclear constellations.

Secondly, neural antibodies, OCB, and/or biomarkers for Alzheimer's disease were not analyzed in all of our patients, which may result in an underestimation of the prevalence of several etiologies, such as autoimmune encephalitis or Alzheimer's dementia. On the other hand, the prevalence of autoimmune encephalitis in patients with epilepsy is given as up to 9% [8], which is consistent with findings of our study.

Despite the above limitations, the IDEAL score presented here is a complementary diagnostic tool to be applied in patients with a first epileptic seizures or status epilepticus that enables a more targeted

diagnostic evaluation, prevents unnecessary CSF analysis and enables faster and more targeted therapeutic decisions in these patients. However, it does not replace the clinician's decision to perform a CSF analysis in the individual case. A clear limitation of the study is the retrospective application of the score, which limits the generalizability and validity of the results. Prospective multicenter observational trials should be initiated to validate the score independently in routine clinical practice.

5. Conclusion

In certain clinical constellations, CSF analysis is important to exclude alternative diseases or to confirm the underlying etiology of epileptic seizures. With the IDEAL score, we present a simple and easy-to-implement algorithm to guide the clinician's decision to perform a CSF analysis and to prevent patients from avoidable diagnostic procedures.

Contribution statement

MS conceptualization (lead), visualization (lead), writing original draft preparation (lead), formal analysis (lead), methodology (lead), data curation (equal).

KG: data curation (lead), investigation (lead), conceptualization (supporting), writing original draft preparation (equal); formal analysis (equal).

LH: data curation (equal), investigation (equal), resources (supporting)

MJH: data curation (equal), investigation (equal), resources (supporting)

RDN, MPM, CMQ, JR, GM, SK, FCS, MH, AK, AS: validation (supporting), writing review and editing (equal).

FvP: conceptualization (equal), project administration (lead), resources (supporting), supervision (lead), writing review and editing (lead).

Declaration of Competing Interest

MS reports personal fees and grants from Merck Healthcare Deutschland and Bayer Vital GmbH. KG reports no disclosures. MH reports no disclosures. LH reports no disclosures. RDN reports no disclosures. MPM received payments for lectures from UCB Pharma and Eisai. CMQ received speaker and advisory fees from Eisai, UCB Pharma and GW Pharmaceuticals. JR reports no disclosures. GM reports consultant fees and compensation for travel expenses from UCB Pharma, Eisai and Desitin. SK received speaker's honoraria from UCB Pharma, Eisai and Precisis AG. FCS received speaker and advisory fees from Eisai, GW Pharmaceuticals, UCB Pharma, Medtronic. MH received speaker and advisory fees from Eisai, UCB Pharma and Precisis AG. AK received speaker honoraria from UCB Pharma, Eisai and BIAL. AS reports personal fees and grants from Arvelle Therapeutics, Desitin Arzneimittel, Eisai, GW Pharmaceuticals companies, LivaNova, Marinus Pharma, Medtronic, UCB, and Zogenix. FvP reports personal fees and grants from Bial, Desitin Arzneimittel, Eisai, GW Pharmaceutical companies, Arvelle Therapeutics, and UCB Pharma.

Acknowledgments

None.

Ethical publication statement

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines

References

- [1] Bell GS, Neligan A, Sander JW. Commentary: epilepsy's survey on the prevalence of epilepsy. *Epilepsia* 2015;56(2):166.
- [2] Sutton F, Barca D, Komoltey I, Craiu D, Guekht A, von Oertzen T, Cock HR. Testing blood and CSF in people with epilepsy: a practical guide. *Epileptic Disord* 2020;22(4):381–98.
- [3] Beghi E, Carpio O, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, Tomson T, Hauser WA. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51: 1528–167.
- [4] Luxton RW, McLean BN, Thompson EJ. Isoelectric focusing versus quantitative measurements in the detection of intrathecal local synthesis of IgG. *Clin Chim Acta* 1990;187(3):297–308.
- [5] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Sorensen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weisenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17(2):162–73.
- [6] Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Jizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet. Neurol* 2016;15(4): 391–404.
- [7] Nauclér P, Huttner A, van Werkhoven CH, Singer M, Tattavin P, Einav S, Tängdén T. Impact of time to antibiotic therapy on clinical outcome in patients with bacterial infections in the emergency department: implications for antimicrobial stewardship. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(2):175–81.
- [8] Spatola M, Dalmau J. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. *Curr Opin Neurol* 2017;30:345–53.
- [9] Tanaka A, Akamatsu N, Shouzaki T, Toyota T, Yamano M, Nakagawa M, Tsuji S. Clinical characteristics and treatment responses in new-onset epilepsy in the elderly. *Seizure* 2013;22(9):772–5.
- [10] von Podewils F, Süße M, Geithner J, Gaida B, Wang ZI, Lange J, Dressel A, Grothe M, Kessler C, Langner S, Runge U, Bien CG. Prevalence and outcome of late-onset seizures due to autoimmune etiology: a prospective observational population-based cohort study. *Epilepsia* 2017;1–9.
- [11] Tumani H, Peterèit HF, Gerritzen A, Gross CC, Huss A, Isenmann S, Jesse S, Khalil M, Lewczuk P, Lewerenz J, Leypoldt F, Melzer N, Meuth SG, Otto M, Ruprecht K, Sindern E, Spreer A, Stangel M, Strik H, Uhr M, Vogelgsang J, Wandinger KP, Weber T, Wick M, Wildemann B, Wiltfang J, Woitalla D, Zerr I, Zimmermann T. S1 guidelines "lumbar puncture and cerebrospinal fluid analysis" (abridged and translated version). *Neurol Res Pract* 2020;28. Mar 16.
- [12] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, Hölttä M, Rosen C, Olsson C, Strobel G, Wu E, Dakin K, Petzold M, Blennow K, Zetterberg H. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016;15(7):673–84.
- [13] Lawshe CH. A Quantitative Approach to Content Validity. *Pers Psychol* 1975;28(4): 563–75.
- [14] Ayre C, Scally AJ. Critical Values for Lawshe's Content Validity Ratio: revisiting the Original Methods of Calculation. *Meas Eval Couns Dev* 2014;47(1):79–86.
- [15] Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF) - a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1994;122(2):189–203.
- [16] Baldeiras I, Santana I, Leitão MJ, Vieira D, Duro D, Mroczko B, Kornhuber J, Lewczuk P. Erlangen Score as a tool to predict progression from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2019;11(1):2.
- [17] Neuß F, von Podewils F, Wang ZI, Süße M, Zettl UK, Grothe M. Epileptic seizures in multiple sclerosis: prevalence, competing causes and diagnostic accuracy. *J Neurol* 2020;268(5):1721–7.

7.2 Erklärung über Einzelanteile bei geteilter Erstautorenschaft

1. Einleitung *Konrad Gag*: Erfassung der aktuellen Literatur; Erarbeitung der Problemstellung, Relevanz der Thematik und Zielsetzung der Studie
2. Methodik *Konrad Gag*: Einschluss der Patienten nach ausgewählten Kriterien; Erhebung der Patientendaten (CT-/MRT-/EEG-Befunde, Befunde der Neuropsychologie, Liquordaten, Ätiologien)
Dr. med. Marie Süße: Supervision der Befundung
3. Ergebnisse *Konrad Gag*: Erstellung von Tabellen; Auswertung der Liquor- und Patientendaten
Dr. med. Marie Süße: Supervision der Auswertung der Liquor- und Patientendaten
4. Diskussion *Konrad Gag*: Erörterung der Ergebnisse; Vergleich der Ergebnisse mit aktueller Studienlage; Bewertung der klinischen Relevanz der Ergebnisse
Konrad Gag und Dr. med. Marie Süße: Interpretation der Ergebnisse; kritische Bewertung der Ergebnisse

Unterschrift:

Konrad Gag

Unterschrift:

PD Dr. med. habil. Marie Süße

Die oben genannten Angaben werden bestätigt:

.....

Prof. Dr. med. Felix von Podewils, MHBA

7.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst bei Frau Prof. Dr. Agnes Flöel für die Möglichkeit bedanken, in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Greifswald promovieren zu können.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Felix von Podewils und Frau PD Dr. Marie Süße für die ausgezeichnete Betreuung und stetige Motivation durch zahlreiche Gespräche.

Ich danke meiner Freundin und Familie, die mich während meines Bildungswegs begleitet haben. Die Verfassung dieser Arbeit wäre ohne ihre geduldige und liebevolle Unterstützung nicht möglich gewesen.