

2. Einführung in die Thematik

2.1. Definitionen

Ein Status epilepticus (SE) wird seit 1981 von der Internationalen Liga gegen die Epilepsie (ILAE) definiert als ein ausreichend lange anhaltender epileptischer Anfall oder wiederholt auftretende epileptische Anfälle, bei denen die zuvor bestehende Bewusstseinslage zwischenzeitlich nicht wieder erlangt wird (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981). Diese Definition beinhaltet keine eindeutige Angabe darüber, wie lange epileptische Aktivität anhalten muss, um als SE und nicht mehr als prolongierter epileptischer Anfall zu gelten. Tierexperimentelle Untersuchungen haben irreversible neuronale Schäden nach 30 min anhaltender epileptischer Aktivität gezeigt (Meldrum und Horton, 1973). Daher haben viele Autoren dieses Zeitfenster der Definition eines SE beim Menschen zugrunde gelegt (Shorvon, 1994; Coeytaux et al., 2000; Knake et al., 2001). Klinische Beobachtungen weisen aber darauf hin, dass generalisiert tonisch-klonische Anfälle schon nach wenigen Minuten Dauer mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht mehr spontan sistieren (Theodore et al., 1994; Shinnar et al., 2001) und daher frühzeitig anticonvulsiv behandelt werden sollten.

Vor diesem Hintergrund hat Lowenstein 1999 eine operationale Definition vorgeschlagen, nach der bereits nach 5 min anhaltender epileptischer Aktivität ein SE vorliegt (Lowenstein et al., 1999). Diese operationale Definition bezog sich zunächst nur auf den generalisiert convulsiven Status epilepticus (GCSE).

Ein Status epilepticus wird als refraktär bezeichnet, wenn er trotz akuter anticonvulsiver Behandlung persistiert. Eine exakte Definition des refraktären Status epilepticus (RSE) existiert allerdings nicht. Manche Autoren fordern eine Mindestdauer des SE von 1 (Hanley und Kross, 1998; Mayer et al., 2002) oder 2 h (Stecker et al., 1998; Prasad et al., 2001), während andere unabhängig von der Dauer oder zusätzlich zu definierten Mindestdauern des SE das Versagen von zwei (Prasad et al., 2001; Mayer et al., 2002) oder drei Anticonvulsiva (Cascino, 1996; Lowenstein und Alldredge, 1998) der Definition des RSE zugrunde legen.

Die definitorische Uneinheitlichkeit des Status epilepticus und erst recht die seiner refraktären Form stellt ein großes Problem für die Vergleichbarkeit von klinischen Studien dar.

Wir haben den von uns durchgeführten klinischen Studien in Anlehnung an Lowenstein folgende Definitionen zugrunde gelegt:

Status epilepticus: anhaltende klinische oder elektroencephalografische, fokale oder generalisierte epileptische Aktivität von mindestens 5 min Dauer.

Refraktärer Status epilepticus: anhaltende epileptische Aktivität nach intravenöser Gabe von Benzodiazepinen und Phenytoin in adäquaten Dosierungen, d.h. mindestens 10 mg Diazepam, 6 mg Lorazepam, 1 mg Clonazepam jeweils gefolgt von mindestens 750 mg Phenytoin (Mayer et al., 2002) bzw. die doppelte Dosis an Benzodiazepinen, falls kein Phenytoin gegeben wird (Manno, 2003). Dieser letzte Teil der Definition beruht auf der Beobachtung, dass nach Versagen des zuerst applizierten Anticonvulsivums weitere nicht-anästhesierende Substanzen häufig den SE nicht mehr durchbrechen können (Lowenstein und Alldredge, 1993).

2.2. Epidemiologie, Ätiologie und Phänomenologie

Epidemiologische Studien aus Europa und den USA haben in den vergangenen Jahren eine Inzidenz des SE zwischen 9,9 und 18,3/100.000 gezeigt (Hesdorffer et al., 1998a; Coeytaux et al., 2000; Knake et al., 2001; Vignatelli et al., 2003). Im Großraum Marburg/Hessen wurde von 1997 bis 1999 eine prospektive epidemiologische Studie zum SE durchgeführt (Knake et al., 2001). Nimmt man die hier erhobene Inzidenz von 15,8 auf 100.000 als repräsentativ, so treten in Deutschland mehr als 12.000 Fälle eines SE jährlich auf. Damit ist der Status epilepticus einer der häufigsten Notfälle des neurologischen Fachgebietes. Die Altersverteilung des SE zeigt analog der der Epilepsien insgesamt einen U-förmigen Verlauf mit einem ersten Gipfel bei Kleinkindern bis zur Vollendung des ersten Lebensjahrs sowie einem zweiten Gipfel bei Erwachsenen jenseits des 60. Lebensjahres (Hesdorffer et al., 1998a).

Angaben zur Häufigkeit des refraktären Status epilepticus bezogen auf alle SE sind rar, bei den zwei verfügbaren Studien waren 31 bis 45 % der SE refraktär (Treiman et al., 1998; Mayer et al., 2002). Methodische Limitationen ergeben sich aus der Tatsache, dass in einer Studie nur GCSE berücksichtigt wurden (Treiman et al., 1998), während in der anderen Studie nur die auf einer neurologischen Intensivstation behandelten Fälle Teil der retrospektiven Analyse waren (Mayer et al., 2002). Aus diesen Zahlen kann dennoch abgeleitet werden, dass in Deutschland etwa 4.000 bis 5.000 Fälle eines refraktären Status epilepticus jährlich auftreten.

Nach der ätiologischen Einteilung in größeren Kategorien nach Hauser (Hauser et al., 1993) und Hesdorffer (Hesdorffer et al., 1998a) ist ein SE entweder akut symptomatischer Genese oder unprovziert. Man geht von einer akut symptomatischen Ursache aus, wenn ein SE innerhalb einer Woche nach und in kausaler Verbindung mit einem Schädel-Hirn-Trauma, einer ZNS-Infektion, einer cerebrovaskulären Erkrankung, einer akuten diffusen Encephalopathie oder toxischen bzw. metabolischen Entgleisungen inklusive Alkohol- und Medikamentenentzug auftritt. Unprovzierte SE treten jenseits akuter ZNS-Schädigungen auf und werden weiter differenziert in eine progressiv symptomatische (z.B. ZNS-Neoplasien oder degenerative ZNS-Erkrankungen), residuale symptomatische (statische Läsion nach z.B. cerebraler Ischämie, Meningitis etc., die vor mehr als einer Woche aufgetreten sind) oder idiopathische/kryptogene Genese (kein Nachweis eines ursächlichen Faktors). Eine akut symptomatische ZNS-Erkrankung ist die häufigste Ursache des Status epilepticus (Hesdorffer et al., 1998a; Coeytaux et al., 2000; Vignatelli et al., 2003). Niedrige Serumkonzentrationen von Antiepileptika bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie spielen ätiologisch hingegen nur eine untergeordnete Rolle (Knake et al., 2001). Inwieweit die Ätiologie des Status epilepticus für die Entwicklung eines RSE eine Rolle spielt, ist unklar. In der einzigen systematischen Untersuchung, in der u.a. dieser Frage nachgegangen wurde, konnte im Vergleich zum nicht-refraktären Status epilepticus (NRSE) keine Einzel-Ursache als prädiktiver Faktor identifiziert werden (Mayer et al., 2002). In manchen Fällen ist ein refraktärer Status epilepticus auch mit anästhesierenden Anticonvulsiva nicht zu durchbrechen, bei vielen dieser Patienten blieb die Ursache des SE unklar (Chee und Lo, 1997; Van Lierde et al., 2003; Pohlmann-Eden et al., 2004), so dass sogar das Vorliegen einer eigenen Entität diskutiert worden ist (Van Lierde et al., 2003). In Einzelfällen war eine Encephalitis als Ursache dieser äußerst pharmakoresistenten Form des Status epilepticus beschrieben worden (Yaffe und Lowenstein, 1993; Skaff und Labiner, 2001), systematische Untersuchungen liegen hier allerdings nicht vor.

Phänomenologisch kann jeder Anfallstyp in Form eines Status epilepticus auftreten. Häufig wird der Status epilepticus rein deskriptiv in eine generalisiert convulsive und eine non-convulsive Form unterschieden (Mayer et al., 2002; Manno, 2003). Insbesondere der Begriff „non-convulsiver“ Status epilepticus ist jedoch nicht unproblematisch, da er klinisch und prognostisch höchst unterschiedliche Formen

des SE subsumiert, wie den Absencen-Status, den complex fokalen SE (CPSE) und den „subtilen“ SE, der sich aus einem lang anhaltenden GCSE entwickeln kann und mit nur geringen motorischen Phänomenen bei gleichzeitiger EEG-Anfallsaktivität einhergeht (Treiman et al., 1998). Es bietet sich daher an, den „non-convulsiven“ SE nach dem jeweils zugrunde liegenden Anfallstyp zu beschreiben (Shorvon, 1994). Ein CPSE ist häufig, seine Inzidenz ist mit 2,7 bis 6,8/100.000 mindestens so groß wie die des GCSE (Coeytaux et al., 2000; Knake et al., 2001; Vignatelli et al., 2003). Die Phänomenologie des SE kann einen Risikofaktor für die Entwicklung eines RSE darstellen. In einer systematischen retrospektiven Untersuchung konnte gezeigt werden, dass sich fokal-motorisch eingeleitete SE und non-convulsive SE (so die Originalarbeit, gemeint sind CPSE oder subtiler SE) signifikant häufiger beim refraktären als beim nicht-refraktären SE darstellten (Mayer et al., 2002).

2.3. Therapie

Die Effizienz der initialen anticonvulsiven Therapie des GCSE ist in einer großen randomisierten kontrollierten Studie überprüft worden (Treiman et al., 1998). Die Monotherapie mit Lorazepam konnte den SE in 65 % der Fälle durchbrechen und war damit signifikant effizienter als die alleinige Gabe von Phenytoin (44 %). Lorazepam war nicht signifikant erfolgreicher bei der Durchbrechung des SE als eine Monotherapie mit Phenobarbital (58 %) oder Diazepam gefolgt von Phenytoin (56 %). Darüber hinaus konnte in einer weiteren randomisierten kontrollierten Studie gezeigt werden, dass die Behandlung des GCSE in der Prä-Hospitalphase durch Rettungssanitäter mit Lorazepam (59 %) und Diazepam (43 %) den SE signifikant häufiger durchbrechen konnte als ein Placebo (21 %) (Alldredge et al., 2001). Die Dosis der Benzodiazepine betrug in der Prä-Hospital-Studie nur etwa ein Drittel im Vergleich zu der erstgenannten Studie, während die Erfolgsquote ähnlich gut war. Dies zeigt, dass Benzodiazepine umso effizienter wirken, je früher sie im Verlauf des Status epilepticus appliziert werden. Entsprechend lag in der o.g. prospektiven Studie von Treiman die mittlere Erfolgsrate aller Anticonvulsiva beim „offenen“ GCSE bei 55 %, während sie beim bereits länger bestehenden „subtilen“ SE nur noch 14,9 % betrug (Treiman et al., 1998). Tierexperimentell wurde gezeigt, dass der progrediente Wirkverlust von Benzodiazepinen auf eine Modifikation des Rezeptors der γ -Amino-Buttersäure (GABA) durch die anhaltende epileptische Aktivität zurückzuführen ist (Kapur und Macdonald, 1997).

Ist der SE refraktär gegenüber der o.g. Initialtherapie mit nicht-anästhesierenden Anticonvulsiva, liegen hinsichtlich des weiteren therapeutischen Managements keine Daten und Studien auf hohem Evidenz-Niveau vor. Dies hat zur Folge, dass für die pharmakologische Behandlung des RSE eindeutige Richtlinien fehlen. Beim anhaltenden GCSE ist der Einsatz von anästhesierenden Anticonvulsiva zwar im Allgemeinen üblich und wird in Behandlungsrichtlinien empfohlen (America's Working Group on Status Epilepticus, 1993; Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie). Unklar ist allerdings, welches Anästhetikum - Barbiturate, wie Thiopental, oder Non-Barbiturate, wie Midazolam oder Propofol, - die größte Effizienz und Sicherheit bei der Behandlung des RSE hat. In einem systematischen Review von 28 retrospektiven Studien zur Behandlung des RSE konnte gezeigt werden, dass Barbiturate beim SE effizienter sind als Propofol und Midazolam (Claassen et al., 2002a). Limitierend waren allerdings Propofol and Midazolam häufiger nur bis zur EEG-Anfallsunterbrechung titriert worden, während Barbiturate höher dosiert bis zum Auftreten eines burst suppression Musters im EEG gegeben worden waren. Erwartungsgemäß wurden arterielle Hypotensionen häufiger nach Gabe von Barbituraten gesehen (Claassen et al., 2002a). Es ist ferner unklar, wie lange die Anästhetika gegeben werden sollen, bevor die Maximaldosis reduziert wird. Letztendlich ist bei der Therapie des RSE unklar, ob Anästhetika auch bei anderen, nicht akut lebensbedrohlichen Formen jenseits des GCSE eingesetzt werden sollen (Krumholz et al., 1995; Kaplan, 1999). Gerade beim refraktären CPSE ist der Einsatz von Anticonvulsiva ohne starke sedierende Nebenwirkungen dringend erwünscht.

In manchen Fällen ist der RSE auch mit anästhesierenden Anticonvulsiva nicht zu durchbrechen (Yaffe und Lowenstein, 1993; Claassen et al., 2002a; Van Lierde et al., 2003). Pathophysiologisch lässt sich ein weiteres Therapieversagen darauf zurückführen, dass alle o.g. Anästhetika ihr anticonvulsives Potenzial über den GABA_A-Rezeptor entfalten, der GABAerge Effekt unterliegt allerdings bei anhaltendem SE einer progredienten Erosion (Kapur und Macdonald, 1997; Borris et al., 2000). Vor diesem Hintergrund ist beim RSE der zusätzliche Einsatz nicht GABAerger Substanzen wie dem N-Methyl-D-Aspartat-Antagonisten Ketamin empfohlen worden (Bleck, 2002). Auch wenn sich diese Substanz tierexperimentell gerade beim prolongierten SE als sehr effizient erweist (Borris et al., 2000), so sind die klinischen Berichte bisher lediglich anekdotisch (Sheth und Gidal, 1998; Mewasingh et al., 2003). Daher sind beim RSE dringend weitere Untersuchungen zu

Substanzen erforderlich, die eine Alternative oder Ergänzung zu den herkömmlichen ausschließlich GABAerg wirkenden Anästhetika darstellen.

2.4. Klinische Folgen

Der Status epilepticus ist mit einer hohen Rate akuter und chronischer Komplikationen verbunden. Die Kurzzeit-Letalität innerhalb von 30 Tagen nach SE liegt zwischen 7 und 39 % (Logroscino et al., 1997; Coeytaux et al., 2000; Knake et al., 2001; Vignatelli et al., 2003). Die Letalität wird von dem Alter der Patienten sowie von der Ätiologie des SE beeinflusst. Patienten über 65 Jahre versterben signifikant häufiger als jüngere Patienten, eine akut symptomatische Genese verursacht eine signifikant höhere Letalität als eine idiopathische bzw. kryptogene Ursache (DeLorenzo et al., 1995; Claassen et al., 2002b). Darüber hinaus hat die Dauer des SE wahrscheinlich Einfluss auf die Letalität (Towne et al., 1994; Sagduyu et al., 1998). In einer systematischen Untersuchung zu klinischen Folgen des RSE hatte dieser zwar mit 23 % eine höhere Letalität bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus als der NRSE (14 %), der Unterschied war allerdings nicht signifikant (Mayer et al., 2002). In einer weiteren Studie wurde die Langzeit-Letalität über einen Zeitraum von 10 Jahren von denjenigen Patienten erfasst, die die ersten 30 Tage nach einem SE überlebt hatten (Logroscino et al., 2002). Die Letalität aller Patienten mit SE war im Vergleich zur Gesamtbevölkerung etwa dreifach erhöht. Da bei Patienten mit einer idiopathischen bzw. kryptogenen Ursache des SE keine erhöhte Letalität zu erkennen war, führt der SE für sich allein genommen nicht zu einer erhöhten Langzeit-Letalität.

Die Morbidität nach einem SE manifestiert sich in Form fokal-neurologischer sowie cognitiver und mnestischer Defizite (Aicardi und Chevrie, 1970; Aminoff und Simon, 1980; Lowenstein und Alldredge, 1993; Cascino et al., 1998; Shneker und Fountain, 2003). Es ist unklar und methodisch nicht leicht überprüfbar, ob beim Menschen ein Status epilepticus oder die dem SE zugrunde liegende ZNS-Erkrankung zu der Entwicklung einer chronischen Epilepsie führt (Lowenstein, 1999; Herman, 2002; Shorvon, 2002). Das Risiko der Entwicklung einer Epilepsie in den ersten zehn Jahren nach einem akut symptomatischen SE lag in einer Studie bei 41 %, während es nach einem akut symptomatischen einzelnen epileptischen Anfall nur 13 % betrug (Hesdorffer et al., 1998b). Diese Untersuchung ist zumindest ein Hinweis darauf, dass bei Menschen der SE an sich zur Entwicklung einer symptomatischen Epilepsie

beiträgt. Inwieweit der RSE das Morbiditätsrisiko und die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer symptomatischen Epilepsie erhöht, ist bisher nicht untersucht worden.

2.5. Tiermodelle

Für die experimentelle Induktion eines Status epilepticus *in vivo* gibt es prinzipiell zwei methodische Ansätze, die Applikation einer convulsiv wirkenden chemischen Substanz und die elektrische Stimulation limbischer Afferenzen. Mit einem Tiermodell des SE können zum einen die therapeutische Beeinflussbarkeit und die Pathophysiologie in der Akutphase und zum anderen Langzeitfolgen wie die Entwicklung einer chronischen Epilepsie sowie deren pathophysiologische Grundlagen untersucht werden. Ein SE ist bei Affen, Katzen, Mäusen und Ratten ausgelöst worden, die folgenden Ausführungen beziehen sich auf letztgenannte Tierspezies.

Die heute gängigen Chemoconvulsiva sind Kainat und Pilocarpin. Die Applikation dieser Substanzen erfolgt systemisch, also intravenös oder intraperitoneal, oder lokal, also intrahippocampal, -neocortical oder -ventrikulär. Ein Status epilepticus entwickelt sich bei 70 bis 100 % der Tiere nach der Gabe von Kainat (Butcher et al., 1988) und bei 40 bis 100 % der Tiere nach Pilocarpin (Turski et al., 1983; Covolan und Mello, 2000; Leroy et al., 2004). Kainat wirkt über eine Bindung an einen Subtyp des ionotropen exzitatorischen Glutamatrezeptors, den Kainatrezeptor, bevorzugt in der CA3-Region des Hippocampus proconvulsiv (Ben Ari und Cossart, 2000). Pilocarpin wirkt agonistisch an Acetylcholinrezeptoren vom muskarinergen Typ, der proconvulsive Effekt wird u.a. durch eine sekundäre Glutamatfreisetzung erzielt (Savolainen et al., 1994). Weitere, jedoch seltener verwendete Chemoconvulsiva sind u.a. Bicucullin, Penicillin, Pentylenetetrazol und Picrotoxin (Loscher, 2002; Cole et al., 2002).

Die elektrische Stimulation limbischer Strukturen, wie der Amygdala (Nissinen et al., 2000), dem ventralen Hippocampus (Lothman et al., 1990) oder dem auf den Gyrus dentatus projizierenden Tractus perforans (Mazarati et al., 1998; Walker et al., 1999; Gorter et al., 2001) führt zu einem Status epilepticus, der über die Dauer der Stimulation hinaus persistiert und damit selbsterhaltend ist. In den meisten neueren Untersuchungen wird, wie auch von uns, die elektrische Stimulation an wachen und frei beweglichen Tieren durchgeführt (Mazarati et al., 1998; Walker et al., 1999;

Gorter et al., 2001). Nach einer Stimulationsdauer von 30 bis 120 min entwickeln 70 bis 94 % der Tiere einen selbsterhaltenden Status epilepticus (SSSE, nach dem engl. self-sustaining status epilepticus). Nach der von uns verwendeten Definition nach Walker (Walker et al., 1999) entspricht das Auftreten von hochamplitudigen spontanen Entladungen mit einer Frequenz von ≥ 1 Hz einem SSSE. Der SSSE ist nicht mit hoch dosiertem Phenytoin zu durchbrechen und daher als ein Modell des refraktären Status epilepticus anzusehen (Holtkamp et al., 2001). Klinisch zeigen die meisten Tiere das Bild eines limbischen SE mit stereotypem Verhalten und nur einzelnen partialen und generalisierten motorischen Anfällen. Der experimentelle limbische SSSE ähnelt dem complex fokalen SE beim Menschen. Das hier verwendete experimentelle Modell eines SSSE mit frei beweglichen und wachen Tieren ist für die Bearbeitung von klinisch relevanten Fragestellungen sehr geeignet, da bei pharmakologischen Interventionen neben dem anticonvulsiven auch der sedierende Effekt der eingesetzten Substanzen zuverlässig evaluiert werden kann.

Der Vorteil des elektrischen Stimulationsmodells gegenüber chemoconvulsiven Ansätzen besteht darin, dass der SE nach Ende der Stimulation tatsächlich selbsterhaltend ist, während die anhaltende Wirkung des Chemoconvulsivums den SE dauerhaft überlagert. Zudem haben chemoconvulsive Substanzen, vor allem Kainat, selbst einen ausgeprägten neurotoxischen Effekt (Ferkany et al., 1984), dessen pathophysiologische Konsequenzen möglicherweise nicht von denen der anhaltenden epileptischen Aktivität unterschieden werden können.

In der Folge eines Status epilepticus entwickelt sich nach einer anfallsfreien Latenzperiode bei einem Großteil der Tiere eine chronische Epilepsie. Wiederholte spontane epileptische Anfälle treten mit großer zeitlicher Variabilität einige Wochen nach Status epilepticus bei 60 bis 100 % der Tiere in chemoconvulsiven Modellen (Cavalheiro et al., 1982; Cavalheiro et al., 1991; Hellier et al., 1998; Klitgaard et al., 2002; Dudek et al., 2002) und bei 50 bis 100 % der Tiere im elektrischen Stimulationsmodell (Lothman et al., 1990; Mathern et al., 1997; Gorter et al., 2001) auf.

Die pathophysiologischen Mechanismen, die der Entwicklung einer chronischen Epilepsie nach einem Status epilepticus zugrunde liegen, sind weitgehend unklar. Da es während eines Status epilepticus zu einer progredienten Erosion der GABAergen Inhibition kommt (s. 2.3.), liegt die Hypothese nahe, dass eine Minderung GABAerger Funktionen auch die Grundlage für die Entwicklung einer Epilepsie nach einem SE

darstellt. Eine gesteigerte neuronale Exzitation trägt möglicherweise ebenfalls zu diesem Prozess bei. Der Gyrus dentatus steht im Focus diesbezüglicher elektrophysiologischer Untersuchungen, da er eine Filterfunktion hinsichtlich der Generierung epileptischer Aktivität in nachgeschalteten hoch vulnerablen Arealen wie dem Hippocampus proper und anderen limbischen Strukturen hat (Heinemann et al., 1992; Lothman et al., 1992). Anhaltende epileptische Aktivität, wie sie auch bei einem SE auftritt, kann zu einer Störung der Filterfunktion des Gyrus dentatus führen, wie tierexperimentell *in vitro* (Behr et al., 1996) und *in vivo* (Collins und Caston, 1979; Lothman et al., 1992) und an humanem Gewebe (Palmini et al., 1993) gezeigt werden konnte. Daher liegt es nahe, nach einem SE inhibitorische und exzitatorische Funktionen des Gyrus dentatus zu untersuchen. Die Ergebnisse der vorliegenden Literatur sind allerdings uneinheitlich. Nach einem initialen Verlust der Inhibition zeigen sich eine vollständige inhibitorische Restitution (Shirasaka und Wasterlain, 1994; Gorter et al., 2002), ein dauerhafter Inhibitionsverlust (Sloviter, 1991) sowie ein triphasischer Verlauf mit transienter Wiederherstellung und dann einem erneuten Verlust der Inhibition (Naylor, 2002). Auch wenn mehrere Untersuchungen eine gesteigerte Exzitabilität von Granularzellen im Gyrus dentatus gezeigt haben, so war der zeitliche Verlauf von einer ausgeprägten Heterogenität gekennzeichnet (Shirasaka und Wasterlain, 1994; Gorter et al., 2002). Das Verständnis des zeitlichen Verlaufs inhibitorischer und exzitatorischer Funktionen in Relation zu der Manifestation einer chronischen Epilepsie in Folge eines SE ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung von Behandlungsstrategien zur Prävention oder Modifikation der Epileptogenese.

2.6. Fragestellungen

Vor dem Hintergrund des heutigen Wissensstandes zum refraktären Status epilepticus ergeben sich folgende offene Fragen:

- Lassen sich Prädiktoren erkennen, die auf die Entwicklung eines RSE hindeuten?
- Wie wird der RSE (in deutschsprachigen Ländern) behandelt?
- Welche Substanzen stellen reale und perspektivische Behandlungsoptionen für den RSE dar?
- Welche klinischen Folgen hat der RSE?

- Auf welchen pathophysiologischen Mechanismen beruht die Entwicklung einer Epilepsie in Folge eines Status epilepticus?

Die im Folgenden aufgeführten eigenen klinischen und experimentellen Arbeiten sollen zur Klärung dieser Fragen beitragen.