

### 3. Eigene Forschungsergebnisse

#### 3.1. Prädiktoren und klinische Folgen des refraktären Status epilepticus

*Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated on a neurological intensive care unit. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2005) 76: 534-539.*

In einer kombinierten prospektiven und retrospektiven Untersuchung aller Episoden eines Status epilepticus auf der neurologischen Intensivstation der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, zwischen 1993 und 2002 wurden refraktäre Status epileptici (RSE) mit nicht-refraktären Status epileptici (NRSE) hinsichtlich prädiktiver und prognostischer Faktoren analysiert. Von 83 Episoden eines SE waren 43 % refraktär. Eine zuvor bestehende Epilepsie zeigte sich signifikant häufiger in der NRSE-Gruppe (51,1 %) als bei den Fällen mit RSE (25 %;  $p < 0,05$ ). Akut symptomatische ZNS-Erkrankungen waren signifikant häufiger die Ursache eines RSE (50 %) als eines NRSE (14,9 %;  $p < 0,01$ ). Eine Encephalitis war signifikant häufiger die Ursache eines RSE (22,2 %) als eines NRSE (4,3 %;  $p < 0,05$ ). Eine erniedrigte Serum-Konzentration von Antiepileptika war bei Patienten mit zuvor bestehender Epilepsie die häufigste Ursache eines NRSE (54,2 %), in keinem Fall war dies Ursache eines RSE. Eine Hyponatriämie innerhalb der ersten 24 h nach Beginn der Anfallsaktivität bestand signifikant häufiger beim RSE (34,5 %) als beim NRSE (13,6 %;  $p < 0,05$ ). Die Semiologie der SE unterschied sich nicht signifikant in den beiden untersuchten Gruppen. Die Letalität während des Krankenhaus-Aufenthaltes war beim RSE höher (16,7 %) als beim NRSE (8,6 %), der Unterschied war aber nicht signifikant. Ein Wiederauftreten epileptischer Aktivität innerhalb von 24 h nach Ende des SE war bei den überlebenden Patienten mit RSE (45,4 %) signifikant häufiger als bei denen mit NRSE (6,5 %;  $p < 0,001$ ). Patienten ohne zuvor bestehende Epilepsie entwickelten nach einem RSE (87,5 %) signifikant häufiger eine symptomatische Epilepsie als Patienten nach einem NRSE (22,2 %;  $p < 0,05$ ). Zusammengefasst prädisponiert eine akute Encephalitis für die Entwicklung eines refraktären Status epilepticus. In dessen Folge tritt häufig eine symptomatische Epilepsie auf.

### **3.2. Klinische Charakteristika des schwer behandelbaren „malignen“ Status epilepticus**

*Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Masuhr F, Schielke E, Meierkord H. A 'malignant' variant of status epilepticus. Arch Neurol (2005) 62: 1428-1431.*

In einer Subanalyse der unter 3.1. beschriebenen Patientengruppe wurden Patienten untersucht, bei denen der Status epilepticus auch nach Maximaltherapie mit einem Anästhetikum für mehrere Tage nicht zu durchbrechen war. Aufgrund der auffälligen Resistenz gegen jegliche Form der anticonvulsiven Therapie haben wir für diese Fälle (n = 7) den Begriff „maligner“ Status epilepticus (MSE) geprägt. Um prädiktive, therapeutische und prognostische Aspekte des MSE zu analysieren, wurden diese Fälle mit denen eines „regulären“ refraktären Status epilepticus unter Ausschluss der MSE-Fälle (n = 28) verglichen. Die Patienten mit MSE ( $38,7 \pm 13$  Jahre) waren signifikant jünger als diejenigen mit RSE ( $55,4 \pm 18,2$  Jahre;  $p = 0,028$ ). Patienten mit MSE waren zu 85,7 % weiblich, aber die Geschlechtsverteilung war nicht signifikant unterschiedlich zu den Patienten mit RSE (57,1 %;  $p = 0,17$ ). Eine Encephalitis war die einzige Ätiologie, die signifikant häufiger zum MSE (71,4 %) als zum RSE (10,7 %;  $p = 0,003$ ) führte. Nach logistischer Regressionsanalyse stellte sich unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Ätiologie die Encephalitis als einziger unabhängiger Risikofaktor für einen MSE dar (OR, 31,5; 95 % CI, 2,5 - 396;  $p = 0,008$ ). Während das Anästhetikum beim MSE per definitionem bei allen Episoden bis zum Auftreten eines burst suppression Musters im EEG titriert worden ist, wurde ein Anästhetikum bei 35,7 % der RSE-Fälle eingesetzt ( $p = 0,003$ ). Bei 40 % dieser Patienten wurde das Anästhetikum bis zum Burst suppression Musters im EEG titriert ( $p = 0,017$ ). Die Letalität bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus lag beim MSE bei 14,3 % und beim RSE bei 17,9 %. Während des Krankenhausaufenthaltes verschlechterte sich der funktionelle Status, gemessen als Veränderung um mindestens zwei Punkte auf der Glasgow-Outcome-Skala, bei signifikant mehr Patienten mit MSE als mit RSE ( $p = 0,041$ ). Die akute Encephalitis stellt zusammengefasst einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung eines malignen Status epilepticus dar, es gibt anhand der vorliegenden Studie wenig Anhalt für das Vorliegen einer eigenen Entität.

### **3.3. Management des refraktären Status epilepticus: Ergebnisse einer Umfrage unter Experten**

*Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, Einhäupl KM, Meierkord H, Buchheim K. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. J Neurol Neurosurg Psychiatry (2003) 74: 1095-1099.*

Bei einer schriftlichen Expertenumfrage zum Management des refraktären GCSE und des CPSE unter Epileptologen und neurologischen Intensivmedizinern in Deutschland, Österreich und der Schweiz haben von 91 angeschriebenen Teilnehmern 69 % den Fragebogen ausgefüllt zurückgeschickt. Da sich die Angaben von Intensiv-Neurologen (n = 37) und Epileptologen (n = 26) nicht signifikant unterschieden, sind die Daten im Folgenden für beide Gruppen zusammengefasst dargestellt. Nach Versagen der Initial-Anticonvulsiva wartet beim GCSE keiner der Befragten weiter zu, während dies beim CPSE für 20 % die Option der Wahl ist (p < 0,001). Zwei Drittel der Befragten geben bei beiden Formen des SE zunächst ein weiteres nicht-anästhesierendes Anticonvulsivum (meist Phenobarbital). Die direkte Gabe eines Anästhetikums favorisieren 35 % beim GCSE und 16 % beim CPSE (p < 0,05). Die Applikation eines Anästhetikums unter Inkaufnahme einer mechanischen Beatmung war für alle Befragten Teil des Behandlungsregimes beim GCSE und für 75 % der Befragten beim CPSE. Der Zeitpunkt der Anästhetika-Gabe erfolgt beim GCSE deutlich früher als beim CPSE, bei ersterem geben 21 % der Befragten das Anästhetikum frühestens nach 1 h, bei letzterem sind dies 61 % (p < 0,0001). Anästhetikum der ersten Wahl ist bei 58 % der Umfrage-Teilnehmer ein Barbiturat (meist Thiopental), 29 % geben als Mittel der Wahl Propofol und 13 % Midazolam. Titrationsziel des Anästhetikums bei der Therapie des refraktären Status epilepticus war bei knapp 70 % der Befragten ein burst suppression Muster im EEG. Mehr als zwei Drittel der Befragten reduzieren die Maximaldosis des Anästhetikums frühestens nach 24-48 h. Diese Experten-Umfrage zeigt zusammengefasst, dass das Management des refraktären Status epilepticus zwar heterogen ist, dass der CPSE im Vergleich zum GCSE aber auffällig weniger aggressiv behandelt wird.

### **3.4. Therapeutischer Ansatz: das Anästhetikum Propofol beim experimentellen Status epilepticus**

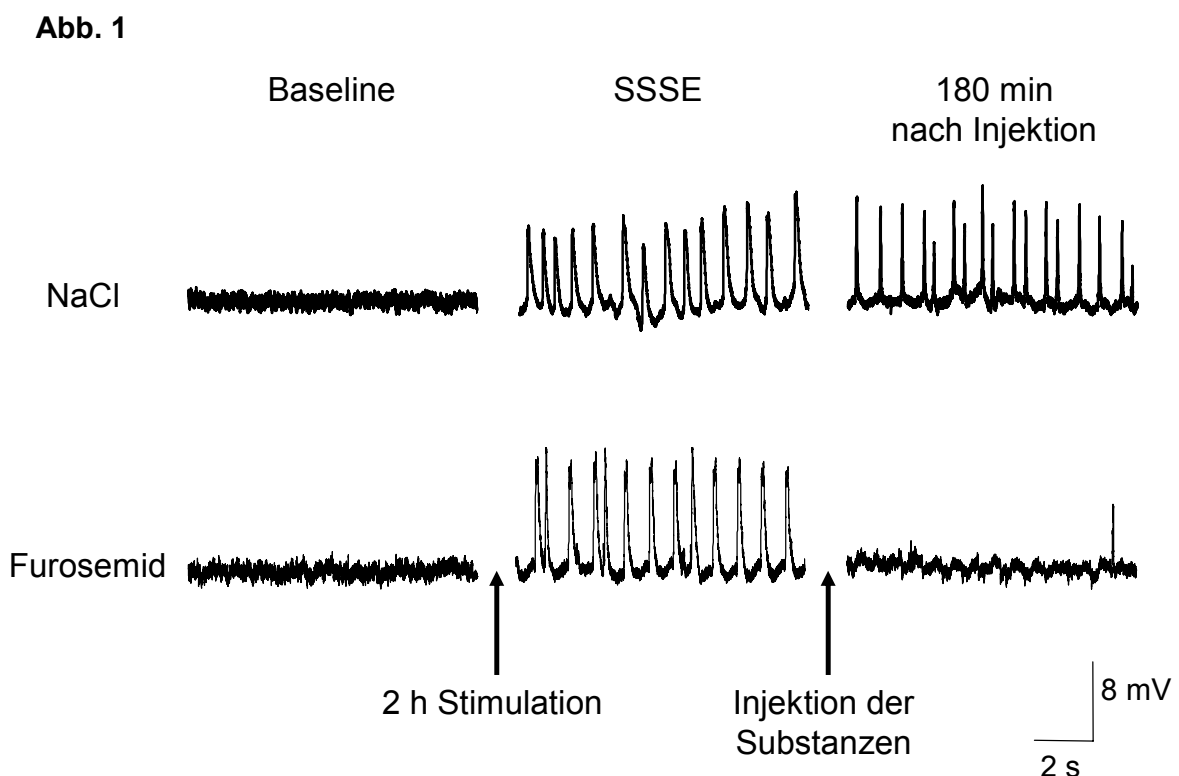
*Holtkamp M, Tong X, Walker MC. Propofol in subanesthetic doses terminates status epilepticus in a rodent model. Annals of Neurology (2001) 49: 260-263.*

Propofol wurde hinsichtlich der anticonvulsive Potenz sowie des sedierenden Effekts im Vergleich zu Phenytoin, Diazepam und Pentobarbital in einem experimentellen Modell des selbsterhaltenden Status epilepticus untersucht. Nach 2 min SSSE konnte Phenytoin (50 mg/kg intraperitoneal [ip]) diesen nicht unterbrechen und zeigte so den refraktären Charakter dieses Modells an. Nach der Gabe von Diazepam (5 mg/kg ip) wurde der SSSE bei zwei von fünf Tieren durchbrochen. Die einmalige Gabe von Propofol (50 mg/kg ip) konnte den SSSE bei allen fünf Tieren durchbrechen, die epileptische Aktivität trat über einen Beobachtungszeitraum von weiteren 3 h nicht wieder auf. In einem zweiten Schritt haben wir Propofol (50 mg/kg ip) mit Pentobarbital (30 mg/kg ip) nach einem bereits 3 h dauernden SSSE verglichen. Beide Substanzen konnten den SSSE bei allen Tieren durchbrechen. Der sedierende Effekt von Propofol war dem von Diazepam appliziert nach 2 min SSSE gleich, alle Tiere waren nur leicht sediert, es bestand weiterhin eine Reaktion auf akustische Reize. Im Vergleich zu Pentobarbital waren die mit Propofol nach 3 h SSSE behandelten Tiere weniger sediert, alle mit Pentobarbital behandelten Tiere zeigten keine Reaktion mehr auf akustische Reize, während dieser Reflex bei 4 von 5 mit Propofol behandelten Tieren erhalten blieb. Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse, dass die Bolus-Gabe von Propofol in diesem experimentellen Modell eine ausgeprägte anticonvulsive Potenz hat, diese ist bei gleich geringer Sedation stärker als die von Diazepam. Propofol ist andererseits gleich wirksam wie Pentobarbital, sediert jedoch weniger stark als das Barbiturat.

### 3.5. Therapeutischer Ansatz: das Diuretikum Furosemid beim experimentellen Status epilepticus

Holtkamp M, Matzen J, Buchheim K, Meierkord H. Furosemide terminates limbic status epilepticus in freely moving rats. *Epilepsia* (2003) 44: 1141-1144.

Das Antidiuretikum wurde hinsichtlich seiner anticonvulsiven Potenz sowie hinsichtlich seiner diuretischen und sedierenden Wirkungen in einem experimentellen Modell des Status epilepticus untersucht. Ratten im limbischen selbsterhaltenden Status epilepticus erhielten 100 mg/kg Furosemid intraperitoneal (ip) (n = 10), der anticonvulsive sowie der sedierende Effekt wurde mit dem von 30 mg/kg Pentobarbital ip (n = 4) und der diuretische Effekt mit einer gleichvolumigen NaCl-Lösung ip (n = 5) verglichen. Bei sieben von zehn Tieren konnte Furosemid den SSSE dauerhaft unterbrechen (s. Abb. 1), die Zeit bis zur erfolgreichen Behandlung des SSSE betrug  $68 \pm 26$  min.



10 s-Ausschnitte eines EEG abgeleitet aus dem rechten Gyrus dentatus von wachen frei beweglichen Ratten. In der linken Spalte ist das Baseline-EEG vor elektrischer Stimulation dargestellt. Unter 2 h kontinuierlicher elektrischer Stimulation des rechten Tractus perforans (3-5 mA, 150  $\mu$ s Pulsdauer, 20 Hz) treten mit zunehmender Frequenz hochamplitudige spontane Entladungen auf. Diese persistieren nach Ende der Stimulation, eine Frequenz von  $\geq 1$  Hz definiert den selbst-erhaltenden Status epilepticus (SSSE; siehe mittlere Spalte). Auch 3 h nach Ende der Stimulation zeigt sich weiter das Bild eines SSSE (obere Zeile,

rechts). Nach Injektion von Furosemid wird der SSSE durchbrochen, 3 h nach Ende der Stimulation treten selten interiktale Entladungen auf (untere Zeile, rechts).

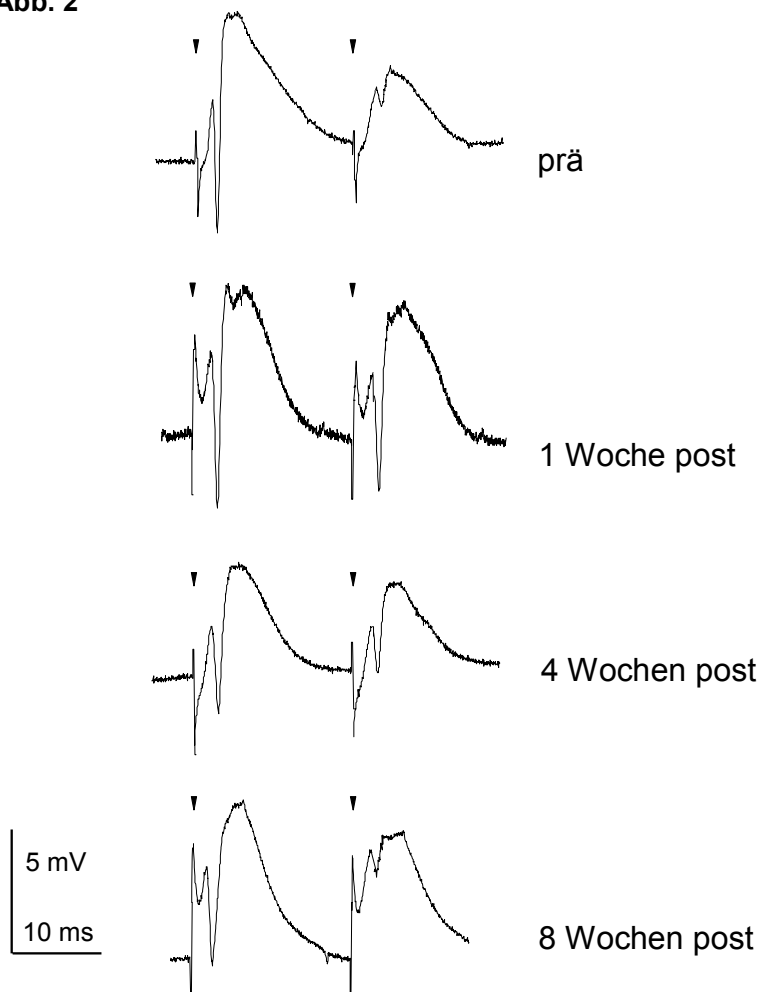
Pentobarbital war bei allen Tieren erfolgreich, der SSSE war nach  $5 \pm 0,8$  min beendet. Furosemid führte bei keinem Tier zu einem sedierenden Effekt, während alle Tiere nach Pentobarbital tief sediert waren, indem sie keine Reaktion auf akustische Stimuli zeigten. Furosemid führte bei den SSSE-Tieren zu einem Gewichtsverlust von  $10,2 \pm 1,7$  % des Körpergewichts, dieser war signifikant höher als nach Applikation von NaCl-Lösung ( $6,5 \pm 1,1$  %;  $p < 0,001$ ). Während der Gewichtsverlust in der Kontrollgruppe auf Perspiratio insensibilis und Salivation bei fehlender kompensatorischer Flüssigkeitseinnahme im SSSE zurückzuführen ist, zeigt die Differenz von 3,7 % Gewichtsverlust im Vergleich zu den mit Furosemid behandelten Tieren den diuretischen Effekt an. Diese Ergebnisse zeigen zusammengefasst, dass Furosemid beim experimentellen limbischen Status epilepticus starke anticonvulsive Eigenschaften hat, ohne dass ein sedierender Effekt auftritt.

### **3.6. Änderung von Inhibition und Exzitation als Ursache der Epileptogenese nach experimentellem Status epilepticus**

*Holtkamp M, Matzen J, van Landeghem F, Buchheim K, Meierkord H. Transient loss of inhibition precedes spontaneous seizures after experimental status epilepticus. Neurobiol Dis (2005) 19: 162-170.*

Wir haben die Veränderungen der inhibitorischen und exzitatorischen Eigenschaften der Granularzellen im Gyrus dentatus *in vivo* in Relation zu dem Auftreten spontaner epileptischer Anfälle nach einem experimentellen Status epilepticus untersucht. Kontrolltieren wurden Elektroden implantiert, ein Teil der Tiere wurde nicht stimuliert, ein anderer Teil wurde nach vorheriger Gabe von Pentobarbital ip elektrisch stimuliert, so dass sich kein SSSE entwickeln konnte. Bei den Kontrolltieren entwickelte sich keine chronische Epilepsie, es traten keine Änderungen von Inhibition und Exzitation auf. Nach einem SSSE traten bei einem zunehmenden Teil der Tiere spontane epileptische Anfälle auf, acht Wochen nach SSSE hatten 79 % der Tiere eine chronische Epilepsie. Ein ausgeprägter Inhibitionsverlust im Gyrus dentatus eine Woche nach SSSE, war innerhalb von acht Wochen nach SSSE komplett reversibel (s. Abb. 2). Die exzitatorischen Parameter änderten sich in den Wochen nach einem SSSE nicht signifikant, sie zeigten jedoch eine ausgeprägte Variabilität. Diese ist sehr wahrscheinlich auf die Heterogenität des neuronalen Zellverlustes im Gyrus dentatus zwischen den einzelnen Tieren zurückzuführen. In Zusammenfassung zeigen die Ergebnisse einerseits, dass nicht die elektrische Stimulation, sondern die anhaltende epileptische Aktivität relevante pathophysiologische Veränderungen nach sich zieht. Zum anderen kann ein Verlust der Inhibition im Gyrus dentatus den Prozess der Epileptogenese wahrscheinlich zwar initiieren, eine gestörte Inhibition scheint aber für die Aufrechterhaltung des Prozesses der Epileptogenese nicht erforderlich zu sein.

Abb. 2



Feldpotenziale mit exzitatorischem post-synaptischen Potenzial und überlagertem Summenaktionspotenzial (SAP) nach konditionierendem (links) und Test-Stimulus (rechts). Bei einem Interpuls-Intervall von 20 ms ist das zweite SAP vor dem selbst-erhaltenden Status epilepticus (SSSE) fast vollständig inhibiert. Nach einem ausgeprägten Verlust der Inhibition eine Woche nach SSSE, kommt es vier Wochen nach SSSE zu einer teilweisen Restitution. Acht Wochen nach SSSE ist die GABAerge Inhibition komplett wieder hergestellt. Die Pfeile markieren die gekürzten Stimulationsartefakte.