

#### 4. Diskussion

Ein Status epilepticus wird erst dann zu einem schwerwiegenden klinischen Problem, wenn sich die anhaltende epileptische Aktivität refraktär gegenüber den initial applizierten Anticonvulsiva erweist. Wir konnten zeigen, dass dieses Problem häufig ist, da der Status epilepticus bei den auf einer neurologischen Intensivstation behandelten Patienten in 43 % der Fälle refraktär war. Diese von uns ermittelte Häufigkeit eines RSE ähnelt dem Wert von 31 %, wie er in einer anderen Untersuchung von Patienten mit einem refraktären Status epilepticus auf einer neurologischen Intensivstation erhoben worden war (Mayer et al., 2002). Der Unterschied ergibt sich wahrscheinlich aus den zugrunde gelegten Definitionen des RSE und aus der divergierenden Studienpopulation. Der Anteil des RSE an allen Status epileptici ist möglicherweise geringer, da einige leicht zu behandelnde Fälle eines SE gar nicht erst auf einer Intensivstation behandelt werden. Dem steht jedoch entgegen, dass in einer weiteren Studie gezeigt werden konnte, dass 45 % aller Status epileptici gegenüber den initial applizierten Anticonvulsiva refraktär waren (Treiman et al., 1998). Allerdings wurden in dieser Studie nur generalisiert convulsive Status epileptici berücksichtigt. Vor dem Hintergrund der vorliegenden Daten ist davon auszugehen, dass etwa 30 bis 45 % aller Status epileptici refraktär sind.

Die Identifizierung von Prädiktoren für die Entwicklung eines refraktären Status epilepticus ist die Voraussetzung, um frühzeitig im Verlauf des SE Risikopatienten zu erkennen und durch eine aggressive anticonvulsive Therapie die Entwicklung eines RSE zu verhindern. Auch wenn kasuistisch bereits beschrieben war, dass akute Encephalitiden Ursache eines RSE sein können (Yaffe und Lowenstein, 1993; Prasad et al., 2001), so konnten wir in einer systematischen Untersuchung erstmals zeigen, dass akut symptomatische ZNS-Erkrankungen und hier insbesondere die akute Encephalitis zu einem RSE prädisponieren. Pathogenetisch stellt die multifokale Verteilung der corticalen epileptogenen Läsionen, wie sie im Rahmen einer Encephalitis entstehen (Kennedy, 2004), wahrscheinlich einen wichtigen Risikofaktor für die Refraktärität eines SE dar. Darüber hinaus affizieren Herpes-Viren vornehmlich den Temporallappen (Kennedy, 2004), der eine besonders niedrige Schwelle für das Auftreten epileptischer Aktivität aufweist (Vadlamudi et al., 2003). Interessanterweise war eine erniedrigte Serum-Konzentration von Antiepileptika bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie bei keinem Patienten

Ursache des RSE. Analog war zuvor gezeigt worden, dass Patienten, bei denen der SE durch insuffiziente Serumkonzentrationen von Antiepileptika ausgelöst worden war, eine bessere Prognose mit einer geringeren Letalität aufwiesen (Towne et al., 1994). In unserer Studie entwickelten von den Patienten mit einem SE, bei denen zuvor keine Epilepsie bestanden hatte, im weiteren Verlauf diejenigen mit einem RSE signifikant häufiger eine symptomatische Epilepsie als die Patienten mit einem NRSE. Es ist bis heute kontrovers diskutiert, ob die Entwicklung einer symptomatischen Epilepsie nach einem SE ausschließlich auf die diesem zugrunde liegende ZNS-Erkrankung zurückzuführen ist oder ob der SE auch selbst hierzu beiträgt (Lowenstein, 1999; Herman, 2002; Shorvon, 2002). Der Einfluss der anhaltenden epileptischen Aktivität auf die Entwicklung einer symptomatischen Epilepsie wird durch die Tatsache unterstützt, dass die kumulative 10-Jahres-Inzidenz von später auftretenden unprovokierten epileptischen Anfällen nach einem akut symptomatischen epileptischen Anfall 13 % und nach einem akut symptomatischen Status epilepticus 41 % beträgt (Hesdorffer et al., 1998b).

Im klinischen Alltag der neurologischen Intensivstation fielen uns immer wieder Patienten auf, bei denen der SE über Wochen bis Monate persistierte und bei denen auch die eingesetzten anästhesierenden Anticonvulsiva die anhaltende epileptische Aktivität nicht dauerhaft beenden konnten. In einer systematischen Untersuchung konnten wir zeigen, dass der einzige unabhängige Risikofaktor für diese schwer behandelbare Form des SE eine akute Encephalitis war. Auch in der Literatur sind Patienten mit dieser äußerst pharmakoresistenten Verlaufsform des SE immer wieder beschrieben worden, in den meisten Fällen fand sich nach Angaben der Autoren keine Ätiologie (Chee und Lo, 1997; Nixon et al., 2001; Van Lierde et al., 2003; Pohlmann-Eden et al., 2004), so dass bereits die Existenz einer eigenen Entität diskutiert worden war (Van Lierde et al., 2003). Interessanterweise wurde bei vielen dieser Patienten eine leichte mononukleäre Liquor-Pleozytose beschrieben, diese wurde jedoch eher als Folge des Status epilepticus denn als Zeichen einer ZNS-Infektion interpretiert (Chee und Lo, 1997; Van Lierde et al., 2003; Pohlmann-Eden et al., 2004). In einer grundlegenden klinischen Arbeit zum SE wurde hingegen gezeigt, dass bei vielen Patienten ohne begleitende infektiöse Erkrankung in Folge eines SE eine polymorphnukleäre Liquor-Pleozytose auftritt (Aminoff und Simon, 1980). Die charakteristische Veränderung des Liquors bei viraler Encephalitis besteht allerdings in einer mononukleären Pleozytose, wie sie auch in den von uns

untersuchten Patienten sowie den zuvor beschriebenen Patienten gesehen worden war (Chee und Lo, 1997; Van Lierde et al., 2003; Pohlmann-Eden et al., 2004). So war wahrscheinlich zumindest ein Teil der zuvor beschriebenen, auf Anästhetika refraktären Status epileptici ebenfalls auf eine Encephalitis zurückzuführen. Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein schwer behandelbarer Status epilepticus durch die zugrunde liegende Ätiologie verursacht wird. Somit gibt es keinen Anhalt für das Vorliegen einer eigenen Entität. Die von uns erhobenen Daten lassen es differenzialtherapeutisch sinnvoll erscheinen, dass insbesondere Patienten mit einem SE, der durch eine akute Encephalitis verursacht wird, unabhängig von der Phänomenologie des SE frühzeitig aggressiv anticonvulsiv behandelt werden. Aufgrund der ausgeprägten Pharmakoresistenz und einer signifikant schlechteren Prognose haben wir für diese Form des SE den Begriff „maligner“ Status epilepticus geprägt.

Die Datenlage zur Behandlung des refraktären Status epilepticus ist unzureichend (Claassen et al., 2002a), dementsprechend ist das therapeutische Management dieses Notfalls, wie wir in einer Experten-Umfrage unter Epileptologen und neurologischen Intensivmedizinern feststellen mussten, uneinheitlich. Mehr als 40 % der Befragten präferierten bei der pharmakologischen Behandlung des RSE ein Nicht-Barbiturat, die Mehrzahl gab hier Propofol an. Das Anästhetikum Propofol hat ideale pharmakokinetische Eigenschaften: es hat einen raschen Wirkungseintritt nach 2-4 min, die Halbwertszeit beträgt 30 bis 60 min und es hat ein geringes Risiko zu kumulieren (Shorvon, 1994). Auch wenn der erfolgreiche Einsatz von Propofol beim refraktären Status epilepticus kasuistisch beschrieben werden konnte (Kuisma und Roine, 1995; Stecker et al., 1998), so mangelte es bisher an systematischen klinischen und experimentellen Untersuchungen. Wir konnten in einem experimentellen Modell des refraktären Status epilepticus an Ratten erstmals zeigen, dass die einmalige Gabe von Propofol bei einem Status epilepticus mit kurzer Dauer von 5 min in einer Dosis mit gleich niedrigem Sedationseffekt wie Diazepam deutlich effizienter als das Benzodiazepin war. Nach lang dauerndem Status epilepticus von 3 h war Propofol gleich wirksam wie Pentobarbital, der Sedationsgrad der Tiere war aber signifikant niedriger. Die klinische Relevanz dieser experimentell erhobenen Befunde muss aber mittelfristig im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Midazolam, Propofol und einem Barbiturat beim RSE untersucht werden.

Die Experten-Umfrage zur Behandlung des RSE hat weiterhin gezeigt, dass nicht-generalisiert convulsive Formen des SE, wie der complex fokale SE, deutlich zurückhaltender therapiert werden. Der Einsatz von Anästhetika erfolgt weniger häufig und wenn dann deutlich verzögert. Auch wenn die Datenlage hinsichtlich der Komplikationen eines CPSE unklar ist (Krumholz et al., 1995; Kaplan, 1999), scheint die Sorge vor den Behandlungsfolgen mit Anästhetika zum Teil größer zu sein als die Sorge vor akuten und chronischen Folgen des CPSE. Bei dieser phänomenologisch häufig auftretenden Form des RSE (Coeytaux et al., 2000; Knake et al., 2001; Vignatelli et al., 2003) ist daher der Einsatz von Substanzen sinnvoll, die neben ihrem anticonvulsiven Potenzial nur geringe sedierende Effekte haben, so dass eine mechanische Beatmung nicht erforderlich wird. Vor diesem klinischen Hintergrund haben wir die anticonvulsive Potenz von Furosemid in einem experimentellen *in vivo* Modell des limbischen Status epilepticus überprüft. In einer klinischen Fall-Kontroll-Studie war zuvor gezeigt worden, dass Furosemid und Thiazide vor dem Auftreten unprovoked epileptischer Anfälle schützen (Hesdorffer et al., 2001). Starke anticonvulsive Eigenschaften von Furosemid waren zudem in *in vitro* Modellen epileptischer Aktivität nachgewiesen worden (Hochman et al., 1995; Gutschmidt et al., 1999). Wir konnten an Ratten zeigen, dass Furosemid bei der Mehrzahl der Tiere einen Status epilepticus in einer Dosis durchbrechen konnte, bei der der durch die Diurese bedingte Flüssigkeitsverlust bei etwa 4 % des Körpergewichts lag, zudem zeigte keines der Tiere Zeichen der Sedierung. Der anticonvulsive Wirkmechanismus von Furosemid ist ungeklärt. Im Gegensatz zu dem ebenfalls anticonvulsiv wirkenden Diuretikum Acetazolamid scheint Furosemid nicht über eine Acidifizierung der extrazellulären Flüssigkeit zu wirken (Meierkord et al., 2000). Nahe liegender sind direkte ZNS-Effekte, die eine Reduktion der neuronalen Erregbarkeit bedingen (Gutschmidt et al., 1999). Furosemid könnte sich perspektivisch als nicht-GABAerge anticonvulsive Substanz möglicherweise als eine Alternative oder eine Ergänzung zu den Anästhetika bei der Behandlung insbesondere des refraktären CPSE darstellen. Bei Patienten gibt es, wie unsere oben diskutierten klinischen Daten zeigen, zunehmend Anhalt dafür, dass kontinuierliche epileptische Aktivität bei einem Status epilepticus jenseits der zugrunde liegenden ZNS-Erkrankung zu der Entwicklung einer chronischen Epilepsie beitragen kann. Die pathophysiologischen Grundlagen der Epileptogenese nach Status epilepticus sind jedoch weitgehend unklar. Wir haben in einem experimentellen Modell des Status epilepticus von 3 h Dauer

untersucht, inwieweit sich Inhibition und Exzitation im Gyrus dentatus vor dem Hintergrund der Entwicklung einer Epilepsie ändern. Um den Effekt des Status epilepticus von dem der Elektrodenimplantation und dem der elektrischen Stimulation zu unterscheiden, wurden zwei Kontrollgruppen untersucht. In einer Gruppe von Ratten wurden Elektroden implantiert, ohne dass sie Tiere elektrisch stimuliert wurden, in einer weiteren Kontrollgruppe wurde den Tieren vor elektrischer Stimulation Pentobarbital appliziert, so dass sich ein Status epilepticus nicht entwickeln konnte. Bei den Tieren beider Kontrollgruppen entwickelte sich in Folge des Status epilepticus keine Epilepsie, Inhibition und Exzitation im Gyrus dentatus änderten sich nicht. Mit diesem methodischen Ansatz konnten wir beim experimentellen Status epilepticus erstmals zeigen, dass die kontinuierliche epileptische Aktivität und nicht die zuvor erfolgte elektrische Stimulation die Entwicklung einer Epilepsie verursacht.

Bei den Tieren mit Status epilepticus war der Inhibitionsverlust im Gyrus dentatus zu einem Zeitpunkt maximal, da kaum ein Tier spontane epileptische Anfälle hatte. Zu dem Zeitpunkt, da fast alle Tiere epileptisch waren, war die initial deutlich gestörte Inhibition vollständig restituiert. Der initiale Inhibitionsverlust nach SSSE ist zum einen auf einen Verlust GABAerger Interneurone zurückzuführen (Gorter et al., 2001; Kobayashi und Buckmaster, 2003), zum anderen ist nach Status epilepticus eine reduzierte Zahl an und eine verminderte Sensitivität von post-synaptischen GABA-Rezeptoren beschrieben worden (Cohen et al., 2003; Leroy et al., 2004). Die kompensatorischen Prozesse, die die vollständige Restitution der Inhibition der Granularzellen im Gyrus dentatus bedingen, beruhen wahrscheinlich zum einen auf einer Hochregulation von Untereinheiten der post-synaptischen GABA-Rezeptoren (Schwarzer et al., 1997; Brooks-Kayal et al., 1998; Fritschy et al., 1999) und zum anderen auf einem axonalen Aussprossen der verbleibenden Interneurone (Davenport et al., 1990; Mathern et al., 1997; Esclapez und Houser, 1999). Wie lässt sich nun die im zeitlichen Verlauf steigende Zahl spontan epileptischer Tiere bei gleichzeitiger Wiederherstellung der initial verlustigen GABAergen Inhibition erklären? Der initiale Inhibitionsverlust der Granularzellen führt möglicherweise zu einem temporären Zusammenbruch der Filterfunktion des Gyrus dentatus (Heinemann et al., 1992; Lothman et al., 1992). So kann es zwischenzeitlich zu epileptogenen Veränderungen in den nachgeschalteten vulnerablen Regionen des Hippocampus proper kommen. Es kann so die Hypothese aufgestellt werden, dass

die Veränderungen im Hippocampus proper die Basis für die Entstehung spontaner epileptischer Anfälle zu einem Zeitpunkt darstellen, da die Inhibition im Gyrus auf Grund o.g. Mechanismen wieder hergestellt ist. Daher mag der Verlust der GABAergen Inhibition für die Initiierung der Epileptogenese förderlich sein, für die Aufrechterhaltung dieses Prozesses ist er nicht notwendig. Neben inhibitorischen haben wir aber auch exzitatorische Funktionen mit der Überlegung untersucht, ob eine gesteigerte Exzitation im Gyrus dentatus mit der zunehmenden Zahl an epileptischen Tieren korreliert und diese möglicherweise erklärt. Die sehr große Variabilität im zeitlichen Verlauf der exzitatorischen Parameter ist wahrscheinlich auf die von uns histologisch gezeigte Heterogenität des neuronalen Zellverlustes im Gyrus dentatus nach 3 h Status epilepticus zwischen den einzelnen Tieren zurückzuführen.

Aus den hier diskutierten Untersuchungen ergibt sich die wichtige klinische Konsequenz, dass die Therapie des refraktären Status epilepticus auf Daten höherer Evidenz basieren sollte. Dafür ist die Durchführung einer multizentrischen randomisierten kontrollierten Studie die Voraussetzung. Um dies zu erreichen, haben wir zunächst eine Internet-basierte prospektive Datenbank erstellt, mit der multizentrisch die tatsächlichen Behandlungspfade von Patienten mit refraktärem Status epilepticus erfasst werden sollen. Experimentell wird der Schwerpunkt zukünftiger Arbeiten auf der Evaluation nicht-pharmakologischer Alternativen zu den häufig erfolglosen Anticonvulsiva liegen. Einen hohen Stellenwert wird hierbei die Hypothermie haben. Es soll weiterhin geklärt werden, ob die Hypothermie die Entwicklung einer chronischen Epilepsie in Folge des Status epilepticus verhindern oder abschwächen kann und damit neuroprotektiv wirkt.