

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Über das wechselseitige Verhältnis von Status epilepticus
und Körpertemperatur – eine tierexperimentelle Arbeit

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Friedhelm C. Schmitt
aus Köln

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

INHALTSVERZEICHNIS

1	ABSTRAKT	5
2	EINLEITUNG	5
3	ZIELSETZUNG	6
4	METHODEN	7
4.1	Implantation von Elektroden und Temperatursonde	7
4.2	Elektrische Induktion des Status epilepticus	7
4.3	Aufbau der Versuche	7
4.3.1	Der antikonvulsive Effekt von externer Hypothermie auf den Status epilepticus (Versuch A)	8
4.3.2	Änderungen der Körpertemperatur während des konvulsiven und des non-konvulsiven Status epilepticus (Versuch B)	9
4.3.3	Einfluss des non-konvulsiven Status epilepticus auf die Thermoregulation während externer Hypothermie (Versuch C)	9
4.4	Statistische Analysen	9
4.4.1	Versuch A	10
4.4.2	Versuch B	10
4.4.3	Versuch C	10
5	ERGEBNISSE	10
5.1	Versuch A	10
5.2	Versuch B	12
5.3	Versuch C	12
6	DISKUSSION	12
6.1	Der Einfluss der Körpertemperatur auf den Status epilepticus	13
6.2	Der Einfluss des Status epilepticus auf die Körpertemperatur und die Thermoregulation	14
7	ZUSAMMENFASSUNG	16
8	ANHANG	17
	Literaturverzeichnis	17
	Abkürzungsverzeichnis	22
	Lebenslauf	23
	Wissenschaftliche Beiträge zum Dissertationsthema	25
	andere wissenschaftliche Beiträge	26

Eidesstattliche Erklärung	27
Danksagung	28

1 ABSTRAKT

Das wechselseitige Verhältnis zwischen anhaltender epileptischer Aktivität während des Status epilepticus (SE) und der Körpertemperatur bzw. ihrer Regulation ist komplex und in vielen Fragen ungeklärt. Ziel der vorliegenden Arbeit war zum einen, den Einfluss der externen Senkung der Körpertemperatur auf den SE, und zum anderen den Einfluss des motorischen und des limbischen (non-convulsiven) SE auf die Thermoregulation zu untersuchen. Ein etabliertes *in vivo* Model des SE mit wachen, frei beweglichen Ratten wurde durch die Anlage einer epiduralen Temperatursonde ergänzt. So war es möglich, den Einfluss von Körpertemperaturveränderungen simultan zu den epileptiformen Entladungen und den motorischen Anfallsmanifestationen des SE zu untersuchen. Bei den Tieren konnte umgekehrt der Einfluss unterschiedlicher semiologischer Manifestationen des SE (konvulsiv vs. non-convulsiv) auf die Körpertemperatur systematisch beobachtet werden. Durch externe Hypothermie wurde die Körpertemperatur der Tiere herabgesetzt. Dabei konnte ein antikonvulsiver Effekt auf die motorischen Anfälle nachgewiesen werden; dieser Effekt wurde durch die gleichzeitige Gabe von Diazepam in subtherapeutischen Dosen auf die elektrophysiologischen Parameter des SE erweitert. Umgekehrt zeigte sich, dass der generalisierte motorische SE mit einer anhaltenden Temperaturerhöhung einhergeht. Bei Tieren mit limbischem SE normalisierte sich eine initiale Temperaturerhöhung, allerdings verlief dieser Prozess sehr protrahiert. Um eine mögliche subtile Störung der Thermoregulation während des limbischen SE zu untersuchen, wurden Tiere in einem limbischen SE einer externen Hypothermie ausgesetzt. Mit diesem methodischen Ansatz ließ sich eine deutliche Störung der Thermoregulation im Vergleich zu naiven, ebenfalls der Kühlung ausgesetzten Tieren aufzeigen. Die Ergebnisse der verschiedenen Versuchsreihen werden bezüglich ihrer Implikationen für die Behandlung des SE und die Pathophysiologie der Thermoregulation während des SE kritisch diskutiert.

2 EINLEITUNG

Der Status epilepticus (SE) ist einer der häufigsten neurologischen Notfälle mit einer Inzidenz zwischen 10-40/100.000 [1-4]. Die initiale antikonvulsive Therapie besteht in der intravenösen Gabe von Benzodiazepinen und Phenytoin [5-7], allerdings ist der SE gegenüber diesen Substanzen in 30–45 % der Fälle refraktär [8-10]. In dieser prekären Situation ist die Behandlung des generalisiert konvulsiven SE mit hochdosierten, anästhesierenden Antikonvulsiva wie Barbituraten, Midazolam oder Propofol, die eine mechanische Beatmung notwendig machen, indiziert [5;6;11-13]. Außer Phenytoin entfalten alle diese Substanzen ihre antikonvulsive Wirkung hauptsächlich über die die neuronale Inhibition verstärkenden gamma-Amino-Buttersäure (GABA)-Rezeptoren. Anhaltende epileptische Aktivität führt bei GABAerg wirkenden Substanzen via Modulation oder Endocytose der GABA-Rezeptoren zu einem progredienten Wirkverlust [11;14-16]. Substanzen mit alternativen Wirkmechanismen, wie z.B. das als N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Antagonist wirkende Ketamin, waren zwar in tierexperimentellen Untersuchungen erfolgreich [17-19], die wenigen klinischen Fallbeispiele zeigten aber widersprüchliche Ergebnisse und zum Teil massive unerwünschte Wirkungen [20-22]. Zur Verbesserung des Therapieerfolges und zur Reduktion der Nebenwirkungsrate erscheinen daher auch nicht medikamentöse Behandlungsoptionen mit alternativen Wirkmechanismen vielversprechend. Das potenzielle antikonvulsive Potenzial der Hypothermie konnte anhand von intraoperativen Fallberichten bei

Patienten [23] sowie tierexperimentellen in vitro [24] und in vivo Daten [25-27] aufgezeigt werden. Eine systematische Untersuchung des antikonvulsiven Potenzials dieses therapeutischen Ansatzes steht allerdings noch aus. In der neurologischen Intensivmedizin hat sich die externe Hypothermie für den malignen Media-Infarkt und die globale Hypoxie bereits als ein praktikables und sicheres Behandlungsverfahren etablieren können [28;29]. Vor diesem Hintergrund lag es nahe, den Einfluss der Senkung der Körpertemperatur auf klinische und elektroencephalographische Merkmale in einem Modell des selbsterhaltenden Status epilepticus (self sustaining status epilepticus, SSSE) systematisch zu untersuchen. Umgekehrt ist der Einfluss insbesondere des generalisiert motorischen SE auf die Temperaturentwicklung aus wegweisenden klinischen [30] und tierexperimentellen [31] Arbeiten lange bekannt: Der kalorische Überschuss, vermittelt durch die massive Adenosidtriphosphat (ATP)-Hydrolyse während der exzessiven motorischen Entäußerungen im SE, führt zu einer Temperatursteigerung. Interessanterweise wurde aber auch bei vollständigem Fehlen von motorischen Entäußerungen bei muskelrelaxierten Tieren eine Temperaturerhöhung während des SE beobachtet [32]. Bei Anfällen mit geringen motorischen Entäußerungen, wie zum Beispiel komplex-partiellen Anfällen, stellen Veränderungen der Körpertemperatur eine klinische Rarität dar [33]. Andererseits sind bei komplex-partiellen Anfällen aber ictale Phänomene, die im direkten Zusammenhang mit thermoregulatorischen Vorgängen stehen (wie z.B. Kältezittern und Piloerektion) gut bekannt [34]. Bislang fehlen jedoch systematische tierexperimentelle Studien, welche die Thermoregulation bei einem SE ohne exzessive motorische Entäußerungen untersuchen.

3 ZIELSETZUNG

Ziel dieser tierexperimentellen Arbeiten war, das wechselseitige Verhältnis von Status epilepticus und Körpertemperatur bzw. deren Regulation zu untersuchen. Zum einen sollte der Frage nachgegangen werden, inwieweit eine externe Senkung der Körpertemperatur Einfluss auf elektrophysiologische (EEG) und klinische (motorische Anfälle) Parameter des SE hat. Zum anderen sollte untersucht werden, welchen Einfluss die Semiologie des SE (motorisch vs. non-convulsiv) auf die Körpertemperatur hat. Folgende Hypothesen sollten überprüft werden:

1. Die externe Hypothermie wirkt hinsichtlich klinischer wie auch elektrophysiologischer Parameter des SE antikonvulsiv.
2. Auch non-convulsive Formen des SE haben manifeste Veränderungen der Körpertemperatur zur Folge.
3. Bei einem non-convulsiven SE tritt eine relevante Störung der Thermoregulation auf.

4 METHODEN

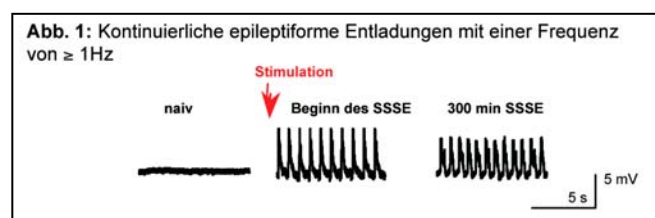
Für alle Experimente wurden erwachsene, männliche Wistar-Ratten verwendet (Alter: 10–12 Wochen, Körpergewicht (KG): 300–400 g). Nach den jeweiligen Versuchen wurden alle Tiere narkotisiert (30 mg/kg Körpergewicht (KG) Pentobarbital, intraperitoneal (i.p.)) und anschließend dekapitiert.

4.1 Implantation von Elektroden und Temperatursonde

Unter tiefer Narkose mit Pentobarbital (52 mg/kg KG, i.p.) wurden die intrazerebralen Ableit-, Stimulations- und Erdungselektroden nach einem etablierten Verfahren (Details siehe „Electrode Implantation“ in [35] und „Methods“ in [36]) gemäß standardisierter stereotaktischer Koordinaten [37] rechts-hemisphäriell implantiert. Zusätzlich wurde nach kreisförmiger Trepanation des Schädels unter Schonung der Dura und der epiduralen Gefäße eine Temperatursonde (zylindrischen Mikrochip-Thermistor, Länge: 3,5 mm, Breite: 0,5 mm) in den kontralateralen Epiduralraum geschoben. Mittels eines am Schädel fixierten Elektrodensockels wurden die Elektroden und die epidurale Temperatursonde zusammengeführt. Die epidurale und rektale (gemessen mit Doppelthermoelement) Temperatur wurde peri- und postoperativ minütlich mittels eines elektronischen Messgerätes erfasst und gespeichert (Details siehe unter „Methods“ in [38]). So konnte perioperativ die Funktionalität der epiduralen Temperatursonde überprüft werden. Postoperativ wurde ein linearer Zusammenhang von rektaler und epiduraler Temperatur nachgewiesen [38], so dass die Messung der epiduralen Temperatur zuverlässig die Körpertemperatur reflektiert. Grundsätzlich wurden alle elektrophysiologischen Ableitungen mittels eines NeuroLog-Verstärkers durch ein Oszilloskop sichtbar gemacht und über einen Analog-Digitalwandler auf einem Computer gespeichert (Details siehe unter „Methods“ in [38]).

4.2 Elektrische Induktion des Status epilepticus

Frühestens 8 Tage nach der Operation wurde die korrekte Lage der Elektroden kontrolliert, indem durch Einzelreizung des Tractus perforans ein Summenaktionspotenzial evoziert wurde (Details unter „Material und Methoden“ in [35]). Nur Tiere mit einem ausreichend großen Summenaktionspotenzial (> 2 mV) wurden anschließend stimuliert. Dabei wurden repetitiv so lange monopolare Einzelreize appliziert, bis sich monomorph und hochamplitudig konfigurierte epileptische Entladungen mit einer Frequenz von ≥ 1 Hz für mindestens 40 min kontinuierlich entwickelten (Details siehe unter „Methods“ [38] und „Methods: Induction of Self Sustaining Status Epilepticus“ [39]). Ein SE galt als selbsterhaltend, wenn nach der Stimulation die epileptiformen Entladungen mit einer Frequenz von ≥ 1 Hz [36] für 10 min abzuleiten waren (siehe Abb. 1). Unter diesen Stimulationsparametern hielt der SE für 5 h an (im Folgenden self sustaining status epilepticus (SSSE) genannt).



4.3 Aufbau der Versuche

Zur Bestimmung der individuellen Basistemperatur wurde bei allen Versuchen vor Beginn der Stimulation die epidurale Temperatur für 30 min gemittelt. Während der Versuche wurden die epidurale Temperatur und die Umgebungstemperatur mittels Doppelthermoelemente minütlich erfasst und gespeichert (Details siehe unter „Methods“ in [38]).

4.3.1 Der antikonvulsive Effekt von externer Hypothermie auf den Status epilepticus (Versuch A)

Mit dem oben beschriebenen Modell wurde zunächst der Einfluss der externen Hypothermie auf klinische und elektrophysiologische Eigenschaften des SSSE untersucht. Die Zieltemperatur der Hypothermie wurde auf 29 °C festgelegt, da unerwünschte zentral-nervöse Nebenwirkungen unterhalb von 29 °C beschrieben sind [40]. Die Tiere im SSSE wurden 3 h mit Hypothermie behandelt; als Kontrollen für diese Behandlungsoption dienten Tieren im SSSE, die nicht gekühlt wurden. Weiterhin sollte der Effekt von externer Hypothermie (29 °C) bei gleichzeitiger Applikation einer subtherapeutischen Dosis von Diazepam (DZP) (2 mg/kg KG) untersucht werden. Es wurde in dem gleichen Modellsystem bereits gezeigt, dass DZP mit einer Dosis von 5 mg/kg KG den SSSE in nur 50 % der Fälle beendet [36]. In einer weiteren Kontroll-Gruppe wurde dann der isolierte Effekt nach Behandlung mit der subtherapeutischen Dosis DZP untersucht. Mit allen Behandlungsoptionen wurde 10 min nach Ende der Stimulation begonnen. Insgesamt wurden also die Daten von 4 Gruppen statistisch miteinander verglichen:

1. Kontrollgruppe „unbehandelt“: unbehandelte Tiere im SSSE (n = 10)
2. Studiengruppe „Kühl“: Tiere im SSSE, behandelt mit externer Hypothermie für 3 Stunden (n = 7)
3. Kontrollgruppe „nur DZP“: Tiere im SSSE, behandelt mit subtherapeutischer Dosis DZP (n = 8)
4. Studiengruppe „Kühl+DZP“: Tiere im SSSE, behandelt mit subtherapeutischer Dosis DZP (2 mg/kg KG; i.p.; Ratiopharm Ulm, Deutschland) und mit externer Hypothermie für 3 Stunden (n = 9).

Die **externe Hypothermie** wurde wie folgt angewandt: Vor der Kühlung wurden der Schwanz und die Pfoten des Versuchstieres mittels einer Schaumstoffhülle und Mullkompressen vor Frostverletzungen geschützt. Die Tiere wurden anschließend in einen Plastikkäfig platziert, der in einer größeren, mit Styropor isolierten Behälter stand. Der Zwischenraum zwischen Käfig und Behälter ist zuvor mit tiefgefrorenen Kühleinheiten ausgefüllt worden. Eine Senkung der epiduralen Temperatur unter 29 °C wurde mittels einer durch ein mechanisches Relais gesteuerten und über dem Plastikkäfig befestigten Heizlampe verhindert (Details siehe unter „Cooling and warming techniques“ in [39]). Die Vergleichbarkeit der Kühlungsgeschwindigkeit wurde bei allen gekühlten Tieren sichergestellt, indem nur Tiere in die Studie aufgenommen wurden, die innerhalb der ersten Stunde der Kühlung eine Temperatur von 31,0 °C oder innerhalb von 3 h eine Temperatur von 29,0 °C erreichten. Nach der 3-stündigen Kühlung blieb die Heizlampe so lange eingeschaltet, bis die Tiere die vor Stimulation bestimmte individuelle Basistemperatur wieder erreicht hatten. Die Tiere wurden anschließend 2 h weiter beobachtet. Während des insgesamt 5-stündigen Beobachtungszeitraumes wurden für die Studien- und Kontrollgruppen die Schwere und Häufigkeit der motorischen Anfälle (entsprechend der Klassifikation nach Racine [41]; siehe Tab. 1) sowie die Amplitude und Frequenz der kontinuierlichen epileptischen Entladungen dokumentiert. Die Kühleinheiten verhinderten eine valide Beobachtung der motorischen Anfälle Schweregrad 1 und 2, so dass bei allen Tieren nur Anfälle des Schweregrades 3 bis 5 in die weitere Analyse eingingen. Der maximale Schweregrad der **motorischen Anfälle** wurde minütlich jeweils vor Beginn der Behandlung (10 min), während des ersten (180 min; ggf. mit Kühlung) und während des zweiten (120 min; ggf. mit Wiedererwärmung) Beobachtungszeitraumes dokumentiert. Um auch der Schwere der Anfälle Rechnung zu tragen, wurde jede Minute mit dem Faktor 3 bis 5 in Anlehnung an den

Tab. 1: Klassifikation der motorische Anfälle nach Racine

faziale Myoklonien	Schweregrad 1
repetitives Kopfnicken	Schweregrad 2
Vorderpfoten-Myoklonien	Schweregrad 3
Schweregrad 3 + Aufrichten	Schweregrad 4
Schweregrad 4 + Fall	Schweregrad 5

Schweregrad des beobachteten motorischen Anfalls multipliziert und für die o.g. drei Zeiträume aufaddiert. Anschließend wurde der sich ergebende Wert auf die Dauer des jeweiligen Zeitraumes (d.h. jeweils 10, 180 oder 120 min) bezogen und als Motor-Seizure-Index (im Folgenden MSI genannt) ausgedrückt (Details siehe unter „Motor Seizures“ in [39]). Die **Amplitude und Frequenz** der kontinuierlichen epileptischen Entladungen wurden alle 20 min für 100 s während des 5-stündigen Beobachtungszeitraums bestimmt. Für die jeweiligen 100-Sekunden-Abschnitte wurden die Frequenz und der Mittelwert der Amplituden (der absteigende Schenkel der ersten 20 Entladungen) der epileptiformen Entladungen ermittelt. Um einen repräsentativen Ausgangswert vor Behandlungsbeginn zu erhalten, wurde vor der Behandlung ein 300 s langer Abschnitt in dem oben beschriebenen Verfahren ausgewertet.

4.3.2 Körpertemperaturveränderung während des konvulsiven und des non-konvulsiven SE (Versuch B)

Nach Ende der Stimulation wurden alle motorischen Anfälle entsprechend der Klassifikation von Racine [41] für 150 min minütlich dokumentiert. Da faziale Myoklonien (Schweregrad 1) eine nur minimale und schwer zu erfassende Motoraktivität darstellen, bezieht sich der Begriff „motorischer Anfall“ im Folgenden nur auf Anfälle der Schweregrade 2 bis 5. Um den konvulsiven von dem non-konvulsiven SE zu unterscheiden, wurden folgende Definitionen zugrunde gelegt: Das Auftreten eines motorischen Anfalls mindestens einmal pro Minute erfüllte die Definition eines „motorischen SSSE“. Der SE wurde als non-konvulsiv (im Folgenden „limbischer SSSE“ genannt) eingestuft, wenn Verhaltensveränderungen (stereotypes Umherschnüffeln, Umherwandern) vorherrschten und höchstens 3 motorische Anfälle innerhalb des 150-minütigen Beobachtungszeitraumes auftraten (Details bzgl. der stimulierten Tiere siehe unter „Methods“ in [38]). Die epidurale Temperatur wurde direkt nach Ende und jeweils 50, 100 und 150 min nach der Stimulation in den folgenden Gruppen statistisch verglichen:

1. Kontrollgruppe „kein SSSE“: Tiere, die unter elektrischer Stimulation keinen SSSE entwickelten (n = 4)
2. Studiengruppe „limb. SSSE“: Tiere mit limbischem SSSE (n = 4)
3. Studiengruppe „motor. SSSE“: Tiere mit motorischem SSSE (n = 4).

4.3.3 Einfluss des non-konvulsiven Status epilepticus auf die Thermoregulation während externer Hypothermie (Versuch C)

Die externe Hypothermie wurde, wie im Versuch A bereits beschrieben, angewandt (Details siehe „Experimental Procedures“ in [42]). Für diese Versuchsreihe wurden nur Tiere verwandt, die keine motorischen Anfälle zeigten und so der unter der Versuchsreihe B gefassten Definition eines limbischen SSSE entsprachen. Die epidurale Temperatur wurde über 5 min vor Beginn der Kühlung gemittelt und anschließend in 10-minütigen Abständen während der 3-stündigen Kühlung und 1 h nach der Kühlung zwischen den folgenden 3 Versuchsgruppen statistisch verglichen:

1. Kontrollen 1: naive Tiere, d.h. operiert, nicht stimuliert und nicht gekühlt (n = 6)
2. Kontrollen 2: operierte, aber nicht stimulierte Tiere unter externer Hypothermie (n = 6)
3. Studiengruppe: Tiere im limbischen SSSE unter externer Hypothermie (n = 6).

4.4 Statistische Analyse

Als Software wurde für die 2-faktoriellen Analysen von wiederholten Messungen [43] SAS 9.1, für alle anderen statistischen Verfahren SPSS 11.0 oder 12.0 (Windows) verwandt.

4.4.1 Versuch A

Da eine deutliche interindividuelle Heterogenität für Amplitude und Frequenz vor Behandlungsbeginn bestand, wurden diese Messungen in Relation zu dem individuellen Ausgangswert gesetzt und als Teil von 1 ausgedrückt. Für alle Gruppen wurden die ersten 10 min nach Ende der Stimulation als Ausgangswerte für die epidurale Temperatur und den MSI genommen. Zur Untersuchung der Veränderungen von Amplitude bzw. Frequenz wurde die 2-faktorielle Analyse von wiederholten Messungen [43] mit den unabhängigen Faktoren Zeit und Frequenz bzw. Zeit und Amplitude durchgeführt. Der Bonferroni-Holmes-Test wurde dann angewandt, um einen Intergruppenunterschied für die Faktoren Frequenz bzw. Amplitude zu testen. Der Kruskal-Wallis-Test wurde verwandt, um den MSI während der 10-minütigen Ausgangswertbestimmung und dem ersten bzw. zweiten Beobachtungszeitraum auf statistische Unterschiede zwischen den Gruppen zu untersuchen. Im Falle eines signifikanten Unterschiedes wurde bei allen Beobachtungsparametern eine post-hoc-Analyse mittels des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

4.4.2 Versuch B

Für die Intergruppenvergleiche wurde an den jeweiligen Zeitpunkten der Mann-Whitney-U-Test und für die Intragruppenvergleiche der Student's t-Test verwandt.

4.4.3 Versuch C

Für den Intergruppenvergleich wurde die 2-faktorielle Analyse mit wiederholter Messung (analog Versuch A) mit den unabhängigen Faktoren Zeit und Temperatur durchgeführt. Der Bonferroni-Holmes-Test wurde zur weiteren Analyse des Intergruppenunterschiedes verwandt. Wenn sich ein signifikanter Unterschied ergab, wurde eine post-hoc-Analyse mittels des ANOVA-Scheffé-Tests durchgeführt.

5 ERGEBNISSE

5.1 Versuch A

Nach Ende der Stimulation wurde ein SSSE bei 40 der 44 stimulierten Tiere beobachtet. Drei Tiere konnten nicht ausreichend gekühlt werden (siehe „externe Hypothermie“ in Abschnitt 4.3.1). Bei weiteren 3 Tieren dislozierten die intrazerebrale EEG-Elektrode während massiver motorischer Anfälle. Die verbleibenden 34 Tiere wurden durchschnittlich 101 ± 35 min stimuliert. Dabei bestand zwischen den 4 Gruppen kein signifikanter Unterschied bzgl. der Stimulationsdauer oder der gemessenen Temperaturen während der Stimulation bzw. während den ersten 10 min nach Stimulation. Die epidurale und die Umgebungstemperatur waren in beiden der Kühlung unterzogenen Versuchsgruppen während der 3-stündigen externen Hypothermie nicht signifikant unterschiedlich.

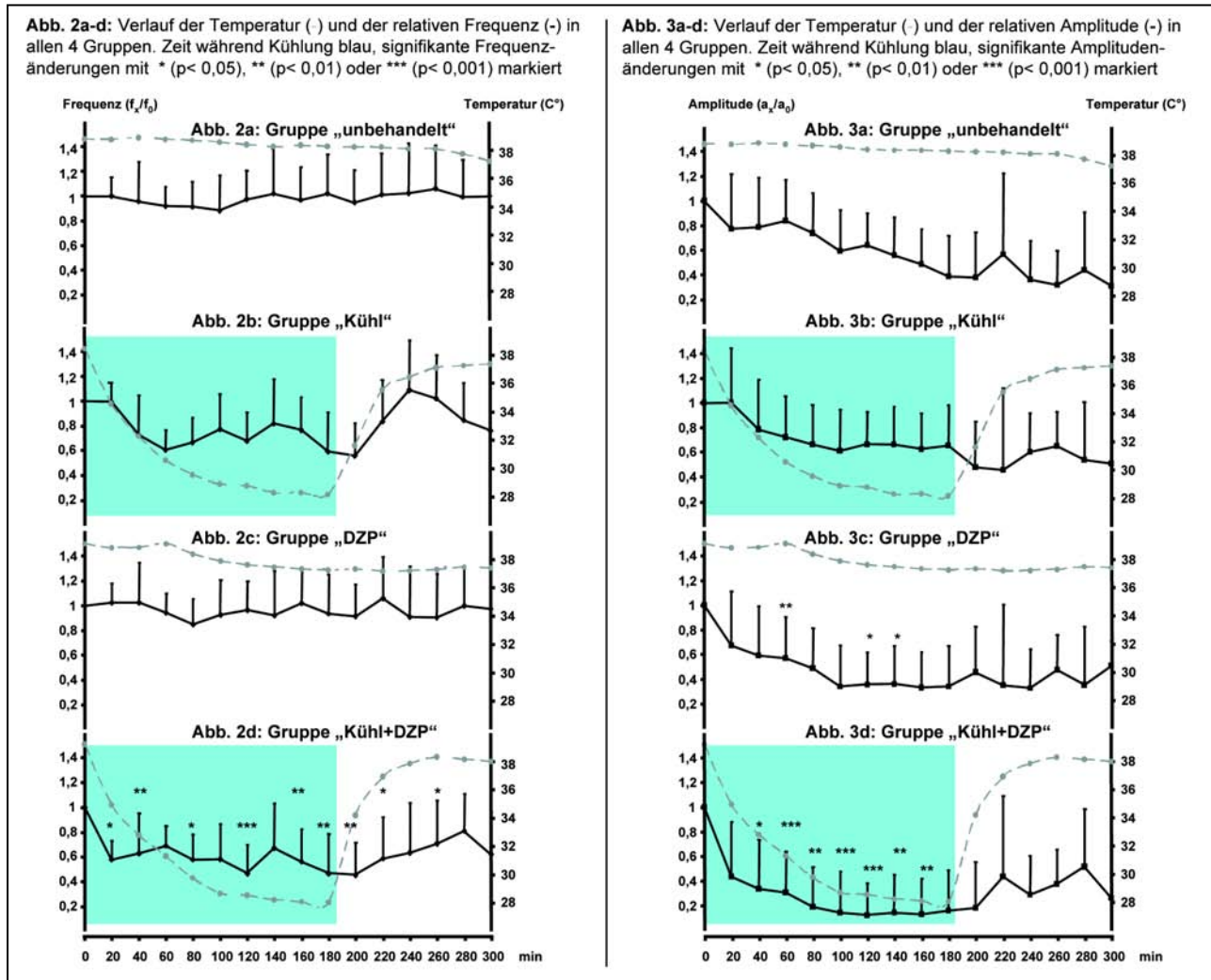
Vor dem Beginn der Behandlung war der MSI (entspricht der durchschnittlichen Schwere der motorischen Anfällen pro min; Details siehe unter 4.2.1) in der Gruppe „DZP“ mit $2,53 \pm 1,51$ höher als in den anderen Versuchsgruppen (siehe Tab. 2). Allerdings

Tab. 2: Der MSI für den Zeitraum vor der Intervention und während des Beobachtungszeitraumes I (die ersten 3 Stunden nach der Intervention) und II (die darauffolgenden 2 Stunden) * $p < 0,05$

Gruppe	vor Intervention	Beobachtungszeitraum I	Beobachtungszeitraum II
„unbehandelt“	$0,95 \pm 1,14$	$1,23 \pm 1,46$	$0,44 \pm 0,55$
„Kühl“	$1,20 \pm 1,59$	$0,12 \pm 0,31^*$	$0,07 \pm 0,02$
„DZP“	$2,53 \pm 1,51$	$0,55 \pm 0,69$	$0,02 \pm 0,03^*$
„Kühl+DZP“	$1,02 \pm 1,46$	$0,08 \pm 0,13^*$	$0,06 \pm 0,07$

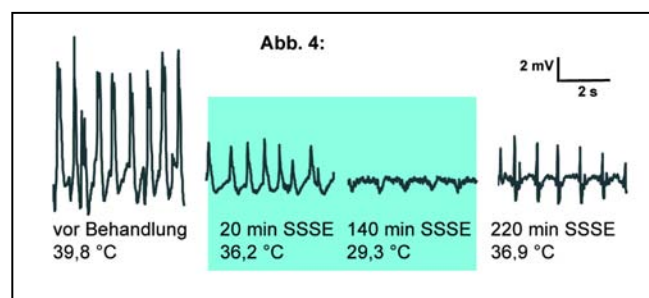
war dieser Unterschied im Intergruppenvergleich nicht signifikant.

Die **relative Frequenz** der epileptiformen Entladungen blieb in beiden Kontrollgruppen über 5 h stabil (siehe Abb. 2a und c). Sie sank in beiden mit Kühlung behandelten Gruppen; allerdings war die Reduktion der Frequenz ausschließlich in der Gruppe „Kühl+DZP“ von 20 min nach Behandlungsbeginn bis zu 80 min nach Ende der Kühlung wiederholt signifikant erniedrigt (siehe Abb. 2d). In beiden mit externer Hypothermie behandelten Gruppen zeigte die Frequenz nach Ende der Kühlung die Tendenz, wieder anzusteigen.



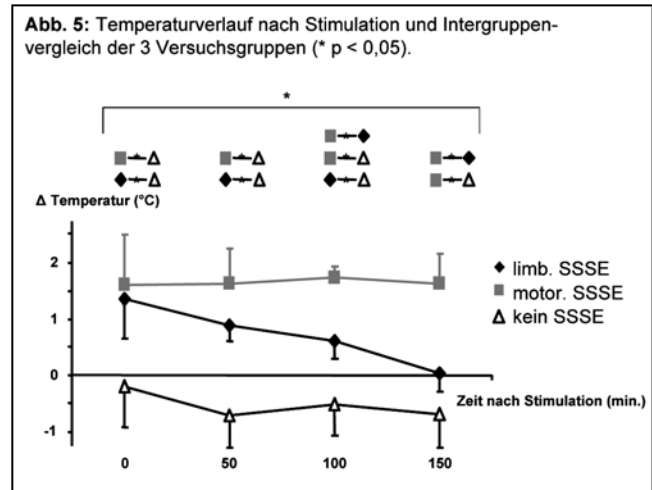
Während des Versuches fielen die **relativen Amplituden** der epileptiformen Entladungen in allen Gruppen ab (siehe Abb. 3a-d). Ausschließlich bei der Studiengruppe „Kühl+DZP“ bestand über einen 120-minütigen Zeitraum konstant eine signifikante Amplitudensenkung im Vergleich zu den unbehandelten Tieren (siehe Abb. 3d). Wurde nur mit einer subtherapeutischen Dosis DZP behandelt, kam es vereinzelt zu einer signifikante Senkung der relativen Amplitude (siehe Abb. 3c). Nach Ende der Kühlung bestand innerhalb aller 4 Gruppen kein signifikanter Unterschied bzgl. der Amplituden.

Die Abbildung 4 zeigt exemplarisch die Frequenz- und Amplitudenänderungen eines Tieres, das mit einer subtherapeutischen Dosis DZP und 3-stündiger Hypothermie behandelt wurde. Die EEG-Ableitungen während der Kühlung sind blau markiert.



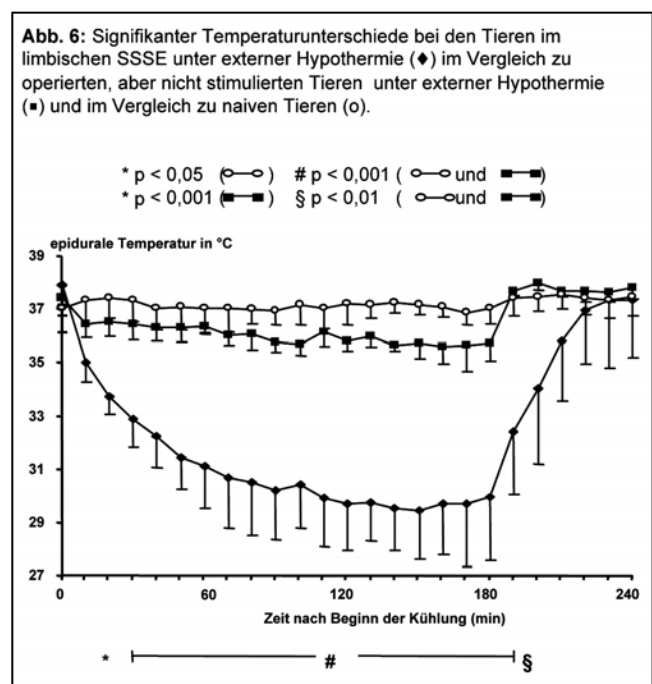
5.2 Versuch B

Von 15 Tieren entwickelten 4 keinen SSSE. Nur jeweils 4 Tiere entsprachen der o.g. Definition eines eindeutig motorischen bzw. limbischen SSSE, so dass die Daten von 3 Tieren nicht für die weitere Analyse berücksichtigt werden konnten. Die Temperaturverläufe und die Ergebnisse des Intergruppenvergleichs sind in Abbildung 5 zusammengefasst. Während der Stimulation hatten nur die Tiere ohne nachfolgenden SSSE eine signifikant niedrigere Anzahl motorischer Anfälle. Wurde der Temperaturverlauf mit der Basistemperatur vor Stimulation verglichen, bestand eine signifikante Temperaturerhöhung für die Tiere im motorischen SSSE für alle 4 Zeitpunkte nach Ende der Stimulation. Für die Tiere im limbischen SSSE hielt die Temperaturerhöhung bis 50 min nach Stimulationsbeginn an. Im Vergleich zu den Tieren im motorischen SSSE bestand in dieser Gruppe eine signifikant niedrigere Temperatur nach 100 und nach 150 min. Bei den Tieren, die keinen SSSE entwickelt haben, wurden weder im Inter- noch im Intragruppenvergleich signifikante Temperaturveränderungen beobachtet.



5.3 Versuch C

Die Temperatur der naiven Tiere blieb mit Werten zwischen 36,9 und 37,6 °C stabil. Bei den gekühlten Tieren fiel die Temperatur in der Studiengruppe innerhalb von 110 min um 8 bis 9 °C, während sie bei den nicht stimulierten Tieren um maximal 1,4 °C sank. Nach Beendigung der Kühlung wurde die Basistemperatur bei den Tieren im limbischen SSSE innerhalb von 50 min und den nicht stimulierten Tieren innerhalb von 10 min wieder erreicht. Im Intergruppenvergleich zeigten die Tiere im limbischen SSSE im Zeitraum von 10 min nach Kühlungsbeginn bis zu 20 min nach Ende der Kühlungsphase einen signifikanten Temperaturunterschied im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen (siehe Abb. 6).



6 DISKUSSION

Mittels des hier angewandten Status epilepticus Modells konnte erstmals systematisch an wachen, frei beweglichen Tieren nachgewiesen werden, dass die Applikation von externer Hypothermie ausgeprägte antikonvulsive Eigenschaften hat. Der Versuchsaufbau wies zwei entscheidende Charakteristika auf, die den klinischen

Bedingungen der Behandlung des SE entsprechen: a) Die Hypothermie wurde erst nach etabliertem SE begonnen. b) Oft sind Patienten im SE bereits Benzodiazepine verabreicht worden, bevor sie das Krankenhaus erreichen. Die Wirkung der externen Hypothermie wurde dementsprechend auch in einer Versuchsreihe in der Kombination mit einem Benzodiazepin untersucht. In dem hier vorgestellten SE-Modell führte die Anwendung der externen Hypothermie:

1. zu einer Reduktion der Schwere und Häufigkeit motorischer Anfälle während des SE und
2. in Kombination mit einer subtherapeutischen Dosis Diazepam zu einer Verminderung von Amplitude und Frequenz der kontinuierlichen epileptiformen Entladungen.

Veränderungen physiologischer Parameter während des generalisiert motorischen SE – einschließlich der Temperatur – wurden bereits früh in *in vivo* Experimenten an Primaten detailliert untersucht [31;32;44;45]. Die Ergebnisse der Versuche B und C haben systematisch gezeigt, dass es auch bei Fehlen von motorischen Entäußerungen während des SE zu Temperaturveränderungen bzw. Störungen der Thermoregulation kommen kann. Im Einzelnen konnte gezeigt werden, dass

1. der motorische SE zu einer anhaltenden Temperatursteigerung führt
2. sich im non-convulsiven SE die initiale Temperatursteigerung verzögert normalisiert und
3. beim non-convulsiven SE eine ausgeprägte Thermoregulationsstörung vorliegt.

6.1 Einfluss der Körpertemperatur auf den SE

Eine erhöhte Körpertemperatur während des SE ist ein prognostisch ungünstiger Faktor bei Patienten [30]; auch ist der neuronale Schaden in verschiedenen SE-Modellen bei Hyperthermie größer [44;46]. Klinische [47;48] und tierexperimentelle *in vivo* Daten [46;49;50] haben gezeigt, dass Hyperthermie die Entstehung von epileptischen Anfällen erleichtern kann. Es gibt also Hinweise, dass eine erhöhte Körpertemperatur eine klinische Bedeutung für die Therapie des SE hat: Zum einen können die funktionellen bzw. morphologischen Folgen des SE zunehmen, zum anderen kann das Entstehen neuer Anfälle erleichtert werden und deshalb möglicherweise der SE schwerer zu unterbrechen sein. Umgekehrt zeigten Experimente mit Kühlung bereits Anfang des 20. Jahrhunderts, dass die Erregbarkeit neuronalen Gewebes verringert werden kann [51]. Verschiedene Mechanismen wurden hierfür in aktuellen *in vitro* Untersuchungen gefunden: Auf neuronaler Ebene eine Erhöhung des elektrischen Widerstandes der neuronalen Zellmembran [52-54] und auf synaptischer Ebene eine Verringerung der prä-synaptischen Transmitterfreisetzung [55;56], der post-synaptischen Antwortpotenziale [53;54;57;58] sowie eine verminderte Synchronisierungstendenz neuronaler Netzwerke [59]. Vermutlich interagieren diese verschiedenen Mechanismen, so dass mehrere Mechanismen zur antikonvulsiven Wirkung der Hypothermie beitragen. In verschiedenen *in vivo* SE-Modellen wiesen elektrophysiologische Befunde auf antikonvulsive Eigenschaften der externen Hypothermie hin [25;46;60]. Allerdings wurde nur in einer dieser Studien [25] die Kühlung **nach** Etablierung des SE angewandt: In einem Kainat-SE-Modell wurde hier in Übereinkunft mit den Ergebnissen des Versuches A bei einer rektal gemessenen Temperatur von 28 °C eine reversible Reduktion der epileptischen Aktivität um die Hälfte gezeigt. Auch bei einigen der o.g. *in vitro* Arbeiten war der antikonvulsive Effekt der Kühlung reversibel [56;57;59].

In den hier vorgelegten Ergebnissen wurden Amplitude und Frequenz der elektroenzephalografischen SE-Aktivität durch Kombination mit einer subtherapeutischen DZP-Dosis signifikant gesenkt. Die Wirkungs-

verstärkung der externen Hypothermie durch die Kombination mit einer subtherapeutischen Dosis DZP lässt sich u.a. pharmakokinetisch erklären: Zum einen führt Kühlung bei naiven Tieren [61] und bei Tieren im SE [62] zu einer Permeabilitätssteigerung an der Bluthirnschranke, zum anderen reduziert Hypothermie den Abbau vorwiegend hepatisch metabolisierter Antikonvulsiva [63]. Auch lässt sich ein pharmakodynamisches Erklärungsmodell aus den Modulations- und Endocytosevorgängen, die während des SE an den GABAergen Rezeptoren stattfinden und für den progredienten Wirkverlust von Benzodiazepinen verantwortlich sind [11;14-16], ableiten. Moderate Hypothermie verzögert auf zellulärer Ebene Transkriptions- und Translationvorgänge und kann so zu einer Verminderung der Proteinsynthese [64;65] führen. Während der Hypothermie könnten also die für den GABAergen Wirkverlust spezifischen Modulations- [14] bzw. Endocytosevorgänge [11;16] an den GABAergen-Rezeptoren verzögert werden, so dass die unter normothermen Bedingungen subtherapeutische DZP-Dosis antikonvulsive Wirkung entfalten kann. Dieser Erklärungsansatz bleibt aber so lange spekulativ, wie die Hinweise für eine Temperaturabhängigkeit der Modulations- und Endocytosevorgänge am GABA-Rezeptor fehlen.

Die meisten Patienten im SE sind bereits mit einem oder mehreren Antikonvulsiva vorbehandelt, bevor sie ein Krankenhaus erreichen. Sie könnten also besonders von dem antikonvulsiven Effekt der Hypothermie profitieren. Bereits in den 60er und 70er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde nach Anwendung von externer Hyperthermie anekdotisch von Therapieerfolgen bei Patienten im therapierefraktären SE berichtet und ein antikonvulsiver Effekt der Hypothermie postuliert [66-68]. Bei 3 Patienten im refraktären SE, die bereits mit Barbituratnarkose behandelt waren, sistierte der SE durch zusätzliche Anwendung von externer Hypothermie mit dem Erreichen einer Körpertemperatur von 33–34 °C [69].

Eine intraoperative lokale Kühlung des menschlichen Kortex führt nicht nur elektroencephalografisch [23;70], sondern auch klinisch [70] zum Sistieren von epileptischer Aktivität. Wie auch in der vorliegenden Arbeit wurde bereits in anderen *in vivo* Arbeiten über eine geringere Schwere [62] und Anzahl [25] von motorischen Anfällen im SE unter Hypothermie berichtet. Bislang fehlte allerdings eine systematische Untersuchung dieser klinischen Parameter. In Versuch A wurde durch die Anwendung von externer Hypothermie eine deutliche Reduktion der Schwere und Anzahl motorischer Anfälle während eines 3-stündigen SE erreicht. Besondere klinische Bedeutung hat dieses Ergebnis möglicherweise in prognostischer Hinsicht: Ein neuronaler Zellverlust wurde besonders bei Tieren im generalisierten motorischen SE im Gegensatz zum SE ohne generalisierte konvulsive Anfälle beobachtet [71].

In Analogie weisen auch bei Patienten mit Epilepsie die klinischen Daten darauf hin, dass ein SE mit fehlenden oder nur geringen Konvulsionen – wie z.B. der komplex-partielle SE – wahrscheinlich nicht zu relevanten neurologischen oder neuropsychologischen Defiziten führt [72;73]. Das Ausmaß des residualen Schadens hängt hier vielmehr von den dem SE zugrunde liegenden Ursachen und der Komorbidität der Patienten ab [74-76].

6.2 Der Einfluss des Status epilepticus auf die Körpertemperatur und die Thermoregulation

Der generalisierte motorische SE vermag sowohl bei Patienten [77] als auch bei Tieren [31] die Körpertemperatur zu steigern. Der kalorische Effekt der massiven ATP-Hydrolyse während der motorischen Entäußerungen im SE ist der vorherrschende Mechanismus für diese Temperatursteigerung. Die anhaltende

Temperatursteigerung der Tiere im motorischen SSSE des Versuches B bestätigt diese Beobachtung. Mit allenfalls minimalen motorischen Entäußerungen waren die Tiere im non-convulsiven, d.h. limbischen SE, nach 150 min normotherm. Allerdings fällt auf, dass diese Tiere erst verzögert, d.h. nach 50 min, ihre Ausgangstemperatur erreicht hatten. Auch im Vergleich zu den stimulierten, aber nicht im SE befindlichen Tieren blieb die Temperatur in dieser Gruppe über 100 min signifikant erhöht. Diese Erhöhung kann im Zusammenhang mit der höheren Anzahl motorischer Anfälle während der Stimulation stehen. Allerdings hatten während der Stimulation die Tiere, die einen limbischen SSSE entwickelten, eine vergleichbare Anzahl motorischer Anfälle zu verzeichnen, wie die Tiere mit nachfolgendem motorischen SSSE. Eine signifikant niedrigere Temperatur konnte im Vergleich dieser beiden Gruppen aber erst nach 100-minütigem limbischen SSSE beobachtet werden.

Bereits 1977 untersuchten Meldrum und Brierley bei Primaten morphologische und physiologische Veränderungen während eines generalisierten motorischen SE [31;32;44]. Dabei wurde auch bei einzelnen muskelrelaxierten Tieren eine Temperatursteigerung beobachtet [32]. Diese Beobachtung und die verzögerte Temperaturnormalisierung der Tiere im non-convulsiven SE (Versuch B) ließen uns vermuten, dass neben der durch Muskelarbeit ausgelösten massiven ATP-Hydrolyse – und dem damit einhergehenden kalorischen Überschuss – noch andere, nicht periphere Mechanismen für die SE-assoziierte Temperatursteigerung diskutiert werden müssen. Der Aufbau des Versuches C sollte also der Frage nachgehen, inwieweit während des SE die Fähigkeit zur Beibehaltung einer stabilen Körpertemperatur in einer massiv gekühlten Umgebung eingeschränkt ist. Im Vergleich zu den naiven und den sich nicht im SSSE befindenden, aber stimulierten Tieren hatten die Tiere im limbischen SSSE während der externen Hypothermie eine massive Temperatursenkung; sie konnten also die gekühlte Umgebungstemperatur nicht kompensieren.

Einen möglichen pathophysiologischen Erklärungsansatz können die bekannten [78] engen anatomischen Verbindungen zwischen thalamischen und mesio-temporalen Strukturen liefern: Vom Hippocampus werden Efferenzen zu der präoptischen Region des anterioren Hypothalamus – eine Region mit thermoregulatorischen Neuronenverbänden [79;80] – geleitet. Während des SE könnte so eine Miterregung der thermoregulatorischen Neuronenverbände im Hypothalamus zu deren funktioneller Einbuße führen und so eine Störung der Thermoregulation verursachen. Hier wäre es im Zusammenhang mit der umfassenden Beteiligung des thalamo-cortikalen Netzwerkes während des Absencen-SE [81] sicherlich interessant, die Thermoregulation bei den sog. Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GEARS) [82] zu untersuchen. Im limbischen SE könnte in dem hier angewandten Modell erst durch eine wesentliche Erweiterung mittels zusätzlicher intracerebraler EEG-Ableitungen in den mesio-temporalen und hypothalamischen Strukturen die Hypothese einer thalamischen Beteiligung bestätigt werden.

Penfield und Jasper [83] berichteten 1954 von einem Patienten mit epileptischen Anfällen, die durch den Abfall der Körpertemperatur gekennzeichnet waren. Auslöser war ein Tumor am 3. Ventrikel, der den anterioren Thalamus komprimierte. Kürzlich konnte mittels diffusions- und perfusionsgewichteter MRT-Bildgebung bei Patienten mit Temporallappenepilepsien eine thalamische Beteiligung während des komplex-partiellen SE nachgewiesen werden [84]. Somit weisen beim komplex-partiellen SE auch klinische Daten auf eine funktionelle Bedeutung der anatomischen Verbindungen zwischen thalamischen Strukturen und den ictal beteiligten kortikalen Arealen hin.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Bezüglich des wechselseitigen Verhältnisses von epileptischer Aktivität während eines SE und der Körpertemperatur bzw. ihrer Regulation konnte in der hier vorgelegten Arbeit erstmals systematisch gezeigt werden, dass die externe Hypothermie eine ausgeprägte antikonvulsive Wirkung hat, die durch die Gabe einer subtherapeutischen Dosis von Benzodiazepinen noch erweitert wird. Zukünftig könnte die externe Hypothermie in Kombination mit antikonvulsiven Substanzen eine sinnvolle Ergänzung im therapeutischen Management von Patienten im refraktären SE werden.

Zudem weisen die Ergebnisse darauf hin, dass bei der Erhöhung der Körpertemperatur während des SE – insbesondere während des non-convulsiven SE – eine Störung der Thermoregulation ursächlich mitbeteiligt ist. Weitere experimentelle Arbeiten werden notwendig sein, um den hier diskutierten Einfluss der Temperatur auf die strukturelle Folgen des SE und den postulierten pathophysiologischen Mechanismus der SE-assoziierten Störung der Thermoregulation zu bestätigen.

8 ANHANG

Literaturverzeichnis

- [1] Shorvon, S., Tonic clonic status epilepticus, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 56 (1993) 125–134.
- [2] Knake, S., Rosenow, F., Vescovi, M., Oertel, W.H., Mueller, H.H., Wirbatz, A., Katsarou, N., Hamer, H.M., Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study, *Epilepsia*, 42 (2001) 714–718.
- [3] Hesdorffer, D.C., Logroscino, G., Cascino, G., Annegers, J.F., Hauser, W.A., Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984, *Neurology*, 50 (1998) 735–741.
- [4] Coeytaux, A., Jallon, P., Galobardes, B., Morabia, A., Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPSTAR), *Neurology*, 55 (2000) 693–697.
- [5] Meierkord, H., Boon, P., Engelsens, B., Gocke, K., Shorvon, S., Tinuper, P., Holtkamp, M., EFNS guideline on the management of status epilepticus, *Eur. J. Neurol.*, 13 (2006) 445–450.
- [6] Pohlmann-Eden, B., Stephani, U., Krageloh-Mann, I., Schmitt, B., Brandl, U., Holtkamp, M., [Management of refractory status epilepticus from a neurologic and neuropediatric perspective.], *Nervenarzt*, (2007).
- [7] Kalviainen, R., Eriksson, K., Parviainen, I., Refractory generalised convulsive status epilepticus: a guide to treatment, *CNS. Drugs*, 19 (2005) 759–768.
- [8] Holtkamp, M., Othman, J., Buchheim, K., Meierkord, H., Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 76 (2005) 534–539.
- [9] Mayer, S.A., Claassen, J., Lokin, J., Mendelsohn, F., Dennis, L.J., Fitzsimmons, B.F., Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome, *Arch. Neurol.*, 59 (2002) 205–210.
- [10] Treiman, D.M., Meyers, P.D., Walton, N.Y., Collins, J.F., Colling, C., Rowan, A.J., Handforth, A., Faught, E., Calabrese, V.P., Uthman, B.M., Ramsay, R.E., Mamdani, M.B., A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group, *N. Engl. J. Med.*, 339 (1998) 792–798.
- [11] Chen, J.W., Wasterlain, C.G., Status epilepticus: pathophysiology and management in adults, *Lancet Neurol.*, 5 (2006) 246–256.
- [12] Holtkamp, M., The anaesthetic and intensive care of status epilepticus, *Curr. Opin. Neurol.*, 20 (2007) 188–193.
- [13] Lowenstein, D.H., The management of refractory status epilepticus: an update, *Epilepsia*, 47 Suppl 1 (2006) 35–40.
- [14] Kapur, J., Macdonald, R.L., Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABA_A receptors, *J. Neurosci.*, 17 (1997) 7532–7540.
- [15] Lowenstein, D.H., Alldredge, B.K., Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s, *Neurology*, 43 (1993) 483–488.
- [16] Naylor, D.E., Liu, H., Wasterlain, C.G., Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus, *J. Neurosci.*, 25 (2005) 7724–7733.
- [17] Borris, D.J., Bertram, E.H., Kapur, J., Ketamine controls prolonged status epilepticus, *Epilepsy Res.*, 42 (2000) 117–122.

- [18] Mazarati, A.M., Wasterlain, C.G., N-methyl-D-aspartate receptor antagonists abolish the maintenance phase of self-sustaining status epilepticus in rat, *Neurosci. Lett.*, 265 (1999) 187–190.
- [19] Fujikawa, D.G., Neuroprotective effect of ketamine administered after status epilepticus onset, *Epilepsia*, 36 (1995) 186–195.
- [20] Sheth, R.D., Gidal, B.E., Refractory status epilepticus: response to ketamine, *Neurology*, 51 (1998) 1765–1766.
- [21] Mewasingh, L.D., Sekhara, T., Aeby, A., Christiaens, F.J., Dan, B., Oral ketamine in paediatric non-convulsive status epilepticus, *Seizure*, 12 (2003) 483–489.
- [22] Kramer, U., Shorer, Z., Ben Zeev, B., Lerman-Sagie, T., Goldberg-Stern, H., Lahat, E., Severe refractory status epilepticus owing to presumed encephalitis, *J. Child Neurol.*, 20 (2005) 184–187.
- [23] Karkar, K.M., Garcia, P.A., Bateman, L.M., Smyth, M.D., Barbaro, N.M., Berger, M., Focal cooling suppresses spontaneous epileptiform activity without changing the cortical motor threshold, *Epilepsia*, 43 (2002) 932–935.
- [24] Hill, M.W., Wong, M., Amarakone, A., Rothman, S.M., Rapid cooling aborts seizure-like activity in rodent hippocampal-entorhinal slices, *Epilepsia*, 41 (2000) 1241–1248.
- [25] Liu, Z., Gatt, A., Mikati, M., Holmes, G.L., Effect of temperature on kainic acid-induced seizures, *Brain Res.*, 631 (1993) 51–58.
- [26] Maeda, T., Hashizume, K., Tanaka, T., Effect of hypothermia on kainic acid-induced limbic seizures: an electroencephalographic and ¹⁴C-deoxyglucose autoradiographic study, *Brain Res.*, 818 (1999) 228–235.
- [27] Yang, X.F., Chang, J.H., Rothman, S.M., Long-lasting anticonvulsant effect of focal cooling on experimental neocortical seizures, *Epilepsia*, 44 (2003) 1500–1505.
- [28] De Georgia, M.A., Krieger, D.W., Abou-Chebl, A., Devlin, T.G., Jauss, M., Davis, S.M., Koroshetz, W.J., Rordorf, G., Warach, S., Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling, *Neurology*, 63 (2004) 312–317.
- [29] Bernard, S.A., Buist, M., Induced hypothermia in critical care medicine: a review, *Crit Care Med.*, 31 (2003) 2041–2051.
- [30] Aminoff, M.J., Simon, R.P., Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients, *Am. J. Med.*, 69 (1980) 657–666.
- [31] Meldrum, B.S., Horton, R.W., Physiology of status epilepticus in primates, *Arch. Neurol.*, 28 (1973) 1–9.
- [32] Meldrum, B.S., Vigouroux, R.A., Brierley, J.B., Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons, *Arch. Neurol.*, 29 (1973) 82–87.
- [33] Cohn, D.F., Avrahami, E., Dalos, E., Thermal epilepsy manifest as fever attacks, *Ann. Intern. Med.*, 101 (1984) 569–570.
- [34] Stefan, H., Feichtinger, M., Black, A., Autonomic phenomena of temperature regulation in temporal lobe epilepsy, *Epilepsy Behav.*, 4 (2003) 65–69.
- [35] Holtkamp, M., Matzen, J., van Landeghem, F., Buchheim, K., Meierkord, H., Transient loss of inhibition precedes spontaneous seizures after experimental status epilepticus, *Neurobiol. Dis.*, 19 (2005) 162–170.
- [36] Holtkamp, M., Tong, X., Walker, M.C., Propofol in subanesthetic doses terminates status epilepticus in a rodent model, *Ann. Neurol.*, 49 (2001) 260–263.

- [37] Paxinos, G., Watson, C., *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic Press, Inc., 1998.
- [38] Schmitt, F.C., Matzen, J., Buchheim, K., Meierkord, H., Holtkamp, M., Limbic self-sustaining status epilepticus in rats is not associated with hyperthermia, *Epilepsia*, 46 (2005) 188–192.
- [39] Schmitt, F.C., Buchheim, K., Meierkord, H., Holtkamp, M., Anticonvulsant properties of hypothermia in experimental status epilepticus, *Neurobiol. Dis.*, 23 (2006) 689–696.
- [40] Moser, E., Mathiesen, I., Andersen, P., Association between brain temperature and dentate field potentials in exploring and swimming rats, *Science*, 259 (1993) 1324–1326.
- [41] Racine, R.J., Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 32 (1972) 281–294.
- [42] Holtkamp, M., Schmitt, F.C., Buchheim, K., Meierkord, H., Temperature regulation is compromised in experimental limbic status epilepticus, *Brain Research*, 1127 (2007) 76–79.
- [43] Brunner, E., Munzel, U., *Nonparametric data analysis*, Springer, Berlin, 2002.
- [44] Meldrum, B.S., Brierley, J.B., Prolonged epileptic seizures in primates. Ischemic cell change and its relation to ictal physiological events, *Arch. Neurol.*, 28 (1973) 10–17.
- [45] Blennow, G., Brierley, J.B., Meldrum, B.S., Siesjo, B.K., Epileptic brain damage: the role of systemic factors that modify cerebral energy metabolism, *Brain*, 101 (1978) 687–700.
- [46] Lundgren, J., Smith, M.L., Blennow, G., Siesjo, B.K., Hyperthermia aggravates and hypothermia ameliorates epileptic brain damage, *Exp. Brain Res.*, 99 (1994) 43–55.
- [47] Frucht, M.M., Quigg, M., Schwaner, C., Fountain, N.B., Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes, *Epilepsia*, 41 (2000) 1534–1539.
- [48] Baulac, S., Gourfinkel-An, I., Nabhout, R., Huberfeld, G., Serratos, J., Leguern, E., Baulac, M., Fever, genes, and epilepsy, *Lancet Neurol.*, 3 (2004) 421–430.
- [49] Liebrechts, M.T., McLachlan, R.S., Leung, L.S., Hyperthermia induces age-dependent changes in rat hippocampal excitability, *Ann. Neurol.*, 52 (2002) 318–326.
- [50] Holtzman, D., Obana, K., Olson, J., Hyperthermia-induced seizures in the rat pup: a model for febrile convulsions in children, *Science*, 213 (1981) 1034–1036.
- [51] Trendelenburg, W., Untersuchungen über reizlose vorübergehende Ausschaltung am Zentralnervensystem I. Mitteilungen, *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 133 (1910) 305–312.
- [52] Volgushev, M., Vidyasagar, T.R., Chistiakova, M., Yousef, T., Eysel, U.T., Membrane properties and spike generation in rat visual cortical cells during reversible cooling, *J. Physiol*, 522 Pt 1 (2000) 59–76.
- [53] Shen, K.F., Schwartzkroin, P.A., Effects of temperature alterations on population and cellular activities in hippocampal slices from mature and immature rabbit, *Brain Res.*, 475 (1988) 305–316.
- [54] Thompson, S.M., Masukawa, L.M., Prince, D.A., Temperature dependence of intrinsic membrane properties and synaptic potentials in hippocampal CA1 neurons in vitro, *J. Neurosci.*, 5 (1985) 817–824.
- [55] Yang, X.F., Ouyang, Y., Kennedy, B.R., Rothman, S.M., Cooling Blocks Rat Hippocampal Neurotransmission by a Presynaptic Mechanism: Observations Using 2-Photon Microscopy, *J. Physiol*, 567 (2005) 215–224.
- [56] Volgushev, M., Kudryashov, I., Chistiakova, M., Mukovski, M., Niesmann, J., Eysel, U.T., Probability of transmitter release at neocortical synapses at different temperatures, *J. Neurophysiol.*, 92 (2004) 212–220.

- [57] Aihara, H., Okada, Y., Tamaki, N., The effects of cooling and rewarming on the neuronal activity of pyramidal neurons in guinea pig hippocampal slices, *Brain Res.*, 893 (2001) 36–45.
- [58] Schiff, S.J., Somjen, G.G., The effects of temperature on synaptic transmission in hippocampal tissue slices, *Brain Res.*, 345 (1985) 279–284.
- [59] Javedan, S.P., Fisher, R.S., Eder, H.G., Smith, K., Wu, J., Cooling abolishes neuronal network synchronization in rat hippocampal slices, *Epilepsia*, 43 (2002) 574–580.
- [60] Takei, Y., Nishikawa, Y., Tachibana, M., Takami, T., Miyajima, T., Hoshika, A., Takashima, S., Hypothermia during kainic acid-induced seizures reduces hippocampal lesions and cerebral nitric oxide production in immature rabbits, *Brain Dev.*, 26 (2004) 176–183.
- [61] Elmas, I., Kucuk, M., Kalayci, R.B., Cevik, A., Kaya, M., Effects of profound hypothermia on the blood-brain barrier permeability in acute and chronically ethanol treated rats, *Forensic Sci. Int.*, 119 (2001) 212–216.
- [62] Oztas, B., Kaya, M., The effect of profound hypothermia on blood-brain barrier permeability during pentylenetetrazol-induced seizures, *Epilepsy Res.*, 19 (1994) 221–227.
- [63] Leslie, K., Sessler, D.I., Bjorksten, A.R., Moayeri, A., Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium, *Anesth. Analg.*, 80 (1995) 1007–1014.
- [64] Fuller, B.J., Gene expression in response to low temperatures in mammalian cells: a review of current ideas, *Cryo. Letters.*, 24 (2003) 95–102.
- [65] Sonna, L.A., Fujita, J., Gaffin, S.L., Lilly, C.M., Invited review: Effects of heat and cold stress on mammalian gene expression, *J. Appl. Physiol*, 92 (2002) 1725–1742.
- [66] Vastola, E., Homan, R., Rosen, A., Inhibition of focal seizures by moderate hypothermia. A clinical and experimental study, *Arch. Neurol.*, 20 (1969) 430–439.
- [67] Sourek, K., Travnicek, V., General and local hypothermia of the brain in the treatment of intractable epilepsy, *J. Neurosurg.*, 33 (1970) 253–259.
- [68] Wakayama, S., Matsuki, A., Oyama, T., General and cerebral hypothermia in the treatment of intractable epilepsy. A report of 3 cases, *Agressologie*, 17 (1976) 319–321.
- [69] Orłowski, J.P., Erenberg, G., Lueders, H., Cruse, R.P., Hypothermia and barbiturate coma for refractory status epilepticus, *Crit Care Med.*, 12 (1984) 367–372.
- [70] Sartorius, C.J., Berger, M.S., Rapid termination of intraoperative stimulation-evoked seizures with application of cold Ringer's lactate to the cortex. Technical note, *J. Neurosurg.*, 88 (1998) 349–351.
- [71] Brandt, C., Glien, M., Potschka, H., Volk, H., Loscher, W., Epileptogenesis and neuropathology after different types of status epilepticus induced by prolonged electrical stimulation of the basolateral amygdala in rats, *Epilepsy Res.*, 55 (2003) 83–103.
- [72] Williamson, P.D., Spencer, D.D., Spencer, S.S., Novelly, R.A., Mattson, R.H., Complex partial status epilepticus: a depth-electrode study, *Ann. Neurol.*, 18 (1985) 647–654.
- [73] Cockerell, O.C., Walker, M.C., Sander, J.W., Shorvon, S.D., Complex partial status epilepticus: a recurrent problem, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 57 (1994) 835–837.
- [74] Meierkord, H., Holtkamp, M., Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment, *Lancet Neurol.*, 6 (2007) 329–339.
- [75] Claassen, J., Lokin, J.K., Fitzsimmons, B.F., Mendelsohn, F.A., Mayer, S.A., Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus, *Neurology*, 58 (2002) 139–142.

- [76] Rossetti, A.O., Hurwitz, S., Logroscino, G., Bromfield, E.B., Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 77 (2006) 611–615.
- [77] Shorvon, S., *Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults.*, Cambridge University Press, Cambridge, 1994.
- [78] Gloor P, *The temporal lobe and limbic system*, Oxford University Press, New York, 1997.
- [79] Boulant, J.A., Gonzalez, R.R., The effect of skin temperature on the hypothalamic control of heat loss and heat production, *Brain Res.*, 120 (1977) 367–372.
- [80] Boulant, J.A., Demieville, H.N., Responses of thermosensitive preoptic and septal neurons to hippocampal and brain stem stimulation, *J. Neurophysiol.*, 40 (1977) 1356–1368.
- [81] Meeren, H., van Luijtelaar, G., Lopes, d.S., Coenen, A., Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory, *Arch. Neurol.*, 62 (2005) 371–376.
- [82] Marescaux, C., Vergnes, M., Depaulis, A., Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg – a review, *J. Neural Transm. Suppl*, 35 (1992) 37–69.
- [83] Penfield, W., Jasper, H.H., *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*, Little, Brown, Boston, 1954.
- [84] Szabo, K., Poepel, A., Pohlmann-Eden, B., Hirsch, J., Back, T., Sedlaczek, O., Hennerici, M., Gass, A., Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus, *Brain*, (2005).

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosidtriphosphat
DZP	Diazepam
EEG	Elektroencephalogramm
GABA	gamma-Amino-Buttersäure
GEARS	Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg
h	Stunden(n)
KG	Körpergewicht
i.p.	intraperitoneal
min	Minute(n)
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSI	Motor Seizure Index
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
SE	Status epilepticus
SSSE	self sustaining status epilepticus
vs.	versus

Lebenslauf

Friedhelm Schmitt

geboren am 14.1.67 in Köln

nicht verheiratet, katholisch

Schulausbildung:

1973–1977 Montessori Grundschule Köln-Deutz

1977–1986 Gymnasium Köln-Ostheim,

währenddessen von 1983–1984 Schulaustauschprogramm in Priest River, Idaho, USA

Studium:

1987–1990 Universität zu Köln, Medizinische Fakultät

1990–1994 Universität Hamburg, Medizinische Fakultät

1991–1993 Famulaturen:

Abteilung für Innere Medizin, Freimaurer-Krankenhaus, Hamburg

Klinik für Psychiatrie, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

Allgemeinarztpraxis Dr. med. G. Mohrmann, Hamburg

Abteilung für Neurologie, St. Josef-Krankenhaus, Zell/Mosel

1993–1994 Praktisches Jahr:

Department of Neuroscience, Charing Cross Hospital, London, England

Abteilung für Neurologie, Allgemeines Krankenhaus Barmbeck, Hamburg

Abteilung für Innere Medizin, Allgemeines Krankenhaus Barmbeck, Hamburg

Department of General Surgery, Conquest Hospital, Hastings, England

Abteilung für Kinderchirurgie, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg

1994 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

1997 Amerikanisches Staatsexamen (ECFMG certificate)

Wesentliche berufliche Weiterbildungen:

1997 Fachkunde "Rettungsdienst"

2001 Doppler/Duplex-Zertifikat der DEGUM

2002 EEG-Zertifikat der DGKN

2003 Anerkennung als Facharzt für Neurologie

2006 Epileptologie plus-Zertifikat der DGfE

Ärztliche Tätigkeiten:

- 1995 Department of Medicine, Leeds General Infirmary, Leeds, England
Junior House Officer (AiP) für 6 Monate bei Dr. P.W. Belfield
- 1995–1997 Abteilung für Neurologie des St. Josef-Krankenhaus in Zell/Mosel
Arzt im Praktikum und Assistenzarzt bei Dr. med. K.F. Masuhr
- 1997–2001 Neurologische Klinik des Klinikums Krefeld
Assistenzarzt bei Prof. Dr. med. R. Besser
- 2002–2003 Psychiatrische Klinik im St. Joseph-Krankenhaus in Berlin-Weissensee
Assistenzarzt bei Dr. med. I. Hauth
- 2003–2005 Arbeitsgruppe „Klinische und experimentelle Epileptologie“ in der Klinik für Neurologie, Charite
Campus Mitte, Berlin
Gastwissenschaftler bei PD Dr. med. H. Meierkord
- 2005-2008 Abteilung für Epileptologie im Ev. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Berlin-
Lichtenberg
Assistenz- und Funktionsoberarzt bei Prof. Dr. med. H.-J. Meencke
- seit 2008 Klinik für Neurologie im Heilig Geist Krankenhaus, Köln-Longerich
Oberarzt bei PD Dr. med. H.-F. Petereit

Wissenschaftliche Beiträge zum DissertationsthemaPublikationen

Limbic self-sustaining status epilepticus in rats is not associated with hyperthermia

Schmitt, F.C., Matzen, J., Buchheim, K., Meierkord, H., Holtkamp, M.,

Epilepsia 46(2):188–192, 2005

Impact Factor 3,53 (Stand 2006)

Anticonvulsant properties of hypothermia in experimental status epilepticus

Schmitt, F.C., Buchheim, K., Meierkord, H., Holtkamp, M.,

Neurobiology of Disease 23(9): 689–696, 2006

Impact Factor 4,13 (Stand 2006)

Temperature regulation is compromised in experimental limbic status epilepticus

Holtkamp, M., Schmitt, F.C., Buchheim, K., Meierkord, H.,

Brain Research 1127(1): 76–79; 2007

Impact Factor 2,34 (Stand 2006)

Vorträge

Increased brain temperature is associated with convulsive seizure but not with limbic status epilepticus

Freier Vortrag bei 6th European Congress on Epileptology in Wien 2004

Anticonvulsant properties of hypothermia in experimental status epilepticus

Freier Vortrag bei 7th European Congress on Epileptology” in Helsinki 2006

ausgewählt für “Young Investigators Travel Bursary”

Poster

Limbischer Status epilepticus in Ratten führt zu Störungen der Temperaturregulation

Zeitschrift für Epileptologie 2005; 18(2): 147

Hypothermia is anticonvulsant in experimental status epilepticus

Präsentation auf dem 1st London Colloquium on Status epilepticus 2007,

ausgewählt zur Publikation in Epilepsia 2007; 48 (suppl. 8): 106-107

Andere ausgewählte wissenschaftliche Beiträge

Publikationen

A mutation in mt tRNA^{Leu}(UUR) causing a neuropsychiatric syndrome with depression and cataract

Jaksch, M., Lochmuller, H., Schmitt, F.C., Volpel, B., Obermaier-Kusser, B., Horvat, R.,

Neurology 57(10):1930-1; 2001

Impact Factor 5,69 (Stand 2006)

Vorträge

Ein Diagnosekriterium für das Sulcus-ulnaris Syndrom: die hochgradige Polyphasie des proximalen, sensiblen Nervenaktionspotentials

Freier Vortrag bei der 46. Jahrestagung der DGKN in Bonn 2001

Poster

Recurrent dysphasic status epilepticus: a case with an unusual presentation

Seizure 1998; 7 (5): 426

Magnetic resonance imaging in Bickerstaff's brainstem encephalitis

European Journal of Neurology 2000; 7 (suppl. 3): 46

The relationship between a seizure and aggression: notions in feature films

Epilepsia 2001; 42 (suppl. 2): 133

Status epilepticus with tonic seizures in non-lesional epilepsy: multi-drug transporter (Verapamil) attenuates malignant treatment course

Präsentation auf dem 1st London Colloquium on Status epilepticus 2007

Extra long term outcome in temporal lobe epilepsy: 10 years after epilepsy surgery

Präsentation auf dem 63th Meeting der American Epilepsy Society 2007

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Friedhelm C. Schmitt erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertaionsschrift mit dem Thema: “Über das wechselseitige Verhältnis von Status epilepticus und Körpertemperatur – eine tierexperimentelle Arbeit” selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Köln, der 8. April 2008

Friedhelm C. Schmitt

Danksagung

Ich möchte mich bei Herrn PD Dr. Martin Holtkamp und Herrn PD Dr. Hartmut Meierkord für die Überlassung des Themas und die weitere Betreuung dieses Projektes ausdrücklich bedanken. Besonders erwähnen möchte ich hier bei beiden die Geduld während des experimentellen Teils und die kontinuierliche weitere Zusammenarbeit während und nach der Publikationsphase. Frau Dr. Katharina Buchheim hat bis kurz vor ihrem vorzeitigen Tod an dieser Arbeit mitgewirkt und die wissenschaftliche Arbeit und Diskussion in der Arbeitsgruppe entscheidend geprägt. Alle drei haben mich während den verschiedenen Phasen dieser Promotion wissenschaftlich und persönlich beeindruckt und beeinflusst.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Uwe Heinemann bedanken, in dessen Institut für Neurophysiologie alle Experimente durchgeführt wurden. Herr Dr. Hans-Jürgen Gabriel, Herr Dr. Herbert Siegmund und Herr Schacht haben mich als Mitarbeiter dieses Instituts bei meinem Projekt unterstützt und vor allem in technischen Fragen beraten. Diesbezüglich möchte ich auch Herrn Fürtig von der Firma Almemo danken, da er mithilfe, die Sicherung der Temperaturdaten zu vereinfachen.

Von Frau Dr. Julia Matzen bin ich in das hier angewandte Status epilepticus Modell eingearbeitet worden. Wir haben uns – auch in schwierigen Zeiten der Promotion – nach bestem fachlichen und menschlichen Wissen gegenseitig unterstützt. Ich möchte mich hier für ihre Kontinuität und innere Haltung vor, während und nach den einzelnen Phasen der Promotion bedanken. Herr Dr. Mark Elsner und Herr Dr. Florian Weissinger haben als Mitglieder der Arbeitsgruppe ebenfalls mit Rat und Tat bei diesem Projekt mitgeholfen.

Nach Beendigung meiner Facharztausbildung entstand der Wunsch, mich intensiv mit einer rein wissenschaftlichen Fragestellung praktisch und schreibend auseinandersetzen zu können. Angesichts meiner fortgeschrittenen Berufslaufbahn hätte ich diesem Wunsch ohne das ideelle Verständnis und die finanzielle Unterstützung meiner Familie nur mit wesentlich deutlicheren Einbußen nachgehen können. Dafür möchte ich besonders meinen Eltern, Herrn Dr. Ernst Schmitt und Frau Hedwig Schmitt, und meiner Tante Frau Elisabeth Schwering danken.

Nicht unerwähnt bleiben dürfen aber auch die Menschen aus meinem nahen und ferneren privaten Umfeld, die mich während meiner Zeit als Doktorand und während der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben. Hierbei möchte ich Herrn Ludger Brauckhoff, Frau Elgin Fischer, Frau Winnie Gutmann, Herrn Heinz Peter Krieger, Herrn Prof. Phillip Oswald und Frau Dr. Stefanie Oswald besonders erwähnen.