

Aus der Neurologischen Klinik  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-P. Hartung

**Pharmakologische Therapie des Anfallsstatus und der Anfallsserie  
mit dem Antikonvulsivum Levetiracetam. Eine Beobachtungsstudie aus der  
Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf.**

**Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der  
Medizin  
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf

vorgelegt von

Karolina Krämer

2011

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf  
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Rüdiger Seitz

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Steiner

## Inhalt

|         |                                                                  |    |
|---------|------------------------------------------------------------------|----|
| 1       | Einleitung und Fragestellung .....                               | 6  |
| 2       | Grundlagen .....                                                 | 8  |
| 2.1     | Epilepsie .....                                                  | 8  |
| 2.2     | Epidemiologie .....                                              | 8  |
| 2.3     | Anfallssemiologie/ Klassifikation der Epilepsien .....           | 9  |
| 2.4     | Klinik/Symptomatik .....                                         | 10 |
| 2.4.1   | Partiale Anfälle .....                                           | 10 |
| 2.4.2   | Generalisierte Anfälle .....                                     | 10 |
| 2.4.3   | Anfallsstatus und Anfallsserie .....                             | 11 |
| 2.5     | Ätiologie .....                                                  | 12 |
| 2.6     | Pathologie/ Pathophysiologie .....                               | 13 |
| 2.7     | Diagnostik .....                                                 | 13 |
| 2.7.1   | Anamnese und körperliche Untersuchung .....                      | 13 |
| 2.7.2   | Blut- und Liquordiagnostik .....                                 | 14 |
| 2.7.3   | Elektroenzephalogramm (EEG) .....                                | 14 |
| 2.7.4   | Bildgebende Diagnostik .....                                     | 15 |
| 2.8     | Therapie .....                                                   | 15 |
| 2.8.1   | Antikonvulsive Therapie bei Epilepsien .....                     | 15 |
| 2.8.2   | Antikonvulsive Therapie bei Anfallsstatus und Anfallsserie ..... | 16 |
| 2.8.3   | Levetiracetam .....                                              | 18 |
| 2.8.3.1 | Wirkmechanismus .....                                            | 19 |
| 2.8.3.2 | Pharmakokinetik .....                                            | 21 |
| 3       | Methodik und Patienten .....                                     | 22 |
| 3.1     | Auswahl der Patienten .....                                      | 22 |
| 3.2     | Unterteilung der Patienten .....                                 | 23 |
| 3.3     | Untersuchungszeitraum .....                                      | 23 |
| 3.4     | Datenerhebung .....                                              | 23 |
| 3.5     | Statistik .....                                                  | 25 |
| 3.5.1   | Effektstärke d .....                                             | 25 |
| 4       | Ergebnisse .....                                                 | 26 |
| 4.1     | Klinik .....                                                     | 26 |
| 4.1.1   | Klinische Daten der Patienten .....                              | 26 |
| 4.1.1.1 | Zusammenfassung .....                                            | 29 |
| 4.1.2   | Ätiologie und Semiologie .....                                   | 30 |

|         |                                                                                       |    |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.1.2.1 | Ätiologie .....                                                                       | 30 |
| 4.1.2.2 | Semiologie .....                                                                      | 31 |
| 4.1.2.3 | Zusammenfassung.....                                                                  | 33 |
| 4.2     | Pharmakologische Therapie bei Anfallsstatus oder Anfallsserie .....                   | 34 |
| 4.2.1   | Anzahl der Medikamente pro Tag.....                                                   | 34 |
| 4.2.1.1 | Anzahl der Medikamente bei Anfallsstatus und -serie .....                             | 36 |
| 4.2.1.2 | Anzahl der Medikamente bei LEV oder VPA .....                                         | 39 |
| 4.2.1.3 | Zusammenfassung.....                                                                  | 41 |
| 4.2.2   | Verlauf der Therapie mit LEV oder VPA i.v.....                                        | 42 |
| 4.2.2.1 | Therapie mit LEV i.v. ....                                                            | 42 |
| 4.2.2.2 | Therapie mit LEV i.v. bei Anfallsstatus und -serie .....                              | 46 |
| 4.2.2.3 | Therapie mit VPA i.v. ....                                                            | 47 |
| 4.2.2.4 | Therapie mit VPA i.v. bei Anfallsstatus und -serie .....                              | 50 |
| 4.2.2.5 | Vergleich der Therapie mit LEV i.v. und VPA i.v. ....                                 | 50 |
| 4.2.3   | Komedikation bei LEV oder VPA i.v. ....                                               | 51 |
| 4.2.3.1 | Komedikation bei LEV i.v. ....                                                        | 51 |
| 4.2.3.2 | Komedikation bei LEV i.v. im Vergleich bei Anfallsstatus und –serie.....              | 53 |
| 4.2.3.3 | Komedikation bei VPA i.v. ....                                                        | 56 |
| 4.2.3.4 | Vergleich der Komedikation bei LEV i.v. und bei VPA .iv. ....                         | 58 |
| 4.2.4   | Medikation bei Entlassung .....                                                       | 59 |
| 4.3     | Sistieren des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie und Anfallsfreiheit im Verlauf..... | 61 |
| 4.3.1   | Durchbrechung des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie .....                           | 61 |
| 4.3.1.1 | Gesamtdauer des Anfallsstatus /Anfallsserie und Dauer bis zum Sistieren.....          | 61 |
| 4.3.1.2 | Pharmaka.....                                                                         | 62 |
| 4.3.2   | Anfallsfreiheit im stationären Verlauf.....                                           | 65 |
| 4.3.3   | Zusammenfassung.....                                                                  | 66 |
| 5       | Diskussion.....                                                                       | 67 |
| 5.1     | Therapie des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie .....                                | 68 |
| 5.1.1   | Verweildauer .....                                                                    | 68 |
| 5.1.2   | Anzahl der Medikamente pro Tag.....                                                   | 68 |
| 5.1.3   | Therapieverlauf mit LEV .....                                                         | 69 |
| 5.1.3.1 | Anfallsstatus versus Anfallsserie .....                                               | 70 |
| 5.1.4   | Therapieverlauf mit VPA .....                                                         | 70 |
| 5.1.4.1 | Anfallsstatus versus Anfallsserie .....                                               | 71 |
| 5.1.5   | Komedikation .....                                                                    | 71 |

|       |                                                         |    |
|-------|---------------------------------------------------------|----|
| 5.1.6 | Dauermedikation nach i.v. Therapie .....                | 71 |
| 5.2   | Erfolg der pharmakologischen Therapie .....             | 72 |
| 5.3   | Levetiracetam i.v. versus Valproat i.v.....             | 74 |
| 5.3.1 | Verweildauer .....                                      | 74 |
| 5.3.2 | Anzahl der Medikamente .....                            | 74 |
| 5.3.3 | Therapieverlauf .....                                   | 74 |
| 5.3.4 | Komedikation .....                                      | 74 |
| 5.3.5 | Sistieren des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie ..... | 74 |
| 6     | Zusammenfassung.....                                    | 75 |
| 7     | Anhang .....                                            | 76 |
| 7.1   | Abbildungsverzeichnis.....                              | 76 |
| 7.2   | Literaturverzeichnis.....                               | 78 |

# 1 Einleitung und Fragestellung

Epilepsien sind sehr häufige neurologische Erkrankungen. Das Risiko, im Laufe des Lebens einen epileptischen Anfall zu erleiden, liegt bei über 10%<sup>1</sup>.

Ein Anfallsstatus, die Maximalvariante eines epileptischen Anfalls, ist ein lebensbedrohliches Ereignis und stellt einen neurologischen Notfall dar. Er bedarf sofortiger und effektiver Therapie um Folgeschäden oder das Versterben des Patienten zu verhindern. Die Mortalität konnte zwar in den letzten Jahrzehnten gesenkt werden, liegt aber immer noch bei bis zu 22%<sup>2,3</sup>.

Die Zahl von 53 Fällen eines Anfallsstatus bei 1184 Fällen mit epileptischem Anfall im Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) in einem Zeitraum von einem Jahr gibt einen Anhalt über die Häufigkeit des Anfallsstatus und weist gleichzeitig auf einige Probleme hin. Vor allem der non-convulsive Anfallsstatus bereitet in der Diagnostik Probleme und könnte leicht übersehen werden. Zum anderen bedeuten kleine Fallzahlen auch weniger Routine im klinischen Alltag.

Kontrollierte randomisierte klinische Studien zur Behandlung eines Anfallsstatus sind rar und liegen für die Therapie mit Benzodiazepinen und den klassischen Antikonvulsiva, Phenytoin und Barbiturate, vor<sup>4-6</sup>. Neuere Therapieoptionen mit Antiepileptika neuerer Generationen, wie Valproat und Levetiracetam, wurden meist nur in unkontrollierten retrospektiven Studien untersucht. Insgesamt sind auch die Fallzahlen meist gering<sup>7-12</sup>.

Die Etablierung eines Algorithmus zur Behandlung des Anfallsstatus stellte einen Fortschritt dar<sup>13</sup>. Die klassische Therapie des Anfallsstatus erfolgt nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) in 3 Stufen: 1. Benzodiazepin i.v. , 2. Phenytoin i.v., 3. Intensivtherapie (Komainduktion) mit Propofol, Phenobarbital, Barbituraten oder Midazolam<sup>14</sup>. Sie führt aber nicht bei allen Patienten zu einer Durchbrechung des Anfallsstatus und bringt zum anderen vielerlei Probleme durch Nebenwirkungen, vor allem Atemdepression, Hypotonie und Herzrhythmusstörungen, und Medikamenteninteraktionen über Leberenzyme mit sich<sup>8</sup>. Das erhöhte Risiko weiterer Komplikationen durch die Intensivtherapie, z.B. aufgrund der maschinellen Beatmung, ist beträchtlich.

Diese Aspekte verdeutlichen die Notwendigkeit neuer Therapieoptionen für den Anfallsstatus. Das parenteral verfügbare Valproat wurde kürzlich zur Therapie des epileptischen Anfallsstatus zugelassen. Als vielversprechend wird aktuell das neue Antikonvulsivum Levetiracetam angesehen.

Diese Arbeit beschäftigt sich deswegen mit der Behandlung des Anfallsstatus und der Anfallsserie in der Neurologischen Klinik des UKD. Dabei wurden solche Patienten berücksichtigt, die mit intravenösem Valproat oder Levetiracetam behandelt wurden.

Folgende Fragen sollten untersucht werden:

1. Wie erfolgte die Therapie bei den ausgewählten Patienten?
2. Wie erfolgreich war diese Therapie?
3. Wie ist Valproat als Medikament für die Behandlung des Anfallsstatus und der Anfallsserie zu bewerten?
4. Wie ist Levetiracetam eingesetzt worden und wie ist es als Medikament bei Patienten mit Anfallsstatus und mit Anfallsserie zu bewerten?
5. Wie war diese Therapie mit Levetiracetam im Vergleich zu der Therapie mit Valproat?
6. Wie wurde die intravenöse Therapie als Dauermedikation fortgesetzt?
7. Wie sollte die Therapie der Anfallsstatus und Anfallsserien, anhand der vorliegenden Ergebnisse, in der Neurologischen Klinik des UKD in Zukunft aussehen?

## 2 Grundlagen

### 2.1 Epilepsie

Eine Epilepsie ist eine Krankheit, bei der wiederholt unprovozierte epileptische Anfälle auftreten. Aufgrund ihrer Anfallssemiologie und/oder zu Grunde liegender chronischer neuronaler kortikaler Funktionsstörungen werden sie klassifiziert. Ein epileptischer Anfall ist durch die paroxysmale synchrone Entladung von vor allem kortikaler Neurone des Zentralnervensystems bedingt und führt so zu plötzlichen, willentlich nicht beeinflussbaren, stereotypen motorischen, sensiblen, vegetativen und/oder akustischen Entäußerungen mit und ohne Störung des Bewusstseins<sup>1 15 16</sup>. Ein einzelner epileptischer Anfall ist per definitionem selbstlimitierend<sup>17</sup> und dauert in der Regel nicht länger als 2 Minuten<sup>1</sup>. Ein epileptischer Anfall und das Vorliegen von Befunden, die als Auslöser für den Anfall verantwortlich sind und das Auftreten weiterer Anfälle wahrscheinlich machen, erlauben die Diagnose einer Epilepsie<sup>1</sup>. Das Auftreten von Epilepsien ist altersgebunden. Zwei Drittel der neuerkrankten Patienten sind Kinder und ältere Menschen (> 60. Lebensjahr). Im Kindesalter sinkt die Wahrscheinlichkeit an einer Epilepsie zu erkranken mit zunehmendem Lebensalter, ab dem 60. Lebensjahr steigt die Wahrscheinlichkeit mit zunehmendem Alter wieder an<sup>1</sup>.

### 2.2 Epidemiologie

Epilepsien zählen mit einer Prävalenz von 0,7-0,8% in der Bevölkerung zu den häufigen neurologischen Erkrankungen. Das Risiko im Laufe eines Lebens an einer Epilepsie zu erkranken liegt bei >5%. Die Inzidenz der Epilepsien beträgt 46/100000/Jahr, wovon je ein Drittel der Neuerkrankungen pro Jahr bei Patienten > 60. Lebensjahr und Kindern auftreten<sup>1</sup>.

Die altersabhängige Inzidenz des Anfallsstatus in Europa und den USA liegt zwischen 10,3-18,3/100000/Jahr<sup>18 2 19 20</sup> und hat einen bimodalen Verlauf mit Häufigkeitsgipfeln bei Kindern < 1 Jahr und älteren Menschen > 60 Jahre. Bei Patienten > 60 Jahre liegt die Zahl der Neuerkrankungen zwischen 54,4 und 62/100000/Jahr<sup>2 18 19</sup>. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen<sup>2 18-20</sup>.

Die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts oder innerhalb von 30 Tagen nach Auftreten des Anfallsstatus beträgt 7,6-22%<sup>2</sup> und ist ebenfalls altersabhängig: Die Mortalität ist bei älteren Patienten am höchsten und bei Kindern(> 1 Jahr) am niedrigsten (22-38% vs. 3-9%)<sup>2</sup>. Mehr als die Hälfte der Patienten (65,8%) sterben an der den Anfallsstatus verursachenden Grunderkrankung, 22,6% der Patienten an einer Kombination aus Komplikationen, verursacht durch die Grunderkrankung, den Anfallsstatus, die Therapie und/oder das Koma und 11,7% der Patienten an Komplikationen durch den Anfallsstatus, die Therapie und/oder das Koma<sup>3</sup>.

Die altersabhängige Prävalenz der Anfallsserie liegt bei 25/100000/Jahr. Die höchste Prävalenz (59/100000) ist bei Kindern bis zu einem Alter von 4 Jahren zu verzeichnen. Mit zunehmendem Alter sinkt die Prävalenz für Anfallsreihen auf 6/100000 bei 80-89 Jahre alten Patienten <sup>21</sup>.

### **2.3 Anfallssemiologie/ Klassifikation der Epilepsien**

Die „international league against epilepsy“ gab 1981 eine Klassifikation für epileptische Anfälle heraus, die epileptische Anfälle in partial, generalisiert und nicht-klassifizierbar einteilte<sup>22</sup>. Diese Klassifikation ist bis heute von Relevanz, neue Vorschläge änderten diese Klassifikation meist nur etwas ab oder konnten sich nicht richtig durchsetzen.

Als partiale Anfälle gelten diejenigen Anfälle, bei denen es Anzeichen auf einen fokalen Beginn der epileptischen Aktivität, begrenzt auf einen Teil einer Hemisphäre, gibt<sup>22 23</sup>. Partiale Anfälle werden daher auch als fokale oder zonale Anfälle bezeichnet. Je nach betroffenem Hirnareal kommt es zu motorischen, somatosensorischen oder spezifisch-sensorischen, autonomen oder psychischen Symptomen<sup>22</sup>. Das Erscheinungsbild partialer epileptischen Anfälle ist also sehr inhomogen, vielseitig und oft klinisch nur subjektiv zu erfassen<sup>15</sup>.

Ist das Bewusstsein nicht beeinträchtigt, spricht man von einem einfach-partialen Anfall. Bei Beeinträchtigung des Bewusstseins, definiert als Unvermögen auf einen exogenen Stimulus aufgrund der veränderten Bewusstseinslage oder der Reaktionsempfindlichkeit normal anzusprechen, wird der Anfall als komplex-partial bezeichnet. Aus einfach-partialen Anfällen können sich im Verlauf prinzipiell komplex-partiale Anfälle entwickeln.

Alle Typen von partialen Anfällen können sekundär generalisieren<sup>22</sup>.

Ein Anfall gilt als primär generalisiert, wenn es keinen klinischen Hinweis auf einen fokalen Beginn und keine klinischen Symptome gibt, die für einen anatomischen Fokus sprechen<sup>23</sup>. Epileptische Aktivität tritt simultan in beiden Hemisphären auf. Es wurde zwischen a) Absencen, b) myoklonischen, c) klonischen, d) tonischen, e) tonisch-klonischen, und f) atonischen generalisierten Anfällen unterschieden<sup>22</sup>.

Die Einteilung wurde 1993 etwas vereinfacht. Man klassifizierte nun a) konvulsive (klonisch, tonisch, klonisch-tonisch), b) non-konvulsive und c) myoklonische Anfälle<sup>23</sup>.

Alle Anfälle, die sich anhand der oben genannten Kriterien nicht einteilen lassen, gelten als nicht-klassifizierbar. Dazu zählen viele der Anfälle, die bei Neugeborenen und Kindern auftreten, wie zum Beispiel rhythmische Augenbewegungen, Schwimmbewegungen und

Apnoe<sup>22</sup>. Sie sind wahrscheinlich das Ergebnis von Unterschieden in den neuronalen Funktionen und Verbindungen im unreifen kindlichen Hirn<sup>24</sup>.

## **2.4 Klinik/Symptomatik**

### **2.4.1 Partiale Anfälle**

Motorische Anfälle führen zu auf einen Teil des Körpers beschränkte Symptome oder zu einer kontinuierlichen Ausbreitung (Marche, Jackson-Anfall). Auch Zwangswendungen, die Einnahme einer Haltung, Spracharrest oder Vokalisationen können Form eines einfach-partialen motorischen Anfalls sein. Ebenso können autonome Symptomen (Erbrechen, Blässe, Flush, etc.) und sensorische Symptome in Form von Gefühlsstörungen (Taubheit, Nadelstiche), visuellen (Lichtblitze, Halluzinationen), auditiven, olfaktorischen (unangenehme Gerüche), gustatorischen (metallischer Geschmack) und vertiginösen (Schwindelphänomene wie z.B. Fallen in den Raum) Phänomenen auftreten.

Komplex-fokale Anfälle beginnen oft mit einen „Innehalten“, bei dem der Patient einen starren, erstaunt ängstlichen Gesichtsausdruck hat. Eine Aura als Vorbote des Anfalls beschreiben mehr als die Hälfte der Patienten. Am häufigsten tritt sie als ein schwer zu beschreibendes Gefühl von Wärme im Epigastrium auf. Auch psychische Symptome können als Form eines komplex-fokalen Anfalls auftreten (seltener als bei einem einfach-fokalen Anfall). Es werden dysphasische, dysmestische und kognitive (verzerrtes Zeitgefühl, „dreamy state“, „Flashbacks“, „déjà vu“) und affektive (extreme Freude oder Depression, Angst, Erregung) Symptome sowie Illusionen und Halluzinationen beschrieben. Danach folgen Automatismen, die als mehr oder weniger koordinierte, adaptierte, unwillkürliche motorische Aktivität beschrieben werden, im bewußtseinsgetrübten Zustand während oder nach Ablauf eines epileptischen Anfalls auftreten und mit Amnesie einhergehen. Meistens handelt es sich um stereotype Abläufe, wie Kauen oder Schlucken, mimische, gestische oder verbale Ausdrücke oder Bewegungsabläufe (umherlaufen, hinsetzen/aufstehen). Typischerweise dauert solch ein Anfall 1-2 Minuten, ohne dass sich der Patient an das Geschehene erinnern kann<sup>15 22</sup>.

### **2.4.2 Generalisierte Anfälle**

Generalisierte tonisch-klonische Anfälle werden auch als Grand-mal-Anfälle bezeichnet und sind die häufigsten unter den generalisierten Anfällen. Es kommt plötzlich zu Bewusstlosigkeit und einer tonischen Kontraktion der Muskulatur, sodass der Patient zu Boden stürzt. Ist auch die Atemmuskulatur betroffen kann ein Schrei oder Stöhnen auftreten. Während der tonischen Phase ist die Muskulatur getreckt und steif und die Atmung gehemmt. Es kann zu Urin- und Stuhlabgang kommen. Nach 10 oder mehr Sekunden gehen die tonischen in klonische Kontraktionen, bilateral synchrone Myoklonien, über. Oft wird eine

vermehrte Salivation oder Schaum vor dem Mund beobachtet. Auch kann es in dieser Phase zu einem Zungenbiss kommen. Gewöhnlich dauert die klonische Phase 2-5 Minuten. Anschließend relaxieren die Muskeln und eine tiefe Atmung setzt ein, wobei der Patient zunächst bewusstlos bleibt. In dem darauf folgenden postiktalen Zustand ist der Patient in einem tiefen Schlaf und anschließend in einem verwirrten Zustand. Danach wird häufig über ein steifes Gefühl oder Muskelschmerzen am ganzen Körper sowie Kopfschmerzen geklagt. Für die gesamte ictale und postiktale Phase besteht Amnesie.

Absencen, oder Petit-mal-Anfälle, sind primär generalisierte Anfälle, die zu einer kurz dauernden Bewusstseinsstörung führen, und ,gekennzeichnet durch einen plötzlichen Beginn, wobei die aktuelle Tätigkeit unterbrochen wird, der Patient innehält, ins Leere starrt und dann, nach wenigen bis 30 Sekunden, seine Tätigkeit an derselben Stelle wieder fortführt. Zusätzlich können geringe klonische, wie Myoklonien des Augenlids, tonische und atonische Symptome und Automatismen auftreten<sup>15 22</sup>.

### **2.4.3 Anfallsstatus und Anfallsserie**

Ein Anfallsstatus ist definiert als ein einzelner epileptischer Anfall oder wiederholte, mehrmalige Anfälle über eine Dauer von 30 Minuten, ohne dass der Patient dazwischen das Bewusstsein erlangt<sup>3 17-20 25 26</sup>.

In Assoziation hoher Morbiditäts- und Mortalitätsraten mit andauernden epileptischen Anfällen wurde die Dauer der Anfallsaktivität, die den Anfallsstatus definiert, auf 5 Minuten reduziert<sup>27-29</sup>. Bei Kindern sistieren innerhalb von 5 Minuten 50% und innerhalb von 10 Minuten 70% aller Anfälle spontan, sodass man sagen kann, dass alle Anfälle mit einer Dauer von mehr als 5 Minuten mit hoher Wahrscheinlichkeit auch mindestens 30 Minuten oder länger anhalten<sup>29</sup>.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie definiert den Anfallsstatus bei generalisiert tonisch-klonischen Anfällen ab einer Anfallsdauer von 5 Minuten und bei fokalen Anfällen und Absencen ab einer Anfallsdauer von 20-30 Minuten<sup>14</sup>.

Eine Anfallsserie (Synonym: Repetitive Anfälle) beschreibt das Auftreten zwei oder mehrerer Anfälle in einem relativ kurzen Zeitintervall, üblicherweise innerhalb von 24 Stunden. Zwischen den einzelnen Anfällen erlangt der Patient das Bewusstsein wieder<sup>17 21</sup>.

Die Klassifikation eines Anfallsstatus oder einer Anfallsserie wird analog der Klassifikation der epileptischen Anfälle nach dieser Einteilung vorgenommen:

- Partial
  - Einfach-partial
  - Komplex-partial
- Sekundär generalisiert
  - Einfach-partial
  - Komplex-partial
- Primär Generalisiert
  - Konvulsiv (tonisch, klonisch, tonisch-klonisch)
  - Non-konvulsiv
  - Myoklonisch
- Nicht-klassifizierbar

## 2.5 Ätiologie

Bei den Ursachen einer Epilepsie wird zwischen genetischer, symptomatischer und idiopathischer bzw. kryptogener Ursache unterschieden. Unter symptomatischen Ursachen werden alle bekannten oder nachweisbaren, nicht-genetischen Ursachen gezählt<sup>1 16</sup>. Dies sind einerseits Krankheiten oder Veränderungen, die primär das Zentralnervensystem betreffen, und andererseits systemische Veränderungen, wie metabolische Störungen im Rahmen von Systemerkrankungen, Infekten, Sepsis oder Kreislaufstillstand. Auch die epileptogene Wirkung von Medikamenten, Alkohol und Drogen bzw. deren Entzug kann der Grund einer symptomatischen Epilepsie sein. Im Gegensatz dazu bezeichnet eine idiopathische Epilepsie Epilepsien mit unbekannter Ursache.

Die häufigsten symptomatischen Ursachen eines Anfallsstatus sind, mit 40-74% der Fälle, zerebrovaskuläre Erkrankungen, gefolgt von Schädelhirntraumata, Hypoxie, metabolische Störungen, Hirntumore, verminderte Serumspiegel der Antikonvulsiva, Alkoholabusus und Altersdemenzen<sup>18 29-32</sup>.

## 2.6 Pathologie/ Pathophysiologie

Der zugrundeliegende Pathomechanismus der Epilepsien ist nicht vollständig verstanden. Im Zentrum der Mechanismen, die zu einer Generierung eines Anfalls führen, steht, unabhängig von der Art der Epilepsie, die Hyperexzitabilität von Nervenzellmembranen. Diese führen zu der Synchronisation von Entladungen, die dem epileptischen Anfall zu Grunde liegen. Diese Übererregbarkeit kann in einzelnen Neuronen oder in Neuronenverbänden entstehen. In einem einzelnen Neuron kommt es zum sogenannten paroxysmalen Depolarisationsshift (PDS). Normalerweise besteht an einem Neuron ein Gleichgewicht aus inhibitorischem (IPSP) und exzitatorischem postsynaptischen Potential (EPSP). Verändern sich die Ströme von Calcium- und Kalium-Ionen über der Membran, z.B. durch eine erhöhte Anzahl oder erhöhte Effektivität an Calcium-Kanälen oder durch eine erhöhte extrazelluläre Kalium-Konzentration, kommt es rezidivierend zu hochamplitudigen Depolarisationen an der Membran, sodass hochfrequente Aktionspotentiale entstehen. Darauf folgt eine Hyperpolarisation der Membran. Dieses Ereignis, der PDS, wird als riesiges EPSP angesehen. In Ionenverbänden können sowohl funktionelle Veränderungen, wie die der Ionen- und Neurotransmitter-Konzentrationen, als auch strukturelle Veränderungen von Neuronen und Glia zur Übererregbarkeit führen. Diese Übererregbarkeit kann auch aus ganzen Zellpopulationen stammen, wenn z.B. ein selektiver Verlust inhibitorischer Neurone auftritt<sup>15 33</sup>.

Der wichtigste Neurotransmitter in Verbindung mit der Entstehung von Epilepsien ist  $\gamma$ -Aminobuttersäure (Gamma-aminobutyric acid, GABA). Die Hypothese, dass die Verminderung der GABAergen Inhibition zu Epilepsie und die Steigerung der GABAergen Inhibition zu einem antiepileptischen Effekt führt, wurde bereits 1990 aufgestellt<sup>34</sup>. Viele Studien haben seitdem gezeigt, dass viele der Antikonvulsiva über eine Verstärkung der Wirkung von GABA oder als GABA-Agonist wirken<sup>33</sup>.

Für einige Formen von Epilepsien sind darüber hinaus Defekte in Genen entdeckt worden, die Proteine von Ionenkanälen codieren<sup>33</sup>.

## 2.7 Diagnostik

### 2.7.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Ein wichtiger Punkt zur Diagnose eines epileptischen Anfalls stellt die Fremdanamnese dar. Die Befragung von Augenzeugen kann wichtige Hinweise auf Auslöser, Art und Dauer des Anfalls geben<sup>24 35</sup>. Generell ist die Diagnose eines Epilepsiesyndroms eine klinische Diagnose. EEG und Bildgebung müssen zusätzlich genutzt werden.

Es folgt eine ausführliche allgemeine und neurologische körperliche Untersuchung. Auf die objektive Krankheitszeichen Zungenbiss, Enuresis und Enkopresis ist zu achten. Zyanose, Hypersalivation, Desorientierung<sup>35</sup>, Konjunktivalblutung, äußere Verletzungen, Frakturen und Luxationen<sup>15</sup> können Anzeichen eines abgelaufenen Anfalls sein. Im Hinblick auf die Anfallsursache kann die körperliche Untersuchung bei Verdacht auf eine symptomatische Epilepsie wichtige Hinweise, wie Herdsymptomatik, Hirndruckzeichen, Zeichen einer Meningoenzephalitis, liefern<sup>15</sup>.

### **2.7.2 Blut- und Liquordiagnostik**

Laboruntersuchungen stellen eine wichtige Säule der Diagnosestellung dar. Anhand initialer Blut- und Liquordiagnostik kann die Ätiologie in der Hälfte der Fälle der symptomatischen Anfallsstatus geklärt werden<sup>32</sup>. Dazu sollten folgende Parameter bestimmt werden: Blutbild, Gerinnung, Elektrolyte, Blutglukose, Leber-, Nieren- und Herzparameter<sup>31 32 35 36</sup>, Serumspiegel der Antiepileptika<sup>29 31 32 36</sup>, toxikologisches Screening<sup>29 31 32 35</sup>, Harnstoff, Calcium, Kreatinkinase und Prolaktin<sup>35</sup>, sowie eine Untersuchung des Urins<sup>35</sup>. Eine Untersuchung des Liquors sollte bei Verdacht auf eine infektiöse Meningoenzephalitis<sup>29 31 32</sup> oder eine Subarachnoidalblutung<sup>31</sup> erfolgen. Bei der Unterscheidung zwischen epileptischem und nicht-epileptischem Anfall spielt die Kreatinkinase eine wichtige Rolle. Eine Erhöhung der Kreatinkinase ist als dringender Hinweis auf einen epileptischen Anfall zu bewerten<sup>1</sup>. Prolaktin kann bei dieser Fragestellung ebenfalls hilfreich sein, da ein erhöhter Wert auf generalisierte tonisch-klonische oder komplex-partiale Anfälle hindeuten kann. Wegen der schwierigen Bewertung dieses Laborparameters sollte er allerdings nicht routinemäßig bestimmt werden<sup>1</sup>.

### **2.7.3 Elektroenzephalogramm (EEG)**

Das Elektroenzephalogramm (EEG) ist das diagnostische Instrument, da es als einziges Untersuchungsverfahren epileptische oder pathologische Aktivität von kortikalen Neuronen direkt nachweisen kann<sup>1</sup>. Bei allen Patienten sollte binnen 24 Stunden nach Ablauf des Anfalls ein EEG durchgeführt werden. So ist die Wahrscheinlichkeit epileptiforme Abnormalitäten, epilepsietypische Potentiale, aufzuzeichnen größer, als in einem EEG in den darauffolgenden Tagen. Es ist allerdings zu beachten, dass 24-48 Stunden nach einem Anfall vorübergehend eine Verlangsamung der Grundrhythmus auftreten kann<sup>35</sup>. Die Diagnosestellung erfolgt aber in erster Linie aufgrund der Klinik, also durch den Beleg von Anfällen. Durch das EEG alleine kann kein Epilepsiesyndrom diagnostiziert werden<sup>1</sup>.

Bei Patienten mit Anfallsstatus ist die Durchführung eines EEGs besonders bedeutsam. Es dient zum einen der Klassifikation des Anfallsstatus und der Suche nach einem epileptischen Fokus, zum anderen ist es oft die einzige Möglichkeit, einen nicht-convulsiven Anfallsstatus zu diagnostizieren<sup>37</sup>. Bei allen Patienten mit verändertem Bewusstsein sollte deshalb so

schnell wie möglich ein EEG durchgeführt werden. Bleibt der Patient allerdings auch nach Durchbrechen des Anfallsstatus weiterhin (für mehr als 20-30 Minuten<sup>29</sup>) bewusstseinsgetrübt, so sollte mittels EEG ein persistierender nicht-convulsiver Anfallsstatus ausgeschlossen werden<sup>31 37</sup>.

Im weiteren Verlauf kann ein EEG-Monitoring oder ein EEG mit Videoüberwachung notwendig sein<sup>24</sup>. Die Videoüberwachung hat sich in der Epilepsiediagnostik bewährt, da sie die Herdlokalisation mit und ohne Tiefenelektroden ermöglicht, sowie die Möglichkeit bietet, mehrere Anfälle miteinander zu vergleichen und so zwischen epileptischen und nicht-epileptischen Anfällen zu unterscheiden, und den Anfallstyp besser zuzuordnen. Ein EEG-Monitoring über Stunden bis Tage erhöht die Wahrscheinlichkeit einen Anfall aufzuzeichnen<sup>15</sup>. Bei Patienten mit persistierendem Anfallsstatus oder mit persistierendem Bewusstseinsverlust ist ein Monitoring mit dauerhafter EEG-Aufzeichnung (eventuell mit Videoaufzeichnung) sinnvoll<sup>29</sup>. Bei unklaren Epilepsiediagnosen oder in besonderen Fällen können spezielle EEGs, wie Schlaf- oder Schlafentzugs-EEGs sinnvoll sein<sup>1</sup>.

#### **2.7.4 Bildgebende Diagnostik**

Eine radiologische Untersuchung des Gehirns erfolgt im Verlauf bei fast jedem Patienten mit dem ersten epileptischen Anfall, um zugrundeliegende krankhafte Veränderungen aufzudecken<sup>1 24</sup>. Sie muss mit Kontrastmittel erfolgen, um zum Beispiel Angiome und Metastasen darstellen bzw. ausschließen zu können. Hier weist die Magnetresonanztomographie (MRT) eine weitaus höhere Sensitivität (71% bei MRT mit 1,5 mm Schichtdicke, 40% bei MRT mit 5 mm Schichtdicke) auf als die Computertomographie (CT) (22% Sensitivität)<sup>32</sup> und ist somit Methode der Wahl<sup>1 24</sup>. In Notfällen und wenn der Verdacht auf intrazerebraler Blutungen, Hirninfarkte, Ödeme und andere raumfordernder Prozesse besteht, ist eine CT sinnvoll<sup>1 35</sup>.

### **2.8 Therapie**

Direkt bei oder nach einem Anfall hat die Sicherung der Vitalfunktionen durch Überwachung und Unterstützung der Atmung und des Kreislaufs oberste Priorität<sup>24 29 36</sup>.

#### **2.8.1 Antikonvulsive Therapie bei Epilepsien**

Das Ziel einer antikonvulsiven Therapie ist das Erreichen von Anfallsfreiheit oder einer maximal möglichen Senkung der Anfallsfrequenz mit so geringen Nebenwirkungen wie möglich<sup>24 38</sup>. Eine normale Lebensführung, einschließlich der Erhaltung der beruflichen und sozialen Aktivitäten, ist oberstes Ziel<sup>24</sup>. Durch die Ersttherapie mit einem antikonvulsiven Medikament werden etwa die Hälfte der Erwachsenen anfallsfrei<sup>1 38 39</sup>, bei weiteren 20% der Patienten kann durch ein Umstellen der Monotherapie auf ein anderes Präparat Anfallsfreiheit erreicht werden<sup>1</sup>. Wenn die Monotherapie mit verschiedenen Präparaten nicht

erfolgreich ist, wird eine Zweifach- oder Mehrfachtherapie eingesetzt.<sup>1 39</sup> Trotzdem wird bei ca. 20% der Patienten das Therapieziel Anfallsfreiheit durch Pharmakotherapie nicht erreicht<sup>24 38</sup>.

Antikonvulsiva setzen die Schwelle des Gehirns für das Generieren von Anfällen herauf, ihr therapeutischer Ansatz ist also nicht kurativ<sup>1</sup>. Bei symptomatischen Anfällen sollte deswegen die Anfallsursache behandelt werden. Solch eine behandelbare Ursache, strukturell oder metabolisch, findet sich meistens aber nur bei sehr jungen Patienten oder bei Patienten, deren erster Anfall im Erwachsenenalter auftritt<sup>24</sup>.

Die Wahl des Präparates richtet sich nach der Art des Anfalls und individuell nach Wirkung, Toleranz verschiedener Nebenwirkungen, Verträglichkeit, Sicherheit und Komorbiditäten<sup>1 24</sup>.

Epilepsiechirurgie ist indiziert bei fokalen Epilepsien mit Pharmakoresistenz des Patienten, wenn zuvor eine optimale medikamentöse Therapie durchgeführt wurde<sup>1 24</sup>. Die meisten Resektionen (60%) werden im Temporallappen durchgeführt und sind in ihrer Wirksamkeit der alleinigen Pharmakotherapie überlegen<sup>1</sup>. Bei einer „mesial temporal lobe epilepsy“ erlangen so die meisten Patienten (90%) Anfallsfreiheit<sup>38</sup>.

### **2.8.2 Antikonvulsive Therapie bei Anfallsstatus und Anfallsserie**

Das Management des Anfallsstatus richtet sich nach der Art des Anfallsstatus. Ein generalisierter tonisch-klonischer Anfallsstatus stellt einen neurologischen Notfall dar und bedarf deswegen sofortiger, aggressiver Therapie, vor allem in Form von i.v. Pharmakotherapie<sup>14 28 31</sup>. Dagegen besteht bei einem fokalen Anfallsstatus oder Absencen-Status primär meist keine Lebensgefahr, sodass das Vorgehen bezüglich der Dringlichkeit und Aggressivität der Behandlung umstritten ist<sup>14 37</sup>. Ziel ist die Unterbrechung des Anfallsstatus zur Vermeidung von akuten (z.B. Verletzungen) oder chronischen Folgeschäden und zum Wiedererlangen der Handlungsgewalt. Nebenwirkungen der Therapie sind in diesen Fällen stärker zu berücksichtigen und gegenüber dem Nutzen abzuwägen<sup>14 37</sup>. Reversible Ursachen eines Anfallsstatus, wie Hypoglykämie oder Alkoholentzug, sollten so schnell wie möglich identifiziert und, wenn vorliegend, schnell behandelt werden<sup>29 36</sup>.

Mittel der ersten Wahl ist ein Benzodiazepin i.v.<sup>14 26 28 29 37 40</sup>. Sowohl Diazepam als auch Lorazepam haben einen schnellen Wirkungseintritt<sup>29</sup>. Die Wirkdauer, also der antikonvulsive Effekt, ist bei Lorazepam mit 12-24 Stunden<sup>29 37</sup> deutlich länger als bei Diazepam mit 15-30 Minuten<sup>29</sup>. Das Risiko eines erneuten epileptischen Anfalls oder Anfallsstatus ist somit geringer<sup>28</sup>. Zwischen Lorazepam und Diazepam, jeweils als einzelne oder zweifache Applikation, konnte im Bezug auf ihre Effektivität kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, mit Lorazepam konnten aber mehr Anfallsstatus durchbrochen

werden als mit Diazepam<sup>5</sup>. Insgesamt wird empfohlen, Lorazepam den anderen Benzodiazepinen vorzuziehen<sup>13 14 26 28 29 31 36</sup>. Über den Einsatz von Clonazepam gibt es hingegen kaum Literatur, da Clonazepam auf dem US-Markt nicht vertreten ist<sup>37</sup>. Clonazepam weist ebenfalls einen schnellen Wirkungseintritt auf, wird gut vertragen und hat eine mit Diazepam vergleichbar gute Effektivität<sup>41 42</sup>.

Für Deutschland wird aktuell der Einsatz von allen drei Wirkstoffen, Lorazepam, Diazepam und Clonazepam, empfohlen. Die Applikation des Benzodiazepins kann, falls nötig, je nach Dosierung einmal<sup>28</sup> bis mehrmals<sup>14</sup> wiederholt werden.

Wird der Anfallsstatus nicht oder nur kurzfristig durchbrochen folgt die zweite Stufe der Therapie, bei der nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (und anderen Autoren) Phenytoin i.v. empfohlen wird<sup>14 26 29 31</sup>.

Bei bestehenden Kontraindikationen für die Verwendung von Phenytoin oder als Alternative kann auch Phenobarbital oder neuerdings Valproat i.v. verwendet werden<sup>14 28 29</sup>.

Phenobarbital zeigt eine gleich gute Wirkung wie Phenytoin, weist aber im Vergleich zu Phenytoin schwerere Nebenwirkungen auf<sup>29</sup>. Valproat i.v. ist gut verträglich<sup>14</sup> und eignet sich besser als Phenytoin bei Patienten mit kardialen Grunderkrankungen und hämodynamischer Instabilität<sup>28</sup>. Im Rahmen einer Studie zeigte sich zwischen der i.v. Therapie mit Phenytoin und Valproat als Medikament der 1. Stufe bei Patienten mit Anfallsstatus oder Anfallsserie kein Unterschied in der Effektivität<sup>40</sup>. In einer anderen Studie erwies sich allerdings Valproat bei der Durchbrechung von konvulsiven Anfallsstatus als signifikant effektiver als Phenytoin, ebenfalls angewandt als Medikament der 1. Stufe<sup>43</sup>.

Ist der Anfallsstatus weiterhin nicht durchbrochen kann nun, nach der Gabe von Phenytoin, Phenobarbital, Valproat<sup>28 29</sup> oder LEV<sup>28</sup> verwendet werden.

Als letzte Stufe der Therapie wird, bei Fortbestehen des Anfallsstatus, eine Narkose mit Thiopental, Midazolam oder Propofol unter EEG-Monitoring<sup>14 28 29</sup> empfohlen<sup>14 26 31 36</sup>. Anstelle von Thiopental wird auch Phenobarbital neben Midazolam und Propofol genannt<sup>28 29</sup>.

Eine etwas andere Vorgehensweise wird in einer Arbeit der „European Federation of Neurological Societies“ (EFNS) empfohlen: Zur Initialen Therapie eines jeglichen Anfallsstatus soll intravenös Lorazepam oder Diazepam plus Phenytoin (aufgrund der kurzen Wirkdauer von Diazepam) eingesetzt werden. Bei ausbleibendem Erfolg kann eine zweite Dosis Lorazepam verabreicht werden. Besteht weiterhin ein Anfallsstatus werden die nächsten Therapieschritte in Abhängigkeit von der Art des Anfallsstatus getroffen. Bei einem generalisierten konvulsiven Anfallsstatus oder einem „subtle status“ erfolgt nun sofort die Therapie mit Propofol, Midazolam oder Barbituraten in anästhesierender Dosierung und

unter EEG-Kontrolle. Liegt ein komplex-fokaler Anfallsstatus vor sollten als nächster Schritt Valproat, LEV oder Phenobarbital verabreicht werden. Führt auch dies nicht zum Durchbrechen des Anfallsstatus folgt auch hier die Therapie mit Propofol, Midazolam oder Barbituraten<sup>36</sup>.

### 2.8.3 Levetiracetam

Levetiracetam (LEV, Keppra ®) ist ein Pyrrolidon-Derivat mit der chemischen Formel (S)-  $\alpha$ -Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid und zählt zu den neuen Antikonvulsiva. Seit September 2000 ist LEV als Medikament zugelassen und zur Monotherapie bei partiellen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab dem 16. Lebensjahr, sowie als Zusatzmedikation bei partiellen epileptischen Anfällen mit und ohne sekundärer Generalisierung bei Patienten ab dem 4. Lebensjahr, bei Myoklonien bei Patienten ab dem 12. Lebensjahr und bei primär generalisierten tonisch-klonischen epileptischen Anfällen bei Patienten ab dem 12. Lebensjahr indiziert und zugelassen<sup>44</sup>. Seit dem Jahr 2006 ist LEV in Deutschland auch als Infusionslösung zur intravenösen Anwendung verfügbar<sup>45</sup>.

In 3 multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien wurde die Effektivität von LEV p.o. als Zusatz- und Monotherapeutikum in refraktärer fokaler Epilepsie nachgewiesen<sup>46-48</sup>. Mit LEV als Zusatzmedikament konnte die Anfallsfrequenz im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant reduziert werden<sup>46 48</sup> ( Reduktion um mindestens 50% in 33-40%<sup>46</sup>). Es konnte aber kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit 1000mg/die und 2000mg/die LEV festgestellt werden<sup>48</sup>. Nach erfolgreicher Zusatztherapie zeigte sich LEV nach Absetzen des anderen Antikonvulsivums ebenfalls effektiv<sup>47</sup>.

Weitere Studien bestätigten die Wirksamkeit für partiale aber auch für primär generalisierte epileptische Anfälle als orales Mono- oder Zusatztherapeutikum<sup>49-51</sup>.

Die Ergebnisse kleinerer Studien (18-36 Patienten) wiesen auf die Effektivität von LEV i.v. bei therapierefraktären Anfallsstatus hin, wobei sowohl nur Patienten mit fokalen Anfallsstatus<sup>7</sup> als auch Patienten mit Anfallsstatus unterschiedlicher Semiologien<sup>8 10</sup> zugelassen wurden. Nach Gabe von LEV i.v., bei vorheriger Gabe einer oder mehrerer Antikonvulsiva, konnte der Anfallsstatus in 69%<sup>8</sup>, 71%<sup>10</sup> bzw. 89%<sup>7</sup> der Fälle durchbrochen werden.

LEV ist, sowohl in oraler<sup>46-49</sup> als auch in intravenöser<sup>7 52</sup> Applikation, ein gut verträgliches Medikament. Die absolute Inzidenz von Nebenwirkungen ist niedrig<sup>47 48</sup>. Unerwünschte Wirkungen am ZNS, wie Müdigkeit<sup>46-48 52</sup>, Asthenie<sup>47 48 52</sup>, Schwindel<sup>46 52</sup> und Cephalgien<sup>48 52</sup>, treten am häufigsten auf und sind meist mild bis moderat<sup>46 47 52</sup>. In jüngster Zeit werden vermehrt psychische Veränderungen beobachtet. Es gibt kontroverse Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen der Höhe der Tagesdosis und dem Auftreten von

Nebenwirkungen<sup>46 48 52</sup>. Pharmakokinetische Interaktionen zwischen LEV und anderen Antikonvulsiva sind unwahrscheinlich<sup>46 48 53</sup>.

### **2.8.3.1 Wirkmechanismus**

LEV unterscheidet sich in seiner Struktur und seinem Wirkmechanismus von klassischen Antikonvulsiva<sup>52 54 55</sup> und hat ein einzigartiges pharmakologisches Profil<sup>56</sup>. Im Tiermodell zeigte es keine Aktivität bei akuten Anfällen, wirkte dafür aber protektiv bei Tieren mit chronischer Epilepsie<sup>56</sup>. Elektrophysiologische Effekte ließen sich in normalem Hirngewebe und Neuronen nicht nachweisen<sup>56</sup>. Bei epileptiformer Aktivität im Hippocampus von Ratten wurde, im Gegensatz zu klassischen Antikonvulsiva, eine hemmende Wirkung von LEV auf die neuronale Hyperchronisation festgestellt. Diese Beobachtungen legen die Vermutung eines anderen, alternativen Wirkmechanismus von LEV nahe.

Klassische Antiepileptika wirken an Ionenkanälen oder postsynaptischen Rezeptoren, wo sie meistens zu einem der folgenden Mechanismen führen: GABAerge Bahnung<sup>55 57</sup>, Inhibition von Natrium-Kanälen<sup>55 56 58</sup> und/ oder Modulation von T-Typ-Calcium-Kanälen<sup>55 56 58 59</sup>. Für LEV konnten diese Mechanismen bislang nicht nachgewiesen werden<sup>57 58 60 61</sup>. In zahlreichen in vitro Experimenten wurden unterschiedliche Hypothesen zum Wirkmechanismus von LEV untersucht. Es konnte eine Reduktion des Calcium-Stroms über hochspannungsregulierte Calcium-Kanäle<sup>62</sup>, vor allem über den N-Typ-Calcium-Kanal<sup>61 63</sup> und zum Teil über den P/Q-Typ-Calcium-Kanal<sup>61</sup>, nachgewiesen werden. Eine Studie stellte fest, dass es keinen Effekt auf Glycerin-Rezeptor-vermittelte Ionenströme gibt<sup>59</sup>. Nach dreistündiger Einwirkzeit von LEV auf Hippocampuspräparate von Ratten zeigte sich ein direkter inhibitorischer Effekt auf die präsynaptische Transmitterfreisetzung, welcher nach kurzer Applikation des Medikamentes auf das Gewebe nicht festzustellen war<sup>64</sup>. Ein Abfall der Kainat- und AMPA-induzierten Ionenströme aufgrund von Modulation am AMPA-Rezeptor durch LEV konnte ebenfalls festgestellt werden<sup>65</sup>. Auch wurde ein Effekt auf die intrazelluläre Calciumkonzentration von Hippocampuszellen durch die Wirkung von LEV auf zwei wichtige Second-messenger-Systeme der Calcium-induzierten-Calcium-Freisetzung (IP3-Rezeptor und Ryanodin-Rezeptor) festgestellt. Die Calcium-Homöostase, welche in Zusammenhang mit Genese und Aktivität von epileptischen Anfällen gebracht wird, wird durch diese beiden Systeme mitgeregelt<sup>57</sup>. Ein molekularer Wirkmechanismus der antikonvulsiven Wirkung von LEV könnte sein Effekt auf ROMK1-Kanäle (Renal Outer Medulla K<sup>+</sup> Channel) sein. Die Hauptfunktion dieser Kalium-Kanäle besteht in der Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials. Seine Aktivierung wird von LEV verstärkt, was eine Wiederherstellung des Ruhemembranpotentials und so die Verhinderung der Ausbreitung von Anfällen nach sich ziehen könnte<sup>66</sup>.

In einer in vivo Studie an gesunden Probanden zeigte sich kein Anstieg der zerebralen GABA-Konzentration nach oraler Gabe von LEV<sup>67</sup>.

Als Bindungsstelle für LEV im Gehirn wurde das synaptische Vesikelprotein 2A (SV2A) identifiziert<sup>56</sup>. SV2 ist ein Membranprotein, das in synaptischen Vesikeln von Neuronen und endokrinen Zellen vorkommt<sup>68</sup>. SV2 gehört zu den Transportproteinen, es konnte bislang aber noch kein Substrat entdeckt werden<sup>56 69</sup>. SV2 scheint Calcium an der Präsynapse zu regulieren. Ein Fehlen von SV2 kann die Akkumulation von Calcium und damit einen abnormalen Anstieg der Transmitterfreisetzung zur Folge haben und so, über eine Destabilisierung neuronaler Schaltkreise (neuronal circuits), epileptische Anfälle induzieren<sup>70</sup>. In Säugern gibt es 3 Isoformen, SV2A, SV2B und SV2C, wovon SV2A die am häufigsten exprimierte Form darstellt und ubiquitär im ZNS und in endokrinen Zellen vorkommt<sup>56 68</sup>. An die anderen beiden Isoformen bindet LEV nicht<sup>56</sup>. Die molekulare Funktion von SV2A ist unbekannt<sup>56 68</sup>.

Versuche mit SV2A Knock-out-Mäusen zeigten, dass Mäuse, homozygot für die SV2A Mutation, sich bei Geburt nicht von den übrigen Mäusen (Heterozygote für SV2A und Wildtypen) unterschieden, aber vermindert wuchsen, mehrfach generalisierte epileptische Anfälle entwickelten und in der 3. Lebenswoche starben. Bei heterozygoten Mäusen traten 10mal mehr epileptische Anfälle auf als bei den Wildtypen. Weitere Untersuchungen der Gehirne der Mäuse zeigten, dass durch die Mutation des SV2A-Gens und somit durch das Fehlen des SV2A-Proteins weder ZNS-Anomalien noch Veränderungen der Morphologie der Synapsen auftraten, dafür aber im Hippocampus eine Aktionspotential-abhängige Ausschüttung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA vermindert auftrat. Diese Ergebnisse führten zu der Schlussfolgerung, dass SV2A ein essentielles Protein ist und sein Fehlen Defekte des neuroendokrinen Systems zur Folge hat. Die Mechanismen zur Entstehung und Ausbreitung von epileptischen Anfällen werden wahrscheinlich durch SV2A beeinflusst<sup>56</sup>.

Anhand der Erkenntnis, dass viele Proteine multiple Funktionen haben, sind auch bei dem SV2A-Protein mehrere Funktionen anzunehmen. Neben der Modulation der Vesikelfusion und Exozytose werden auch Wirkungen an der Präsynapse für möglich erachtet<sup>56</sup>.

Welchen Effekt die Bindung von LEV an SV2A nun hervorruft, ist schwer zu sagen<sup>55 56 71</sup>, da zum einen die genaue Funktion des SV2A nicht bekannt ist und LEV zum anderen so untypische pharmakologische Eigenschaften aufweist<sup>56</sup>. Der antiepileptische Effekt korreliert mit der Bindung von LEV an SV2A<sup>56 71</sup>. Es ist anzunehmen, dass LEV die Funktion oder Funktionen des SV2A moduliert, die Freisetzung von Transmittern an der Synapse verändert und so der antiepileptische Effekt entsteht. Dies erfolgt aber nur, wenn im Gewebe

pathophysiologische Bedingungen herrschen<sup>56</sup>. Im gesunden Gehirn gibt es keinen Hinweis auf diesen Mechanismus<sup>56</sup>. Eine Korrelation zwischen antikonvulsiver Potenz und Bindung an SV2A konnte in weiteren Tierversuchen in allen Epilepsie-Modellen, Nagetiere mit partialer und generalisierter Epilepsie, nachgewiesen werden. Ein breites Wirkspektrum von LEV über SV2A kann angenommen werden<sup>71</sup>. Eine andere Studie, in der Hippocampusgewebe von Ratten mit chronischer Epilepsie oder während eines epileptischen Anfalls sowie von Patienten mit Temporallappenepilepsie und Hippocampusklerose untersucht wurde, fand eine verminderte Expression von SV2A in den untersuchten Zellen. Diese Feststellung kann interessant sein im Hinblick auf die Effektivität von LEV, bedarf aber weiterer Untersuchungen<sup>68</sup>.

### **2.8.3.2 Pharmakokinetik**

Nach oraler Aufnahme von LEV erfolgt die Absorption rasch und eine Bioverfügbarkeit von fast 100% wird erreicht. Wenn zwei Dosen pro Tag verabreicht werden, stellt sich in der Regel nach zwei Tagen eine konstante Konzentration ein. Die Pharmakokinetik ist unabhängig von der Zeit und verläuft linear. Im Serum liegt LEV hauptsächlich in ungebundener Form vor, nur etwa 10% sind an Plasma-Proteine gebunden. Somit ist das Risiko für Interaktionen mit anderen Pharmaka, die auf veränderten Plasmaeweißbindungen beruhen, gering. Dass LEV nicht hepatisch, also nicht über Cytochrom P450, metabolisiert wird oder andere Enzyme hemmt oder induziert, ist ein anderer Grund für das geringe Interaktionsrisiko mit anderen Medikamenten. LEV wird hauptsächlich renal eliminiert, davon 66% unverändert und 24% in Form eines inaktiven Metaboliten. Bei Niereninsuffizienz sollte eine Dosisanpassung erfolgen. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von 7 Stunden eignet sich LEV für eine orale Therapie mit zweimaliger Einnahme pro Tag. Die therapeutische Breite ist sehr groß, was die Einnahme sehr sicher macht. Hinsichtlich seiner pharmakokinetischen Eigenschaften stellt LEV also ein nahezu ideales Antiepileptikum dar<sup>54 72</sup>.

Die intravenöse Formel erreicht die selbe Bioverfügbarkeit wie die orale Formel<sup>73</sup>.

### **3 Methodik und Patienten**

#### **3.1 Auswahl der Patienten**

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt sich um eine Beobachtungsstudie. Es wurden alle Patienten, die in dem Beobachtungszeitraum zwischen dem 1. April 2007 und 31. März 2008 im Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) wegen eines Anfallsstatus oder einer Anfallsserie behandelt wurden, erfasst.

Gegenüber dem klinischen Verlauf war ich geblindet.

Über die klinischen Kommunikationssysteme erfolgte das Screening der Patienten. Mit Hilfe der ICD-Codes konnten alle Patienten mit einem Anfallsstatus (ICD: G41) und die Patienten mit einem epileptischen Anfall (ICD: G40) identifiziert werden.

Im gesamten UKD wurden 1184 Fälle mit der ICD G40 und 53 Fälle mit der ICD G41 codiert.

Im ersten Schritt wurden alle Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht volljährig waren, ausgeschlossen. Das ergab 722 Fälle mit ICD G40 und 36 Fälle mit ICD G41.

Unter den Fällen mit ICD G40 wurden nur die Patienten, die von Beginn an oder im Verlauf des Aufenthaltes in der Neurologischen Klinik des UKDs behandelt wurden, ausgewählt. Es handelte sich um 173 Fälle.

Für diese Fallstudie mussten die verbliebenen Patienten, 173 Fälle mit ICD G40 und 36 Fälle mit ICD G41, folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Vorliegen eines Anfallsstatus (nach Definition der DGN)
- Vorliegen einer Anfallsserie (nach Definition)
- Stationäre Behandlung
- intravenöse Therapie mit LEV i.v. oder VPA i.v.

Dazu wurden die Arztbriefe und Krankenakten der Patienten ausgewertet.

25 Patienten, davon 15 Patienten mit Anfallsstatus und 10 Patienten mit Anfallsserie, erfüllten alle Kriterien und stellten die Gesamtgruppe für die vorliegende Untersuchung dar.

### **3.2 Unterteilung der Patienten**

Für die vorliegende Untersuchung wurden die 25 Patienten nach folgenden Kriterien unterteilt:

- Anfallsstatus versus Anfallsserie
- Therapie mit LEV i.v. versus Therapie mit VPA i.v.

So ergaben sich aus der Gesamtgruppe der Patienten die Untergruppen „Status“ mit 15 Patienten und „Serie“ mit 10 Patienten, sowie „LEV i.v.“ und „VPA i.v.“ mit jeweils 15 Patienten.

### **3.3 Untersuchungszeitraum**

Die vorliegende Untersuchung bezieht sich auf den Behandlungszeitraum von 14 Tagen, beginnend mit dem 1. Tag der Therapie im Universitätsklinikum Düsseldorf. Dazu zählte auch die eventuelle initiale Behandlung durch einen Notarzt, sofern sie am Tag der Aufnahme im UKD erfolgte.

Auch bei den Patienten, die zuvor in einem anderen Krankenhaus behandelt wurden, begann die Untersuchung ab der Behandlung im UKD.

Der Therapiebeginn entsprach in den meisten Fällen auch dem Beginn des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie. Bei 5 Patienten begann die Therapie erst später, nämlich am 2. Tag (Pat.-Nr.12, 15), 3.Tag (11, 18) oder am 4. Tag (23) nach Beginn des Statusstatus bzw. der Anfallsserie.

Bei Patienten, die vor dem 14. Tag entlassen wurden, wurde die Medikation entsprechend der angeordneten weiterführenden Medikation bzw. der zuletzt gegebenen Verabreichung gewertet.

### **3.4 Datenerhebung**

Anhand der Krankenakte wurden die Daten zu jedem Fall ermittelt. Neben Patientencharakteristika, wie Alter und Geschlecht, wurde die Vorgeschichte, die aktuelle Situation, unter der der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie auftrat, und der gesamte klinische Verlauf vom Beginn des Anfalls bis zur Entlassung beziehungsweise zur Verlegung (über den zweiwöchigen Beobachtungszeitraum hinaus) untersucht. Die Verweildauer auf den jeweiligen Stationen wurde tageweise erhoben. Es wurde zwischen Intensiv- und Normalstation sowie zwischen Stationen der Neurologischen Klinik und Stationen anderen Kliniken des UKD unterschieden. Bei Verlegungen von Patienten aus anderen Krankenhäusern wurde der Fall anhand der mit gesendeten Informationen

(Verlegungsberichte) rekonstruiert. Untersuchungs-, Labor-, EEG-, CT- und MRT-Befunde wurden, wenn vorhanden, ausgewertet und zur Klärung der Fragen nach relevanten Vorerkrankungen und aktuellen Auslösern, Anfallssemiologie und Entwicklung des Patienten im weiteren Verlauf herangezogen. Von jedem Patienten wurde zudem eine Übersicht über die pharmakologische Therapie erstellt, die für jeden Tag die Medikamente mit jeweiliger Tagesdosierung und die Gesamtanzahl der Medikamente angibt.

**Tabelle 1: Hauptdiagnose und Ätiologie der Epilepsie sowie Alter und Geschlecht der Patienten dieser Untersuchung**

| Patient | Alter | Geschlecht | Diagnose                                                                     | Ätiologie                                                                                         |
|---------|-------|------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | 30    | Männlich   | Serie von 2 Grand-Mal (GM)-Anfällen bei Residualepilepsie                    | Hydrocephalus internus, seit der Kindheit bestehend, mit Shunt                                    |
| 2       | 58    | Männlich   | Status epilepticus konvulsivus (GM) bei GM-Epilepsie                         | Z.n. Schädelhirntrauma (SHT) 1966, li frontotemporal; V.a. hypoxischen Hirnschaden nach CPR 07/07 |
| 3       | 37    | Weiblich   | Serie von GM-Anfällen bei komplex-fokaler Epilepsie                          | Z.n. operativer Resektion eines Astrozytom 10/05 re fronto-basal                                  |
| 4       | 29    | Weiblich   | Serie von komplex-fokalen Anfällen bei Temporallappenepilepsie               | Temporallappenepilepsie                                                                           |
| 5       | 88    | Männlich   | Serie generalisierter Anfälle                                                | Z.n. SHT 2004 mit Substanzdefekt                                                                  |
| 6       | 38    | Weiblich   | Status epilepticus                                                           | Intracerebrale Abszesse bei Toxoplasmose                                                          |
| 7       | 43    | Männlich   | Status epilepticus, komplex-fokal, bei Temporallappenepilepsie               | Temporallappenepilepsie, Z.n. Temporallappenresektion rechts 03/06                                |
| 8       | 55    | Männlich   | Serie von 2 GM-Anfällen, sekundär generalisiert                              | Z.n. malignem Mediainfarkt re und Entlastungskraniotomie re 06/07                                 |
| 9       | 44    | Weiblich   | Status epilepticus konvulsivus (GM) bei komplex-fokaler Epilepsie            | Z.n. ICB bei AV-Malformation mit Trepanation 01/06                                                |
| 10      | 85    | Weiblich   | Status epilepticus nonkonvulsivus                                            | chron. Subdurales Hämatom interhemisphärisch re frontal                                           |
| 11      | 56    | Männlich   | Status epilepticus, einfach-fokal                                            | temporale MR-Läsion                                                                               |
| 12      | 34    | Weiblich   | Serie von fokalen, sekundär generalisierten Anfällen bei bekannter Epilepsie | zerebrale Heterotypien                                                                            |
| 13      | 54    | Weiblich   | Serie von GM-Anfällen mit V.a. Status epilepticus bei bekannter Epilepsie    | Entzugssymptomatik bei Alkohol- u Cannabiskonsum                                                  |
| 14      | 64    | Weiblich   | Serie einfach-fokaler Anfälle, sekundär generalisiert                        | Reinsult im ACI-Stromgebiet nach Thrombendarterektomie ACI li                                     |
| 15      | 81    | Weiblich   | Serie einfach-fokaler Anfälle, sekundär generalisiert                        | Infarkte im Stammganglienblock bds. und hinterem Medialstromgebiet re                             |
| 16      | 33    | Weiblich   | Status epilepticus, sekundär generalisiert bei Residualepilepsie             | frühkindlicher Hirnschaden u Z.n. Meningitis 1996                                                 |
| 17      | 42    | Weiblich   | Status epilepticus, komplex-fokal                                            | Hypoxischer Hirnschaden bei Z.n. CPR                                                              |
| 18      | 84    | Weiblich   | Status epilepticus nonkonvulsivus, einfach-fokal                             | Z.n. Linkshemisphärischem Mediateilinfarkt 03/06                                                  |
| 19      | 91    | Weiblich   | Status epilepticus (GM) mit Todd'scher Hemiparese li bei bekannter Epilepsie | ausgeprägte cerebrale Mikroangiopathie                                                            |
| 20      | 44    | Weiblich   | Status epilepticus, komplex-fokal                                            | Posteriores reversibles Leukencephalopathie-Syndrom (PRES)                                        |
| 21      | 53    | Weiblich   | Status epilepticus konvulsivus                                               | Luftembolien bei Z.n. Klappenersatz                                                               |
| 22      | 85    | Männlich   | Status epilepticus, einfach-fokal                                            | Subdurales Hämatom re parietotemporal                                                             |
| 23      | 86    | Männlich   | Petit-mal Status (konvulsiver Status)                                        | Hypoxischer Hirnschaden bei Z.n. CPR                                                              |
| 24      | 75    | Weiblich   | Epilepsia partialis continua (fokal motorischer Status)                      | multiple ischämische Läsionen im Stammganglienblock li                                            |
| 25      | 58    | Männlich   | Serie von einfach-fokalen, sekundär generalisierenden epileptischen Anfällen | atypische ICB re parietal                                                                         |

### 3.5 Statistik

Sämtliche Daten wurden in Excel Tabellen, Excel 2007, Microsoft®, erfasst.

Für das Alter der Patienten wurde der Mittelwert und die Standardabweichung der Gesamt- und der Untergruppen berechnet und mit einem t-Test und der Effektstärke nach Cohen in den Untergruppen verglichen. Der Mittelwert und die Standardabweichung wurde ebenfalls für die Verweildauer der Patienten angegeben und Untergruppen zunächst mittels eines t-Tests verglichen. Wegen der kleinen Gruppengröße wurde zusätzlich die Effektstärke berechnet. Die absolute Anzahl sowie der prozentuale Anteil der Patienten einer Gruppe wurden für die übrigen Parameter (Geschlecht, Erstereignis, Status, Serie, Behandlung auf einer Intensiv- oder Normalstation) bestimmt.

Zur Untersuchung der pharmakologischen Therapie wurden sowohl die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten als auch Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler bestimmt. Die Umstellung der intravenösen auf eine orale Therapie wurde für LEV und VPA, sowie bei LEV zwischen Anfallsstatus und Anfallsserie mit t-Test und Effektstärke verglichen. Die mittlere Anzahl der Medikamente bei Patienten mit Anfallsstatus oder Anfallsserie wurde orientierend mit der Effektstärke verglichen.

Unterschiede auf einem Wahrscheinlichkeitsniveau von  $p < 0,05$  wurden als signifikant akzeptiert.

#### 3.5.1 Effektstärke d

Die Effektstärke d ist ein standardisiertes Maß für Mittelwertunterschiede und erlaubt so einen Vergleich von Unterschieden zwischen Gruppen. Sie ist definiert als:

$$d = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_B}{s}, \text{ bei } s = \sqrt{\frac{s_A^2 + s_B^2}{2}}$$

Zur Beurteilung der Effektstärke d gilt nach Cohen (1981):

d = 0,2: kleiner Effekt

d = 0,5: mittlerer Effekt

d = 0,8: großer Effekt

Die Effektstärke gibt also einen Anhalt, ob und in welchem Ausmaß ein Unterschied, oder allgemeiner, ein Effekt vorliegt<sup>74 75</sup>.

In dieser Untersuchung wurde die Effektstärke d berechnet, wenn Varianzanalysen aufgrund der kleinen und inhomogenen Gruppen nicht aussagekräftig oder möglich waren.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Klinik

#### 4.1.1 Klinische Daten der Patienten

Die klinischen Daten dieser 25 Patienten werden in Tabelle 2 in 4 Untergruppen eingeteilt:

**Tabelle 2: Anzahl und Anteil (bezogen auf Patientengruppe) der Patienten mit Merkmal x (Geschlecht, Erstereignis, Status, Serie, Station) der Gesamt- und Untergruppen; Mittelwerte der Merkmale  $\pm$  Standardabweichung**

|                                               | <b>Gesamt</b>      | <b>Status</b>                    | <b>Serie</b>                   | <b>LEV</b>                       | <b>VPA</b>                      |
|-----------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Patienten (n)                                 | 25                 | 15                               | 10                             | 15                               | 15                              |
| Alter (Jahre) ( $\pm$ SD)                     | 57,9<br>$\pm$ 20,8 | 61,1<br>$\pm$ 20,8 <sup>*2</sup> | 53<br>$\pm$ 20,8 <sup>*2</sup> | 53,1<br>$\pm$ 19,5 <sup>*3</sup> | 61<br>$\pm$ 21,2 <sup>*3</sup>  |
| > 60 Jahre (n)                                | 9<br>36%           | 6<br>40%                         | 3<br>30%                       | 4<br>27%                         | 6<br>40%                        |
| Männer (n)                                    | 9<br>36%           | 5<br>33%                         | 4<br>40%                       | 6<br>40%                         | 5<br>33%                        |
| Frauen (n)                                    | 16<br>64%          | 10<br>67%                        | 6<br>60%                       | 9<br>60%                         | 10<br>67%                       |
| Erstereignis (n)                              | 15<br>60%          | 10<br>66,7%                      | 5<br>50%                       | 7<br>46,7%                       | 9<br>60%                        |
| Status (n)                                    | 15<br>60%          | 15<br>100%                       | 0<br>0%                        | 6<br>40%                         | 13<br>86,7%                     |
| Serie (n)                                     | 10<br>40%          | 0<br>0%                          | 10<br>100%                     | 9<br>60%                         | 2<br>13,3%                      |
| Normalstation (n)                             | 21<br>84%          | 11<br>73,3%                      | 10<br>100%                     | 13<br>86,7%                      | 11<br>73,3%                     |
| Verweildauer<br>Normalstation(d)( $\pm$ SD)   | 10,2<br>$\pm$ 7,6  | 13,5<br>$\pm$ 9,2 <sup>*</sup>   | 6,6<br>$\pm$ 2,7 <sup>*</sup>  | 9,7<br>$\pm$ 9,3 <sup>*3</sup>   | 9,8<br>$\pm$ 4,3 <sup>*3</sup>  |
| Intensivstation (n)                           | 9<br>36%           | 6<br>40%                         | 3<br>30%                       | 5<br>33%                         | 6<br>40%                        |
| Verweildauer<br>Intensivstation(d)( $\pm$ SD) | 8,8<br>$\pm$ 9,1   | 12,2<br>$\pm$ 9,5 <sup>*1</sup>  | 2,2<br>$\pm$ 1,5 <sup>*1</sup> | 7,9<br>$\pm$ 8,0 <sup>*3</sup>   | 12,2<br>$\pm$ 9,5 <sup>*3</sup> |
| Verweildauer<br>insgesamt (d)( $\pm$ SD)      | 11,8<br>$\pm$ 8,3  | 14,8<br>$\pm$ 9,3 <sup>*</sup>   | 7,2<br>$\pm$ 2,7 <sup>*</sup>  | 11,1<br>$\pm$ 9,6 <sup>*3</sup>  | 12,1<br>$\pm$ 5,9 <sup>*3</sup> |

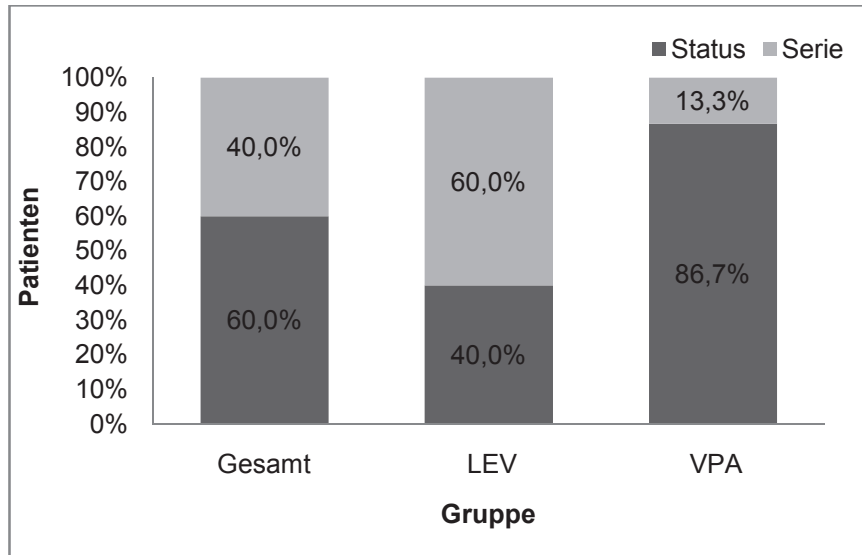
**Test der Stichproben Status und Serie: \* t-Test mit  $p < 0,05$ , Effektstärke  $d > 1$ ; <sup>\*1</sup>t-Test mit  $p > 0,05$ , Effektstärke  $d > 1$ ; <sup>\*2</sup> t-Test mit  $p > 0,05$  und Effektstärke  $d < 0,5$ ; Test der Stichproben LEV und VPA: <sup>\*3</sup>t-Test mit  $p > 0,05$  und Effektstärke  $d < 0,5$**

In Tabelle 2 kann man erkennen, dass die Patienten der Untergruppen „Serie“ und „LEV“ im Durchschnitt 5 Jahre jünger als der Gesamtdurchschnitt waren. In den Gruppen „Status“ und „VPA“ waren die Patienten im Durchschnitt 3 Jahre älter als alle Patienten im Durchschnitt.

Bezüglich des Geschlechts gab es keine nennenswerten Unterschiede in den verschiedenen Gruppen. In allen Gruppen lag der Anteil der Männer zwischen 33% („Status“, „VPA“) und 40% („Serie“, „LEV“) (insgesamt 36%).

Bei insgesamt 15 der 25 Patienten (60%) handelte es sich um das Erstereignis. Bei Patienten mit einem Status lag der Anteil der Erstereignisse bei 67%, bei Patienten mit einer Serie bei 50%.

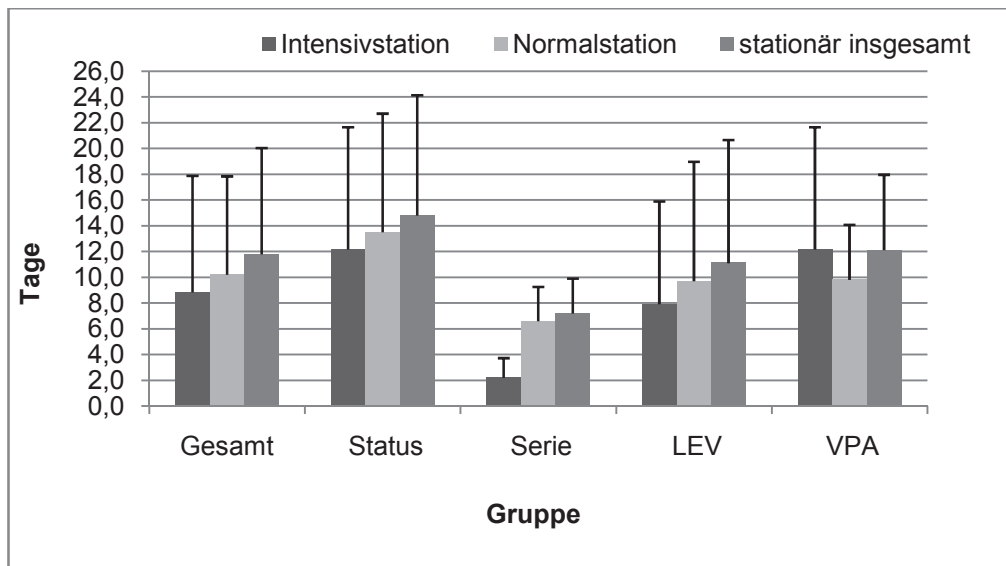
Die 15 Patienten, bei denen zum ersten Mal ein epileptischer Anfall auftrat, hatten häufiger einen Anfallsstatus (10 von 15 Patienten, 67%) als eine Anfallsreihe (5 von 15 Patienten, 33%). Der Anteil der Patienten mit einem Erstereignis, die mit LEV i.v. behandelt wurden, lag mit 47% unter dem Durchschnitt.



**Abbildung 1: Anteil der Patienten mit Anfallsstatus oder -serie in der Gesamtgruppe und bei Therapie mit LEV i.v. und VPA i.v.**

Es fiel auf, dass diejenigen Patienten, die mit VPA i.v. behandelt wurden, zu 87 % (13 von 15 Patienten) einen Anfallsstatus erlitten hatten, wohingegen nur 40 % der Patienten (6 von 15), die mit LEV i.v. behandelt wurden, einen Anfallsstatus erlitten hatten.

Tabelle 2 zeigt, dass der Anteil der Patienten, die auf der Intensiv- oder Normalstation lagen, innerhalb der Untergruppen nur zwischen 30-40% schwankte. Patienten mit einer Anfallsreihe waren am seltensten (3 von 30) intensivpflichtig und zudem die einzigen Patienten, die alle auf einer Normalstation gelegen haben. Im Durchschnitt wurden 21 der 25 Patienten (84%) auf einer Normalstation behandelt. Dagegen wurden 11 der 15 Patienten (73%) mit einem Anfallsstatus im Verlauf auf einer Normalstation und 6 der 15 Patienten (40%) auf einer Intensivstation behandelt. Auch bei der Therapie mit LEV i.v. im Vergleich zu VPA i.v. erkennt man hier Unterschiede: Patienten, die mit LEV i.v. behandelt wurden, lagen seltener auf einer Intensiv- und häufiger auf einer Normalstation als Patienten, die VPA i.v. bekamen.



**Abbildung 2: Mittlere Verweildauer der Patienten auf Stationen des UKDs in Tagen sowie Standardabweichung**

In Abbildung 2 erkennt man das Verhältnis der Verweildauer der jeweiligen Stationen zueinander und zwischen den einzelnen Gruppen. Insgesamt wurden die Patienten 11,8 Tage stationär, 10,2 Tage auf einer Normalstation und 8,8 Tage auf einer Intensivstation behandelt. Dieses Verhältnis (Verweildauer insgesamt > Verweildauer Normalstation > Verweildauer Intensivstation) stimmte nicht bei den Patienten, die mit VPA i.v. behandelt wurden: die mittlere Verweildauer insgesamt und auf einer Intensivstation war identisch (12 Tage). Zudem wiesen diese Patienten, zusammen mit Patienten mit Anfallsstatus, die längste Verweildauer auf einer Intensivstation auf. Im Vergleich zu Patienten, die mit LEV i.v. behandelt wurden, zeigte sich nur ein Unterschied in der mittleren Verweildauer auf einer Intensivstation mit einem Plus von 4 Tagen. Patienten, die einen Anfallsstatus erlitten, blieben durchschnittlich am längsten in stationärer Behandlung (14,8 Tage) und am längsten auf einer Normal- (13,5 Tage) und Intensivstation (12,2 Tage). Patienten mit einer Anfallsserie dagegen wurden unterdurchschnittlich kurz stationär behandelt Sie waren im Mittel 7,2 Tage in stationärer Behandlung und lagen nur 2,2 Tage auf einer Intensivstation. Die Verweildauer insgesamt ( $p = 0,02$ ;  $d = 1,11$ ) und auf der Normalstation ( $p = 0,03$ ;  $d = 1,02$ ) war bei Patienten mit Anfallsserie signifikant kürzer als bei Patienten mit Anfallsstatus. Der t-Test war für die Verweildauer auf der Intensivstation aufgrund zu kleiner Gruppengröße nicht aussagekräftig. Die hier berechnete Effektstärke  $d$  ( $d = 1,47$ ) zeigte, dass sich auch die Verweildauer auf der Intensivstation bei Patienten mit Anfallsserie deutlich von der bei Patienten mit Anfallsstatus unterscheidet: sie ist deutlich kürzer.

#### **4.1.1.1 Zusammenfassung**

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 58 Jahren  $\pm$  21.

16 der 25 der Patienten (64 %) waren Frauen, 9 Männer.

In 15 der 25 Fälle (60%) lag ein Anfallsstatus vor.

Bei Patienten, die mit VPA i.v. behandelt wurden, lag mehr als doppelt so häufig ein Status vor als bei Patienten, die mit LEV i.v. behandelt wurden.

Bei 15 Patienten (60 %) handelte es sich um das Erstereignis. Zwei Drittel dieser Patienten (66,7%) hatten einen Anfallsstatus.

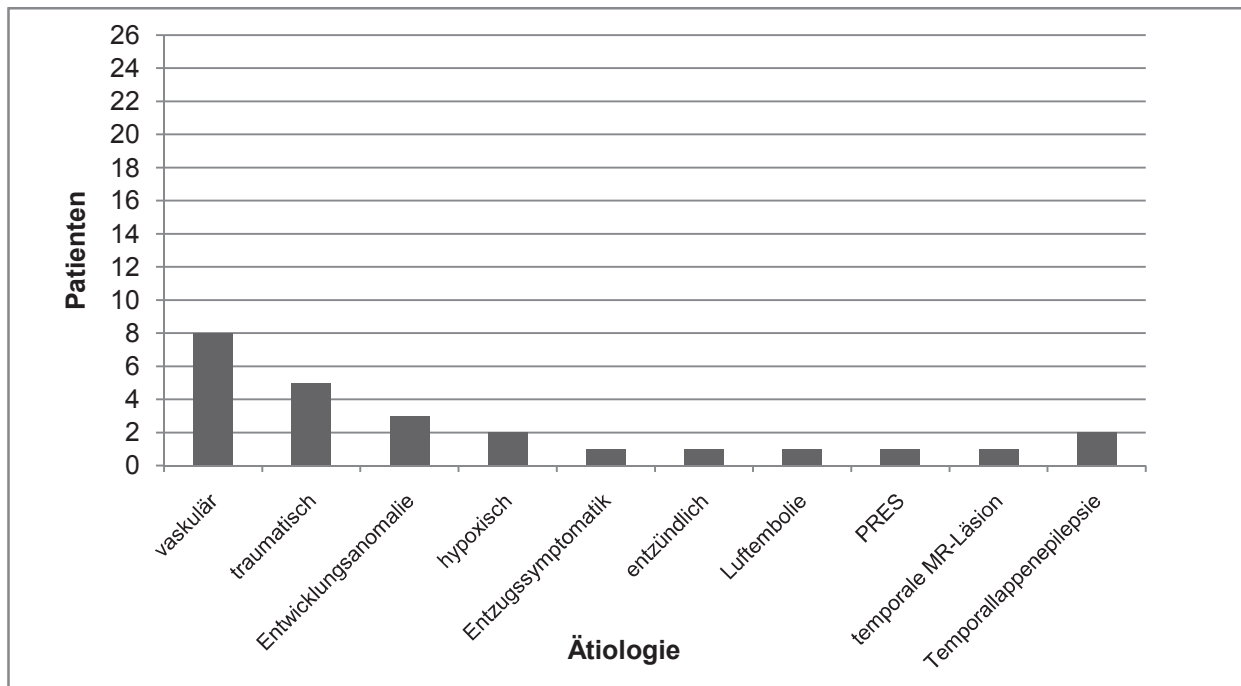
Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten betrug 11,8 Tage  $\pm$  8,3. 9 Patienten (36%) sind im Durchschnitt 8,8 Tage  $\pm$  9,1 auf einer Intensivstation, 21 Patienten im Durchschnitt 10,2 Tage  $\pm$  7,6 auf einer Normalstation behandelt worden.

Patienten mit einem Anfallsstatus wurden doppelt so lange behandelt, lagen doppelt so lang auf einer Normalstation und 6mal länger auf einer Intensivstation als Patienten mit einer Anfallsserie. Es scheint einen deutlichen Unterschied zwischen Patienten mit Anfallsstatus und Anfallsserie bezüglich der Verweildauer vorzuliegen ( $d > 1$ ).

## 4.1.2 Ätiologie und Semiologie

### 4.1.2.1 Ätiologie

Bei 23 der 25 Patienten handelte es sich um Anfälle mit symptomatischer Genese, bei 2 Patienten um eine Temporallappenepilepsie.

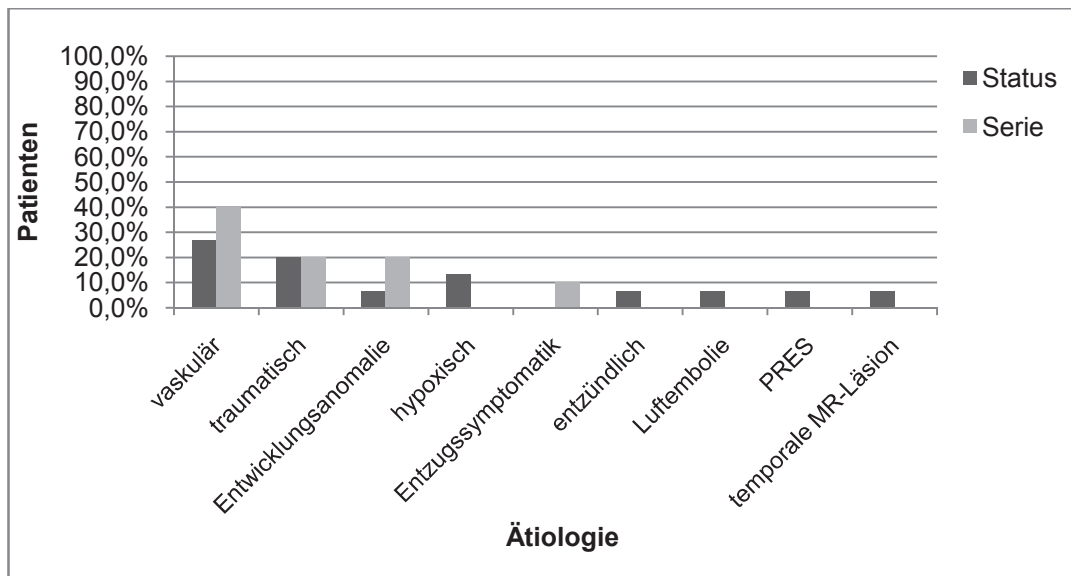


**Abbildung 3: Anzahl der Patienten pro Ätiologie**

Abbildung 3 stellt die verschiedenen Ätiologien und deren Vorkommen bei den Patienten dar. Die häufigste Ursache stellten vaskuläre Erkrankungen oder Ereignisse dar, die bei 8 Patienten vorlagen. Bei 4 dieser Patienten war zuvor ein Hirninfarkt und bei 2 Patienten eine intrazerebrale Blutung aufgetreten. Bei je einem dieser Patienten ließen sich Mikroangiopathien bzw. multiple ischämische Läsionen im Bereich der Stammganglien nachweisen.

Zu den traumatischen Ereignissen zählten das Schädelhirntrauma (2 Patienten), das Subduralhämatom (2 Patienten) und die Resektion eines Hirntumors (1 Patient). Bei 3 Patienten lag eine Entwicklungsanomalie in Form eines Hydrozephalus internus, zerebraler Heterotypien und eines frühkindlichen Hirnschadens vor. Ein hypoxisch bedingter Anfallsstatus trat in Folge eines hypoxischen Hirnschadens nach cardiopulmonaler Reanimation bei 2 Patienten (17, 23) auf.

Bei zwei Patienten lag eine bekannte Temporallappenepilepsie vor. Dabei trat bei einem Patienten ein Anfallsstatus auf, bei dem anderen Patienten eine Anfallsserie. Im ersten Fall bestand eine infekgetriggerte Auslösung, im anderen Fall rief eine Anästhesie die Anfallsprovokation hervor.



**Abbildung 4: Anteil der Patienten mit Anfallsstatus und Anfallsserie pro Ätiologie**

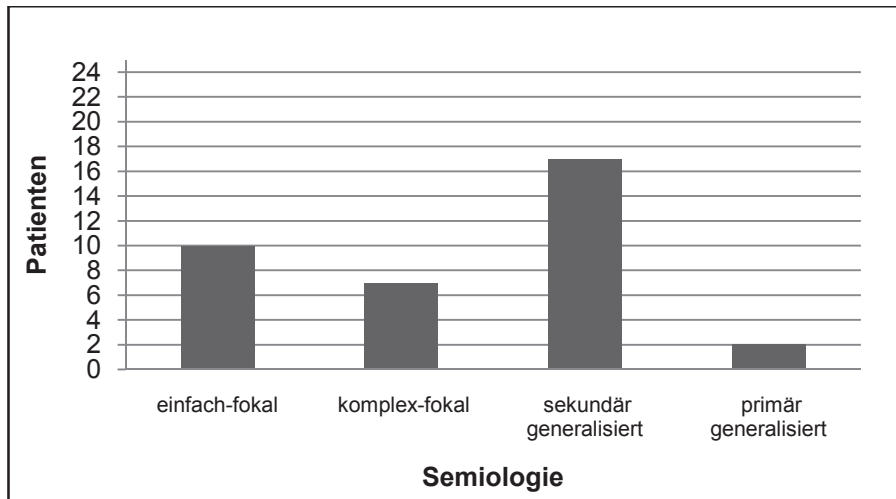
Die Ätiologie des Anfallsstatus im Vergleich zur Anfallsserie zeigt Abbildung 4. Man erkennt, dass vaskuläre und traumatische Ursachen und Entwicklungsanomalien sowohl zu Anfallsstatus als auch zu Anfallsserie führten. Diese Ursachen lagen in etwa in derselben Verteilung vor. Die übrigen symptomatischen Ursachen führten zu einem Anfallsstatus. Ein Alkohol- und Cannabisentzug führte zu einer Anfallsserie.

**Tabelle 3 Anzahl der Patienten pro Ätiologie**

| Ätiologie               | Patienten Gesamt | Patienten Status | Patienten Serie |
|-------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| vaskulär                | 8                | 4                | 4               |
| traumatisch             | 5                | 3                | 2               |
| Entwicklungsanomalie    | 3                | 1                | 2               |
| hypoxisch               | 2                | 2                | 0               |
| Entzugssymptomatik      | 1                | 0                | 1               |
| entzündlich             | 1                | 1                | 0               |
| Luftembolie             | 1                | 1                | 0               |
| PRES                    | 1                | 1                | 0               |
| temporale MR-Läsion     | 1                | 1                | 0               |
| Temporallappenepilepsie | 2                | 1                | 1               |

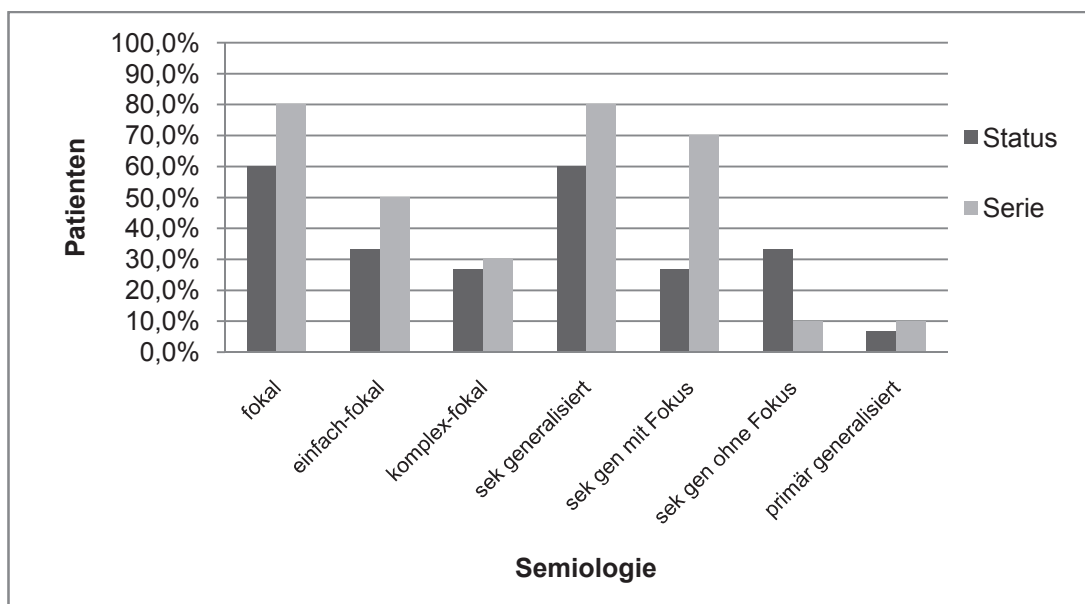
#### 4.1.2.2 Semiologie

Bei 19 Patienten traten Anfallsserien oder Anfallsstatus mit Generalisierung auf. Bei 6 dieser Patienten (5, 6, 10, 16, 19, 21) kam es so rasch zu einer Generalisierung, dass kein Anfallsfokus identifiziert werden konnte. In 11 Fällen waren diese Anfallsstatus bzw. -serien fokal eingeleitet, wobei es sich um 7 einfach-fokale und 4 komplex-fokale Anfälle handelte. Insgesamt konnten 17 fokale Anfälle, 10 einfach-fokale und 7 komplex-fokale, beobachtet werden, von denen 6 nicht generalisierten. Bei 2 Patienten kam es zu einer primär generalisierten Anfallsserie bzw. zu einem primär generalisierten Anfallsstatus (13, 23).



**Abbildung 5: Anzahl der Patienten pro Semiologie**

Abbildung 6 zeigt die Verteilung der Anfallssemiologie bei Anfallsstatus bzw. -serie. Man erkennt, dass es häufiger zu Serien fokaler Anfälle als zu fokalen Anfallsstatus kam. Zudem generalisierten 80% der Anfallsserien sekundär (8 von 10 Serien), wohingegen nur 60% der Anfallsstatus eine sekundäre Generalisierung aufwiesen (9 von 15 Status). Bei einer Anfallsserie und einem Anfallsstatus lagen primär generalisierte Anfälle vor. Die Tatsache, dass in Abbildung 6 sowohl wenige fokale als auch sekundär generalisierte Anfallsstatus aufgezeigt sind, liegt daran, dass bei 5 der 9 Patienten mit einem sekundär generalisierten Anfallsstatus keine fokale Anfallssemiologie erfasst worden war. Im Gegensatz dazu kam es nur bei einer Anfallsserie zu einer sekundären Generalisierung, ohne dass ein vermeintlicher Fokus identifiziert werden konnte.



**Abbildung 6: Anteil der Patienten pro Semiologie bei Anfallsstatus und -serie; sek.= sekundär, gen.= generalisiert**

#### **4.1.2.3 Zusammenfassung**

Die häufigsten Ursachen eines Anfallsstatus oder einer Anfallsserie waren:

1. Vaskulär
2. Traumatisch
3. Hirn-Entwicklungsanomalie

Diese 3 Ursachen und die Temporallappenepilepsie führten sowohl zum Anfallsstatus als auch zur Anfallsserie.

Eine fokale Anfallssemiologie trat bei 17 der 25 Patienten auf, davon waren 59% einfach-fokale Anfälle.

Bei 17 der 25 Patienten kam es zur sekundären Generalisierung.

Eine fokale Anfallssemiologie kam bei Anfallsserien häufiger (80%) vor als bei Anfallsstatus (60%). Fast alle Serien fokaler Anfälle generalisierten sekundär (88%). Nur 44% der fokalen Anfälle bei Anfallsstatus generalisierten sekundär.

Eine sekundäre Generalisierung ohne identifizierten Fokus lag häufiger bei einem Anfallsstatus (33%) als bei einer Anfallsserie (10%) vor.

## 4.2 Pharmakologische Therapie bei Anfallsstatus oder Anfallsserie

Zunächst wurde bei allen Patienten die Anzahl der Medikamente pro Tag untersucht. Danach wurden die Patienten, nach dem Kriterium der intravenösen Gabe von LEV oder VPA, in zwei Gruppen aufgeteilt. 10 Patienten bekamen entweder LEV oder VPA i.v., 5 Patienten (2, 7, 9, 10, 12) bekamen beide Medikamente i.v., sodass in beiden Gruppen 15 Patienten waren.

### 4.2.1 Anzahl der Medikamente pro Tag

Folgende Fragen waren von Interesse:

- Wie viele Medikamente bekamen die Patienten im Durchschnitt pro Tag?
- Änderte sich die pharmakologische Therapie hinsichtlich der Anzahl der Medikamente pro Tag?
- Gab es Unterschiede in der medikamentösen Therapie zwischen Patienten mit einem Anfallsstatus und einer Anfallsserie?
- Gab es Unterschiede in der medikamentösen Therapie zwischen Patienten mit LEV und VPA?

Es wurde die Anzahl der Medikamente pro Tag pro Patient erfasst und dessen Mittelwert in Abbildung 7 dargestellt:

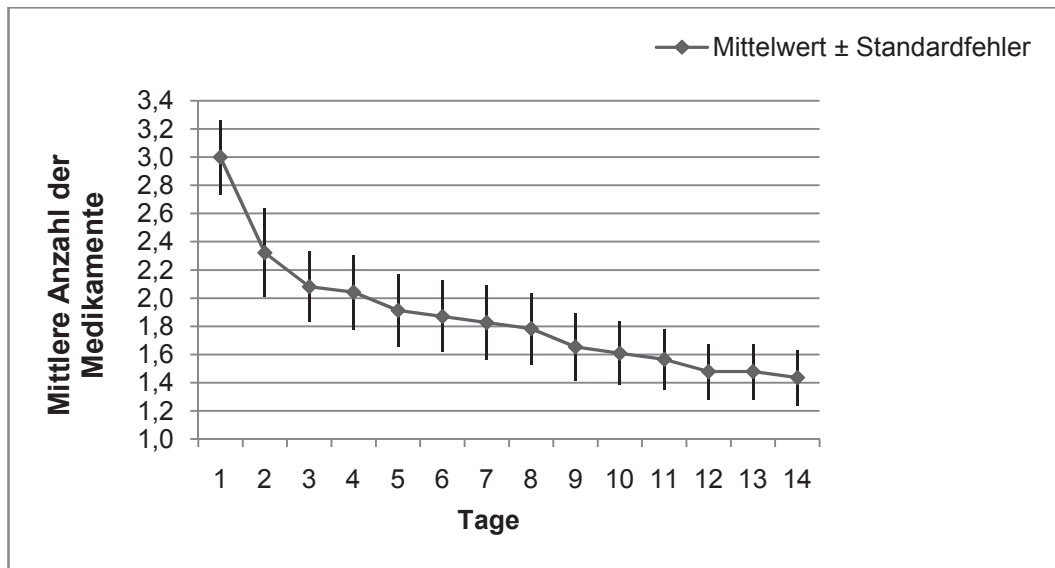


Abbildung 7: Anzahl der Medikamente pro Tag pro Patient sowie Standardfehler(SEM)

Man kann erkennen, dass zu Beginn der Therapie die Patienten im Durchschnitt 3 Medikamente erhielten. Am 2. Tag sank die Anzahl der Medikamente schon auf durchschnittliche 2,3 ab. Im weiteren Verlauf der Therapie nahm die Anzahl der

Medikamente pro Patient und Tag immer weiter ab, bis am 14. Tag das Minimum von im Mittel 1,4 Medikamenten erreicht war.

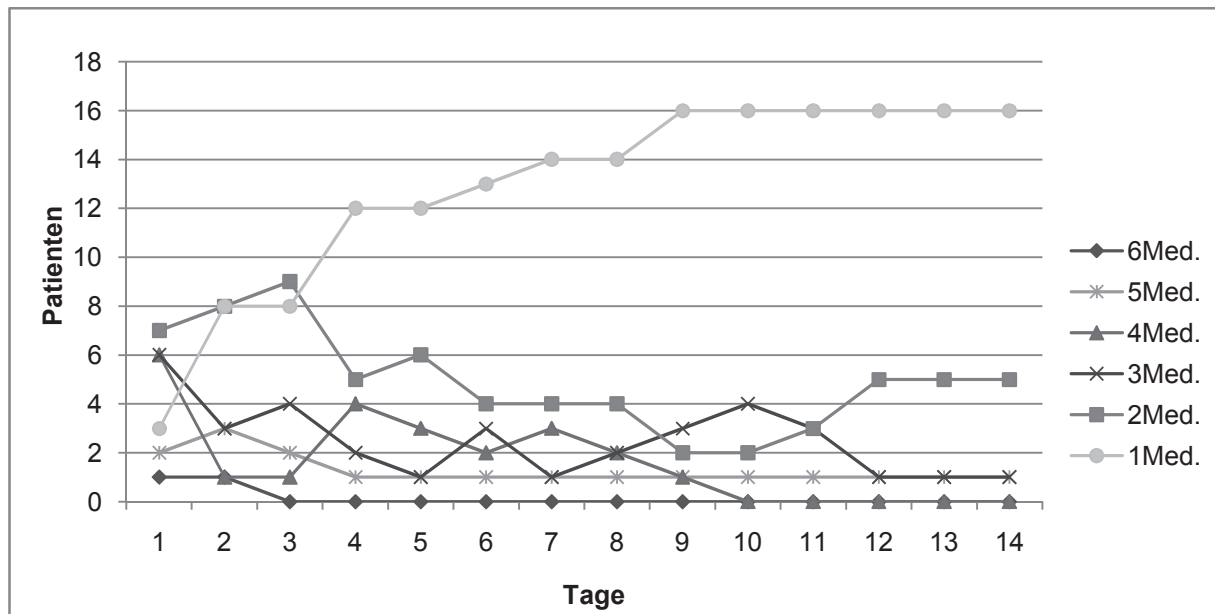


Abbildung 8: Anzahl der Patienten mit x Medikamenten pro Tag; Med.= Medikamente

Als nächstes wurde die Anzahl der Patienten mit einer bestimmten Menge von Medikamenten pro Tag betrachtet. Maximal erhielten die Patienten eine 6-fach-Pharmakotherapie, mindestens eine Monotherapie.

Tabelle 4: Anzahl und Anteil der Medikamente am 1. Tag

| Medikation Tag 1 | Patienten (n) | Patienten (%) |
|------------------|---------------|---------------|
| 2 Medikamente    | 7             | 28,00%        |
| 4 Medikamente    | 6             | 24,00%        |
| 3 Medikamente    | 6             | 24,00%        |
| 1 Medikament     | 3             | 12,00%        |
| 5 Medikamente    | 2             | 8,00%         |
| 6 Medikamente    | 1             | 4,00%         |

; Med.= Medikamente

Als nächstes wurde die Anzahl der Patienten mit einer bestimmten Menge von Medikamenten pro Tag betrachtet. Maximal erhielten die Patienten eine 6-fach-Pharmakotherapie, mindestens eine Monotherapie.

Tabelle 4 zeigt die Häufigkeiten der Therapieformen an Tag 1 der Therapie. 7 der Patienten (28%) erhielten eine 2-fach-Kombination, je 6 der Patienten (24%) erhielten eine 4-fach- oder 3-fach-Kombination und 3 (12%) eine Monotherapie. Lediglich 2 Patienten (9,16) bekamen eine Kombination aus 5 Medikamenten, zwei Patient (4,7) eine Kombination aus 6 Medikamenten.

Man erkennt, dass ab dem 4. Tag die Monotherapie die häufigste Form darstellte und alle anderen Therapieformen in ihrer Häufigkeit abnahmen. Am 2. und 3. Tag erhielten bereits 8 Patienten (32%) eine Monotherapie, am 4. Tag mit 12 Patienten 50% eine Monotherapie.

Bis zum 9. Tag stieg die Anzahl der Patienten mit einem Medikament auf das Maximum von 16 Patienten an. Es wurden also zum Ende des 14-tägigen Therapiezeitraums 69,6% der Patienten mit einem einzigen Pharmakon behandelt.

Die zweithäufigste Therapieform stellte die Behandlung mit 2 Medikamenten dar. In den ersten 3 Tagen erhielten die meisten Patienten eine 2-fach-Kombination: 7 Patienten (28%) am 1. Tag, 8 Patienten (32%) am 2. und 9 Patienten (36%) am 3. Tag. Die Anzahl der Patienten mit 2 Medikamenten fiel danach bis zum 10. Tag auf 2 Patienten ab, stieg zum Ende der 14-tägigen Therapiephase auf 5 Patienten (22%) an.

Lediglich einen Tag lang erhielten zwei Patienten eine Therapie aus 6 Medikamenten. Am nächsten Tag wurde diese in eine 5-fach-Kombination überführt und bei einem Patienten (7) für den gesamten Zeitraum fortgesetzt. Bei dem anderen Patienten (4) konnte nach einem weiteren Tag die Anzahl der Medikamente auf 3 und letztendlich auf 1 Medikament reduziert werden.

Die Therapie aus 3 Medikamenten erhielten während der ersten 14 Tage zwischen 3 und 1 Patienten. Eine 4-fach-Medikation bekamen, außer am 1. Tag, zwischen 4 und 1 Patienten, ab dem 10. Tag erhielt kein Patient mehr eine Kombination aus 4 Medikamenten.

#### **4.2.1.1 Anzahl der Medikamente bei Anfallsstatus und -serie**

Am 1. Tag der Therapie bekamen die meisten Patienten (4 Patienten) mit einem Anfallsstatus eine Therapie aus 2 Medikamenten. Die Unterschiede in der Anzahl der Medikamente waren gering. Je 3 Patienten (20%) erhielten 1 oder 3 Medikamente, 2 Patienten (13,3%) 4 oder 5 Medikamente, 1 Patient (6,7%) eine 6-fach-Kombination.

**Tabelle 5: Anteil der Medikamente am 1. Tag bei Anfallsstatus und -serie**

| <b>Status<br/>Medikation Tag 1</b> | <b>Patienten (n)</b> | <b>Patienten (%)</b> | <b>Serie<br/>Medikation Tag 1</b> | <b>Patienten (n)</b> | <b>Patienten (%)</b> |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------------|
| 2 Medikamente                      | 4                    | 26,7%                | 4 Medikamente                     | 4                    | 40%                  |
| 1 Medikamente                      | 3                    | 20,0%                | 3 Medikamente                     | 3                    | 30%                  |
| 3 Medikamente                      | 3                    | 20,0%                | 2 Medikamente                     | 3                    | 30%                  |
| 4 Medikamente                      | 2                    | 13,3%                |                                   |                      |                      |
| 5 Medikamente                      | 2                    | 13,3%                |                                   |                      |                      |
| 6 Medikamente                      | 1                    | 6,7%                 |                                   |                      |                      |

Ab dem 4. Tag wurden dann bereits 50% der Patienten mit einer Monotherapie behandelt. Im weiteren Verlauf stieg der Anteil der Patienten mit einer Monotherapie weiter bis zu einem Maximum von 77% am 14. Tag der Therapie an. Mit der steigenden Anzahl der Patienten mit

Monotherapie fiel vor allem der Anteil der Patienten mit 2-fach-Therapie, welche auch am 2. und 3. Tag die meisten Patienten bekamen (6 bzw. 5 Patienten). Therapieformen mit 3-5 Medikamenten waren über den Zeitraum vom 1. bis zum 11. Tag mit einem Anteil von bis zu 27% vertreten. Gegen Ende des Therapiezeitraums erhielt kein Patient mehr eine 3- oder 4-fach-Therapie.

Ein Patient (19) erhielt am 2. und 3. Tag keine Medikamente. Zuvor war der Anfallsstatus mit VPA durchbrochen worden. Bei einem hohen Valproinsäurespiegel im Serum wurde die Therapie mit VPA erst am 4. Tag fortgesetzt.

4 Patienten mit einer Anfallsserie wurden am 1. Tag mit einer pharmakologischen 4-fach-Kombination behandelt. Jeweils 3 Patienten erhielten 2 bzw. 3 Medikamente. Abbildung 10 zeigt, dass bei Patienten mit einer Anfallsserie ab dem 2. Tag die Monotherapie dominierte: 50% der Patienten (5 Patienten) erhielten bereits am 2. Tag, im weiteren Verlauf maximal 7 Patienten (70%) eine Monotherapie. Ab dem 4. Tag war die 2-fach-Kombination mit bis zu 40% (4 Patienten) und im weiteren Verlauf 20% (2 Patienten) die zweithäufigste Therapieform. Ab dem 4. Tag erhielten fast alle Patienten 1 oder 2 Medikamente. Lediglich ein Patient (12) erhielt bis zum 7. Tag 4, ab dann 3 Medikamente. Patient (4) benötigte am 2. Tag eine 6-fach- und am 3. Tag eine 5-fach-Kombination. Am 4. Tag erhielt er 3, danach 2 Medikamente und ab dem 8. Tag nur noch 1 Medikament.

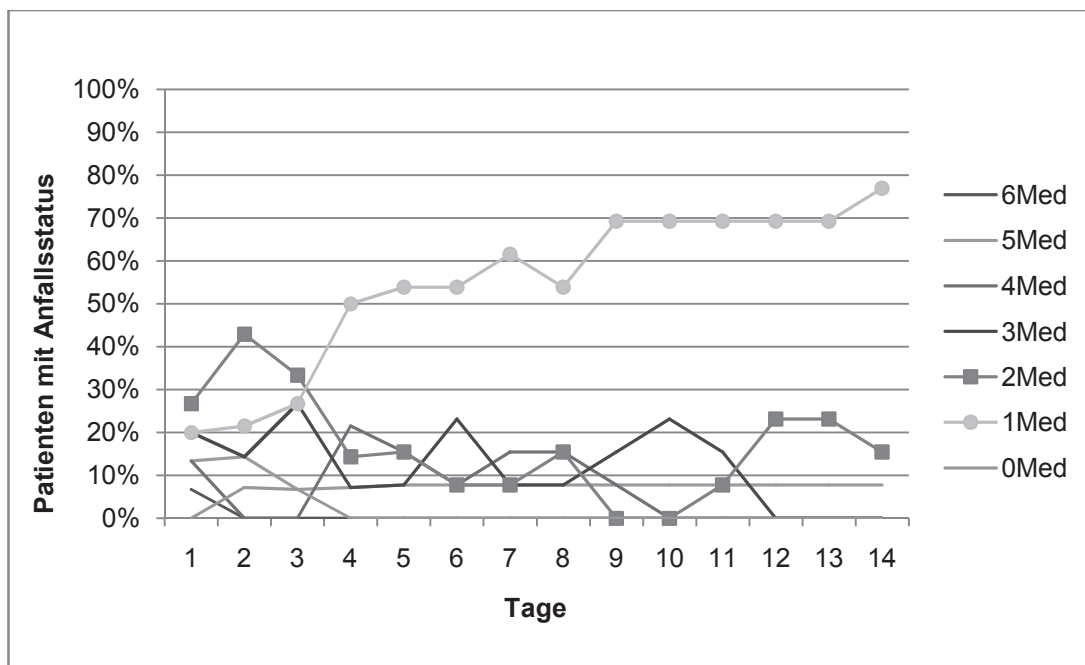


Abbildung 9: Anteil der Medikamente bei Anfallsstatus

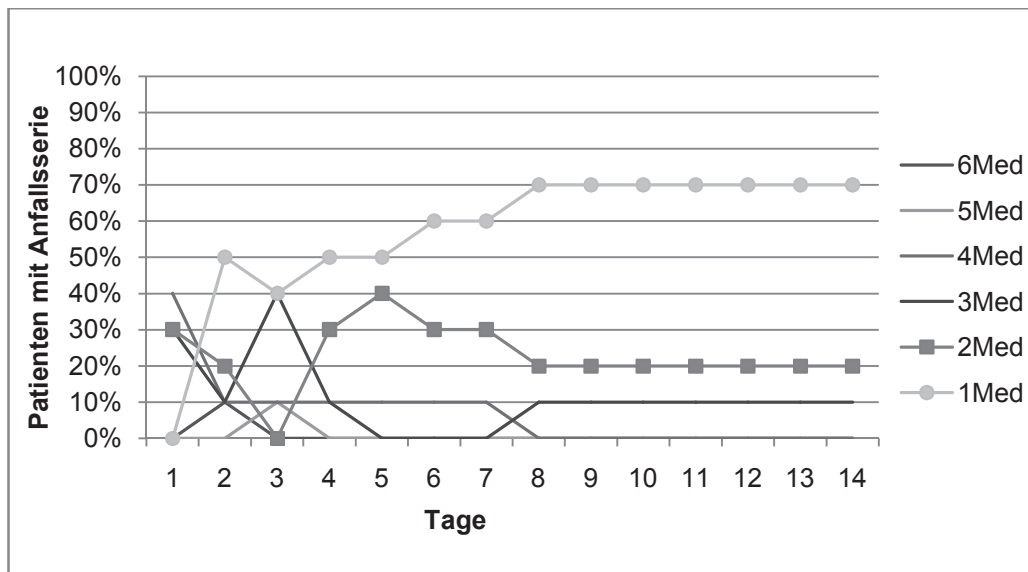


Abbildung 10: Anteil der Medikamente bei Anfallsserie

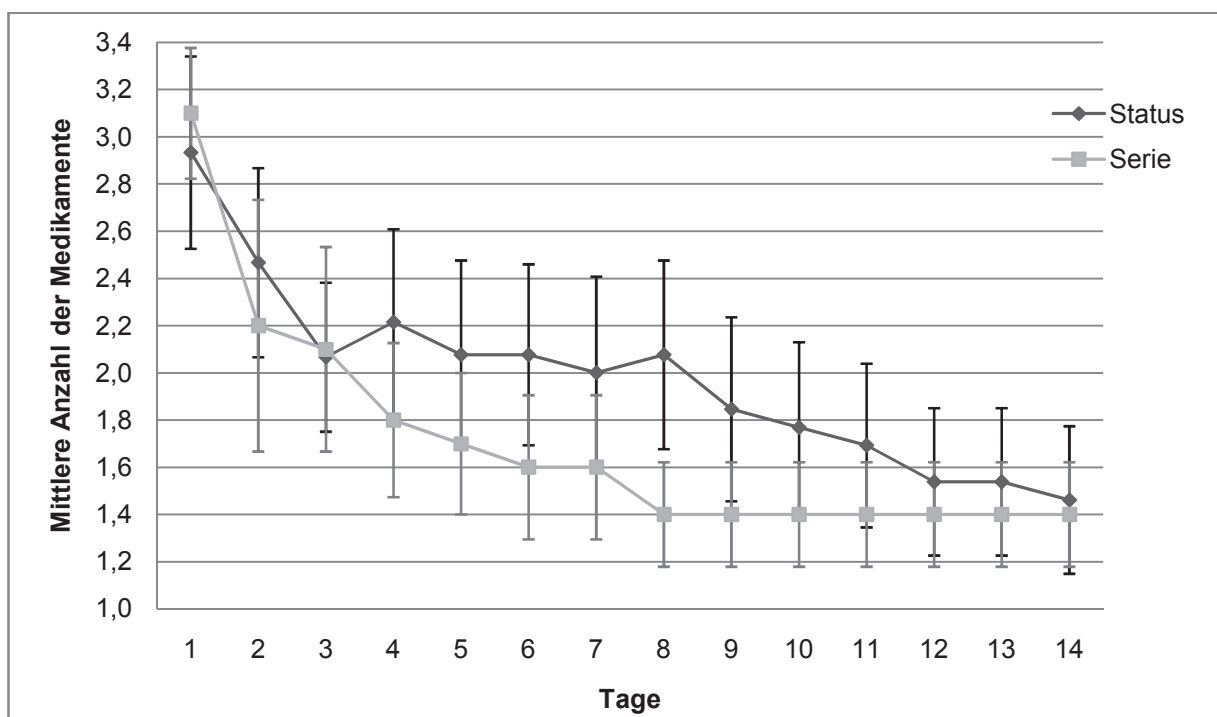


Abbildung 11: mittlere Anzahl der Medikamente bei Anfallsstatus und -serie  $\pm$  SEM; Effektstärke (Tag 1-14)  $d < 0,4$ , Ausnahme: Effektstärke (Tag 8)  $d = 0,62$ ; Effektstärke (Tag 6)  $d = 0,42$

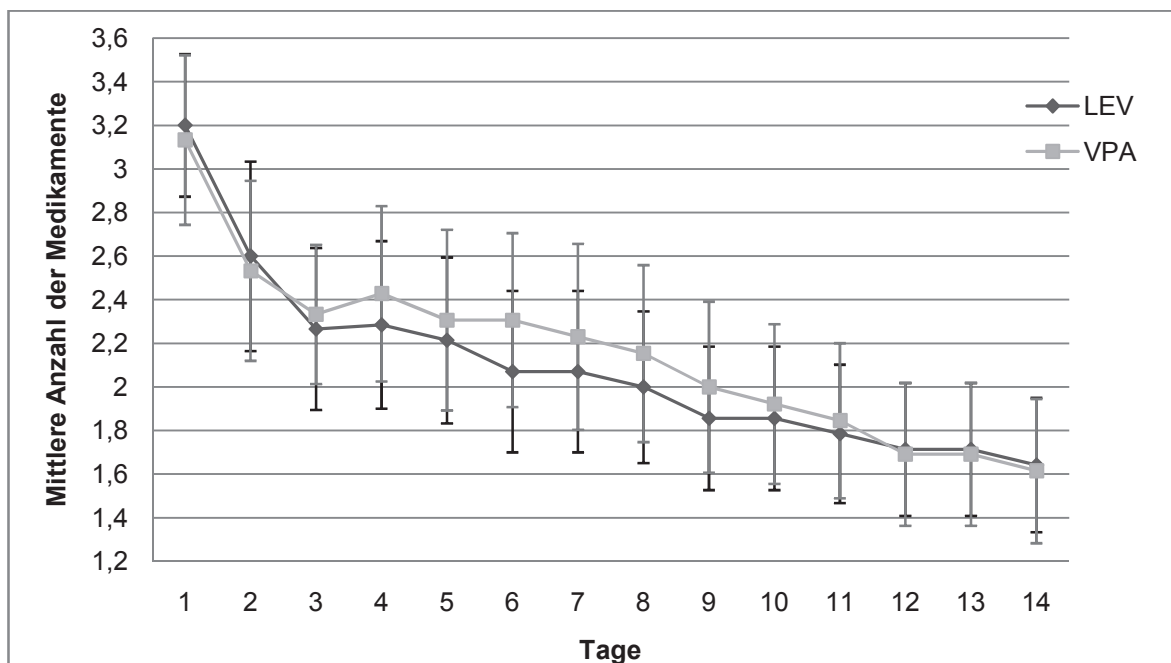
Der in Abbildung 11 angedeutete Unterschied in der Anzahl der Medikamente pro Tag wurde mit der Effektstärke getestet. Es ist anzunehmen, dass in der Anzahl der Medikamente pro Tag bei Patienten mit Anfallsstatus oder Anfallsserie kein nennenswerter Unterschied bestand ( $d < 0,5$ ). An Tag 8 kann man von einem mittleren Effekt sprechen ( $d = 0,62$ ), der einen Unterschied andeutet.

#### 4.2.1.2 Anzahl der Medikamente bei LEV oder VPA

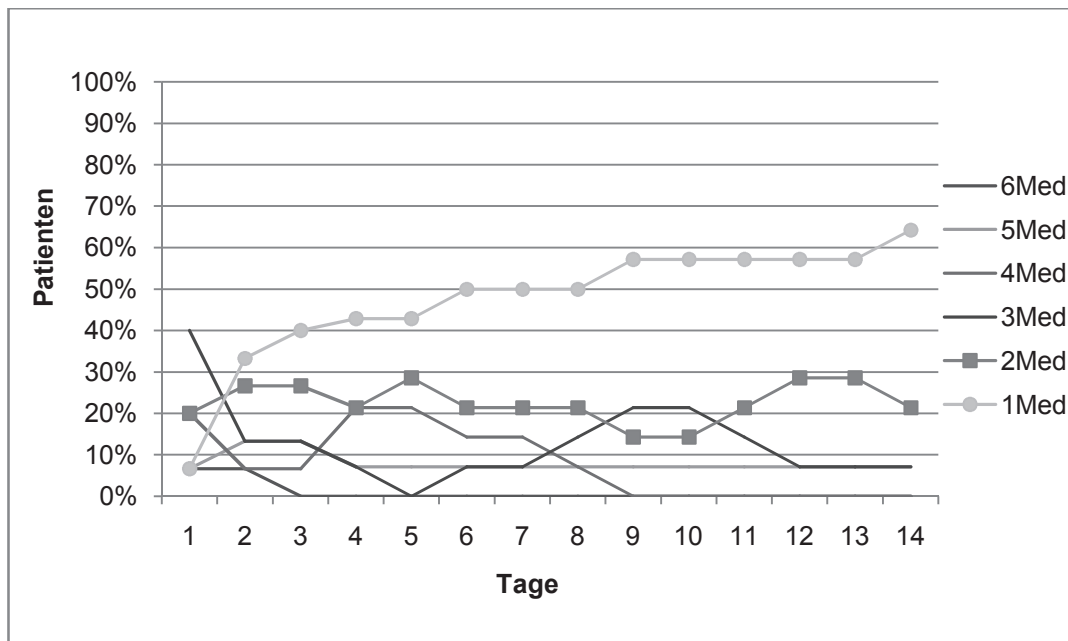
Abbildung 12 zeigt, dass die mittlere Anzahl der Medikamente bei LEV und VPA über den Zeitraum von 14 Tagen nahezu identisch war. Zwischen dem 4. und 9. Therapietag lag die mittlere Anzahl der Medikamente bei Patienten mit VPA um 0,2 Medikamente höher. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,33-0,43$ ;  $d < 0,2$ ).

**Tabelle 6: Anteil der Medikamente am 1. Tag bei Patienten mit LEV oder VPA**

| LEV<br>Medikation Tag 1 | Patienten (n) | Patienten (%) | VPA<br>Medikation Tag 1 | Patienten (n) | Patienten (%) |
|-------------------------|---------------|---------------|-------------------------|---------------|---------------|
| 3Medikamente            | 6             | 40%           | 2Medikamente            | 4             | 27%           |
| 4Medikamente            | 3             | 20%           | 4Medikamente            | 3             | 20%           |
| 2Medikamente            | 3             | 20%           | 3Medikamente            | 3             | 20%           |
| 6Medikamente            | 1             | 7%            | 5Medikamente            | 2             | 13%           |
| 5Medikamente            | 1             | 7%            | 1Medikamente            | 2             | 13%           |
| 1Medikamente            | 1             | 7%            | 6Medikamente            | 1             | 7%            |

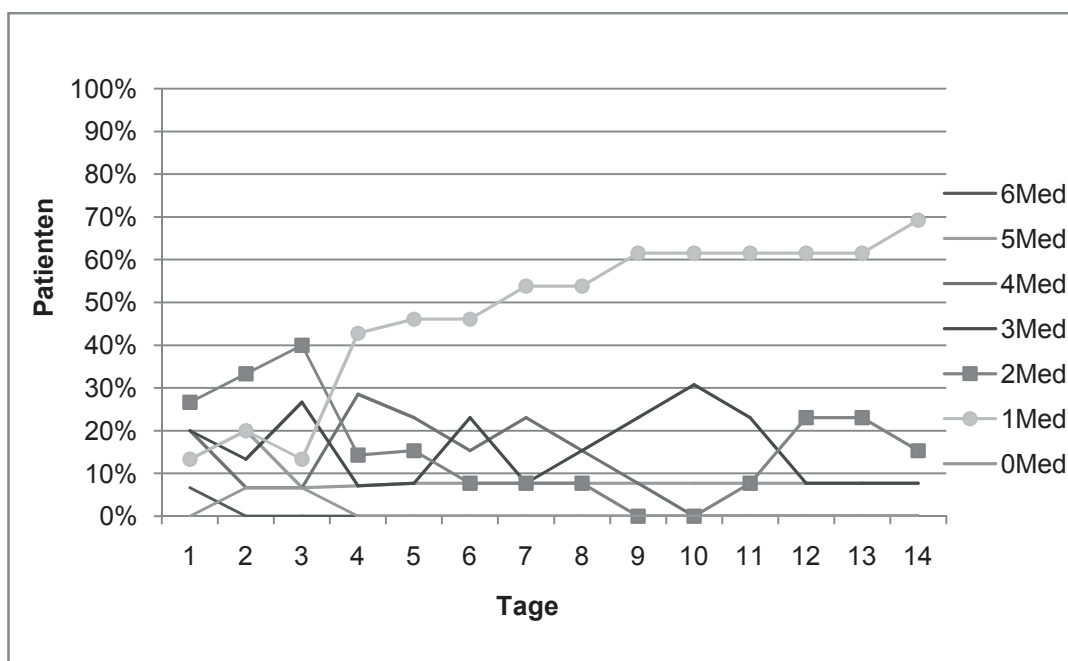


**Abbildung 12: mittlere Anzahl der Medikamente bei LEV und VPA  $\pm$  SEM; t-Test:  $p > 0,33$ ; Effektstärke  $d < 0,2$**



**Abbildung 13: Anteil der Medikamente bei LEV**

Abbildung 13 und Abbildung 14 zeigen den Verlauf der Anteile der Medikamente über den Untersuchungszeitraum für LEV und VPA. Man erkennt, dass bei Patienten mit LEV bereits ab dem 2. Tag die Monotherapie am häufigsten vorlag (welche nicht unbedingt mit LEV i.v. war), während bei Patienten mit VPA erst ab dem 4. Tag die Monotherapie dominierte. Die Zahl der Patienten mit nur einem Medikament stieg über den Zeitraum kontinuierlich an bis ein Maximum von 64% in der Gruppe „LEV“ und 69% in der Gruppe „VPA“ am 14. Tag erreicht wurde.



**Abbildung 14: Anteil der Medikamente bei VPA**

#### **4.2.1.3 Zusammenfassung**

Die mittlere Anzahl der Medikamente pro Patient pro Tag sank kontinuierlich von 3,0 Medikamenten  $\pm$  0,3 (SEM) am 1. Tag auf 1,4 Medikamente  $\pm$  0,2 (SEM).

An den ersten 3 Therapietagen bekamen die meisten Patienten 2 Medikamente. Ab dem 4. Tag stellte die Monotherapie die häufigste Therapieform dar. Die Anzahl der Patienten, die eine Monotherapie bekamen, stieg von Beginn an kontinuierlich an und erreichte am 9. Tag ihr Maximum mit 16 Patienten.

Der Therapieverlauf hinsichtlich der Anzahl der Medikamente verlief bei Anfallsstatus und Anfallsserie ähnlich: die Monotherapie stellte im Verlauf die häufigste Therapieform dar, während bei Anfallsserien im Durchschnitt weniger Medikamente pro Patient verwendet wurden. Patienten mit einer Anfallsserie konnten schneller mit nur einem Medikament behandelt werden. Im Verlauf erhielten die Patienten mit Anfallsstatus im Mittel ca. 0,5 Medikamente mehr. Am Ende des Beobachtungszeitraums war die mittlere Anzahl der Medikamente bei Anfallsstatus und Anfallsserie nahezu gleich. Ein signifikanter Unterschied schien aber nicht vorzuliegen ( $d < 0,5$  (Tag 1-7, 9-14),  $d < 0,7$  (Tag 8))

Bei Patienten mit LEV oder VPA war der Therapieverlauf im Bezug auf die Anzahl der Medikamente nahezu identisch. Patienten der Gruppe „LEV“ erhielten schneller eine Monotherapie und im Durchschnitt 0,2 Medikamente weniger als Patienten der Gruppe „VPA“. Die Unterschiede in der Anzahl der Medikamente pro Tag waren nicht signifikant ( $d < 0,2$ ;  $p > 0,33$ ).

#### **4.2.2 Verlauf der Therapie mit LEV oder VPA i.v.**

15 der 25 Patienten wurden mit LEV i.v. behandelt. Ab dem 4. Therapietag beinhaltete die Gruppe noch 14 Patienten, da ein Patient (10) an respiratorischer Insuffizienz bei Bronchopneumonie verstorben war. Der Anfallsstatus war zu diesem Zeitpunkt nicht durchbrochen worden.

Ebenfalls 15 der 25 Patienten wurden mit VPA i.v. behandelt, da 5 Patienten (2, 7, 9, 10, 12) sowohl LEV i.v. als auch mit VPA i.v. bekamen. Zwei Patienten (10, 23) verstarben, sodass die Gruppe ab dem 4. Tag noch aus 14, ab dem 5. Tag noch aus 13 Patienten bestand. Der Patient (23) verstarb an einer Sepsis. Der Anfallsstatus sistierte zuvor unter medikamentöser Therapie.

Folgende Fragestellungen waren von Interesse:

- Wie viele Patienten wurden pro Tag mit LEV bzw. VPA behandelt?
- Wie sah der zeitliche Verlauf der Therapie mit LEV bzw. VPA aus?
- Wie unterscheiden sich die Mittelwerte der Tagesdosierungen von LEV bzw. VPA i.v. und p.o.?
- Gab es Unterschiede in der Therapie des Anfallsstatus im Vergleich zur Anfallsserie?

##### **4.2.2.1 Therapie mit LEV i.v.**

Der 1. Therapietag stimmte in drei Fällen (11, 12, 15) nicht mit dem Zeitpunkt des Auftretens des Anfallsstatus oder der Anfallsserie überein, sondern begann erst am 2. Tag (12,15) beziehungsweise am 3. Tag (11) nach Beginn des Anfallsstatus oder der Anfallsserie. Bei Patient (12) trat die Anfallsserie zu Hause auf. Der Patient stellte sich aber erst am nächsten Tag in der internistischen Notaufnahme vor, worauf hin mit der Behandlung der Anfallsserie begonnen wurde. Aufgrund eines Apoplexes war Patient (15) bereits in stationärer neurologischer Behandlung. Im Verlauf wurde am Abend erstmals ein auffälliges Verhalten in Form einer verminderten Reaktion auf Ansprache und einer Parese des rechten Arms und des Mundastes beobachtet, das sich am Morgen des nächsten Tages wiederholte und nun als komplex-fokale Anfallsserie beurteilt und dementsprechend behandelt wurde. Ein Patient (11) war aufgrund von progredienter Desorientiertheit und Sprachstörung zunächst in der psychiatrischen Klinik aufgenommen worden und dann an die Neurologische Klinik überwiesen worden. Zum Zeitpunkt der Aufnahme bestand ein fokaler Anfallsstatus, der seit zwei Tagen bestand und nun sofort medikamentös therapiert wurde.

Die folgende Übersicht zeigt die Therapieverläufe der einzelnen Patienten über einen Zeitraum von 14 Tagen. Die letzte Spalte gibt die stationäre Verweildauer in Tagen an. Man sieht, dass 4 Patienten länger als 14 Tage in stationärer Behandlung waren. Hier gibt die Spalte „Tage LEV“ an, wie viele Tage insgesamt mit LEV i.v. und p.o. behandelt wurde.

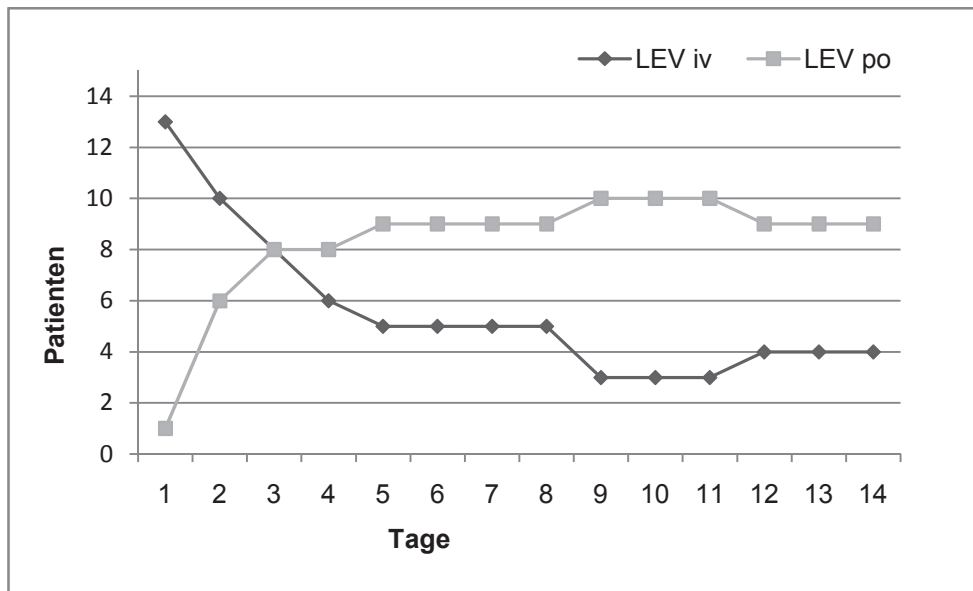
**Tabelle 7: Verlauf der Therapie mit LEV über 14 Tage, Anzahl der Tage stationär entspricht den gesamten Therapietagen, bei Therapie > 14 Tage; LEV i.v. (mg/die); LEV p.o. (mg/die)**

| Pat.Nr. | Tag 1 | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   | Tage LEV | Tage stationär |
|---------|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------|----------------|
| 1       | 500   | 1000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 15       | 6              |
| 2       | 1000  | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 0        | 15             |
| 3       | 1000  | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 3        | 3              |
| 4       | 1000  | 500  | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 500  |      |      |      |      |      |      |      | 7        | 7              |
| 5       | 1000  | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 500  | 500  | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 8        | 8              |
| 6       | 1750  | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 16       | 41             |
| 7       | 2000  | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 25       | 8              |
| 8       | 2000  | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 4        | 4              |
| 9       | 4000  | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 4000 | 16       | 18             |
| 10      | 1500  | 4000 | 1500 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 2        | 4              |
| 11      | 500   | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 2000 | 2000 | 2000 | 18       | 18             |
| 12      | 500   | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 3000 | 8        | 8              |
| 13      | 500   | 1000 | 1000 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 5        | 5              |
| 14      | 1000  | 1000 | 750  | 750  | 750  | 750  | 750  | 750  | 750  | 750  | 750  | 750  | 750  | 750  | 10       | 10             |
| 15      | 500   | 1000 | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 9        | 9              |

Insgesamt haben alle 15 Patienten LEV i.v. und 12 Patienten LEV p.o. erhalten. Man erkennt, dass 2 Patienten nicht über den gesamten Zeitraum mit LEV behandelt wurden. Der Patient (10) ist am 4. Tag verstorben. Der andere Patient (4) lehnte die Behandlung mit LEV wegen Nebenwirkungen ab. Drei Patienten wurden über den Zeitraum von 14 Tagen nur i.v. behandelt (2, 9, 15). Patient (2) wurde nach 15 Therapietagen in ein anderes Krankenhaus zurück verlegt. Der Anfallsstatus bestand bei hypoxischem Hirnschaden weiterhin, sodass die antiepileptische Therapie über den gesamten Zeitraum i.v. erfolgte.

Aufgrund einer Dysphagie konnte bei Patient (15) LEV nicht auf eine orale Applikation geändert werden. LEV wurde bei Patient (9) am 17. Tag oralisiert.

Innerhalb des Therapiezeitraums von 14 Tagen wurde im Mittel  $5,2 \text{ Tage} \pm 5,2 (\pm 1,3 \text{ SEM})$  mit LEV i.v. und  $10,0 \text{ Tage} \pm 3,4 (\pm 1,0 \text{ SEM})$  mit LEV p.o. behandelt.



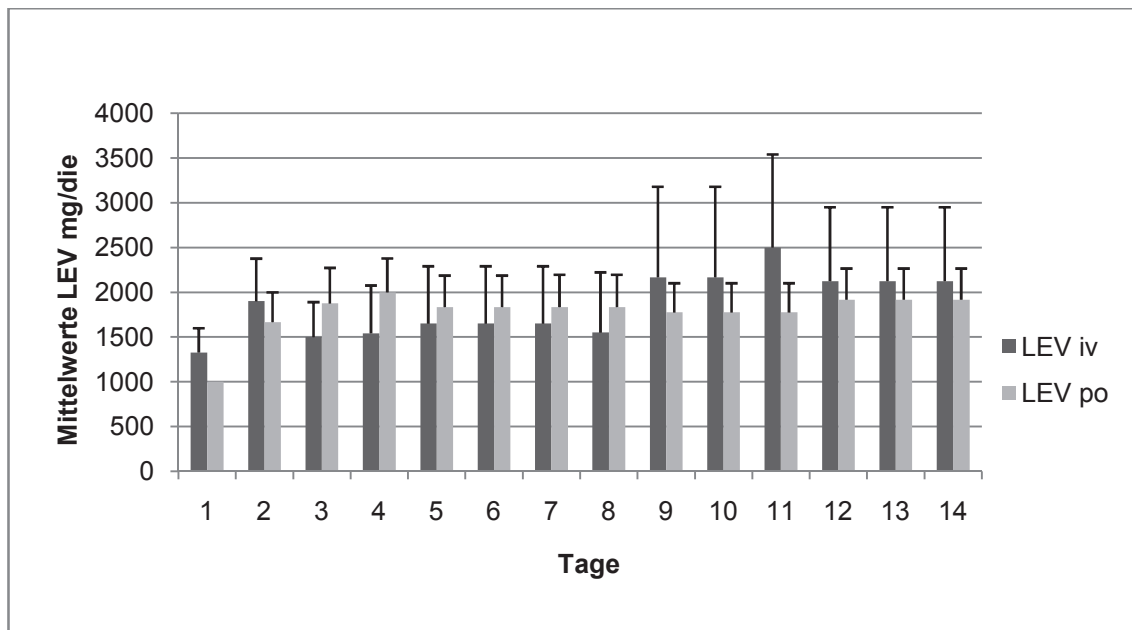
**Abbildung 15: Anzahl der Patienten mit LEV i.v. und p.o.**

Abbildung 15 zeigt die Anzahl der Patienten, die LEV i.v. und p.o. in einem Zeitraum von 14 Behandlungstagen erhalten haben.

Es ist deutlich zu erkennen, dass zu Beginn der Therapie viele Patienten, im weiteren Verlauf nur noch vier Patienten LEV i.v. erhalten haben: Am 1. Therapietag bekamen 13 der 15 Patienten LEV i.v. Bis zum 5. Tag sank die Anzahl kontinuierlich bis auf 5 Patienten. Am 9. Tag erhielten noch drei Patienten (2, 9, 15, Begründung siehe oben), ab dem 12. Tag 4 Patienten (2, 9, 15 und 6) LEV i.v. Bei Patient (6) konnte LEV am 5. Tag oralisiert werden, wurde ab dem 12. Tag aber wieder i.v. gegeben, da die Medikamenteneinnahme wegen Schluckstörung und mangelnder Kooperation nicht mehr gewährleistet war. Zusätzlich zur Applikationsumstellung mehrerer Medikamente erfolgte am 13. stationären Tag die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG).

Die Kurve „Anzahl der Patienten mit LEV p.o.“ verläuft gegensätzlich zur Kurve „Anzahl der Patienten mit LEV i.v.“. Am 1. Behandlungstag erhielt 1 Patient LEV p.o. Die Anzahl der Patienten stieg nun kontinuierlich. Am 3. Behandlungstag erhielten 8 Patienten LEV p.o., ab dem 5. Tag 9 Patienten. Vom 9.-11. Tag wurden 10 Patienten mit LEV p.o. behandelt.

Die Umstellung der Therapie von i.v. auf p.o. erfolgte im Mittel am  $4,5. \text{ Tag} \pm 1,3 (\text{SEM})$ . Bis zum 4. ( $3,8.$ ) Tag  $\pm 1,3 (\text{SEM})$  wurde dann LEV i.v. verabreicht.



**Abbildung 16: Mittelwerte der Tagesdosis von LEV (mg/die) sowie Standardfehler (SEM)**

Abbildung 16 zeigt die LEV-Tagesdosis im Mittelwert aller Patienten für die intravenöse und orale Applikation im Vergleich über einen Zeitraum von 14 Tagen.

Die mittlere Tagesdosis von LEV p.o. lag ab dem 2. Therapietag konstant zwischen 1500-2000 mg/die. Am 1. Tag erhielt nur ein Patient LEV p.o., und zwar 1000 mg/die.

Die mittlere Tagesdosis von LEV i.v. lag zwischen dem 3. und 8. Behandlungstag etwas unterhalb der oralen LEV-Dosis (200-300mg/die niedriger), aber auch zwischen 1500-2000mg/die. Ab dem 9. Tag stieg die Tagesdosis auf 2000-2700 mg/die an.

Ab dem 9. Tag erhielten nur noch 3 Patienten LEV i.v., ab dem 12. Tag 4 Patienten. Ein Patient (9) bekam ab dem 1. Therapietag eine Tagesdosis von 4000mg, ein Patient (2) bekam zuvor 2000mg/die, ab dem 11. Tag 3000mg/die. Ein Patient (6) bekam, mit Ausnahme am 1. Tag, an dem 1750mg LEV verabreicht wurden, sowohl i.v. als auch p.o. LEV in einer Dosierung von 1000 mg/die. Patient (15) bekam ab dem 3. Tag eine Tagesdosis von 500mg LEV i.v.

Bei insgesamt 3 Patienten traten Nebenwirkungen in dem Ausmaß auf, das sie eine Änderung der Therapie notwendig machten. Bei 2 Patienten (14, 15) trat bei einer Tagesdosis von 1000mg/die Müdigkeit auf, die sich nach Reduktion auf 750mg/die (14) und 500mg/die (15) besserte, sodass die Dauermedikation mit LEV beibehalten werden konnte. Auf den Wunsch eines Patienten (4) wurde LEV aufgrund von Müdigkeit und anamnestisch unzureichender Wirkung bei einem früheren Therapieversuch mit LEV abgesetzt.

#### 4.2.2.2 Therapie mit LEV i.v. bei Anfallsstatus und -serie

Abbildung 17 zeigt den Anteil der Patienten, die LEV i.v. erhielten, mit Anfallsstatus im Vergleich zur Anfallsserie. Am 1. Tag unterschied sich die Therapie kaum. Alle Patienten mit Anfallsstatus und ca. 80% der Patienten (7 von 9) mit einer Anfallsserie erhielten LEV i.v. Im weiteren Verlauf erhielten prozentual weniger Patienten mit einer Anfallsserie LEV i.v. als Patienten mit einem Anfallsstatus. Ab dem 9. Tag wurden 10 % der Patienten mit einer Anfallsserie und 40% (9.-11. Tag) bzw. 60% (12.-14. Tag) der Patienten mit einem Anfallsstatus mit LEV i.v. behandelt.

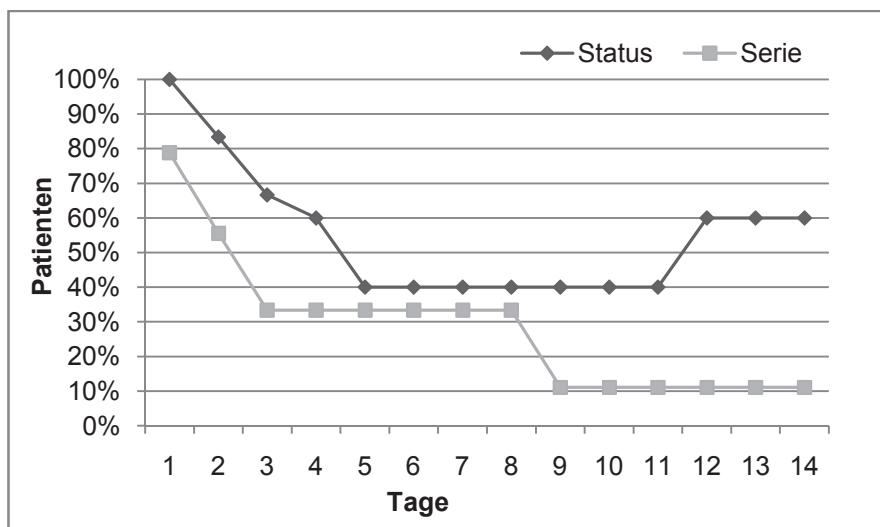


Abbildung 17: Verlauf der i.v. Levetiracetam-Therapie bei Anfallsstatus und -serie

Abbildung 18 zeigt den Anteil der Patienten mit Anfallsstatus im Vergleich zur Anfallsserie, die mit LEV p.o. behandelt wurden.

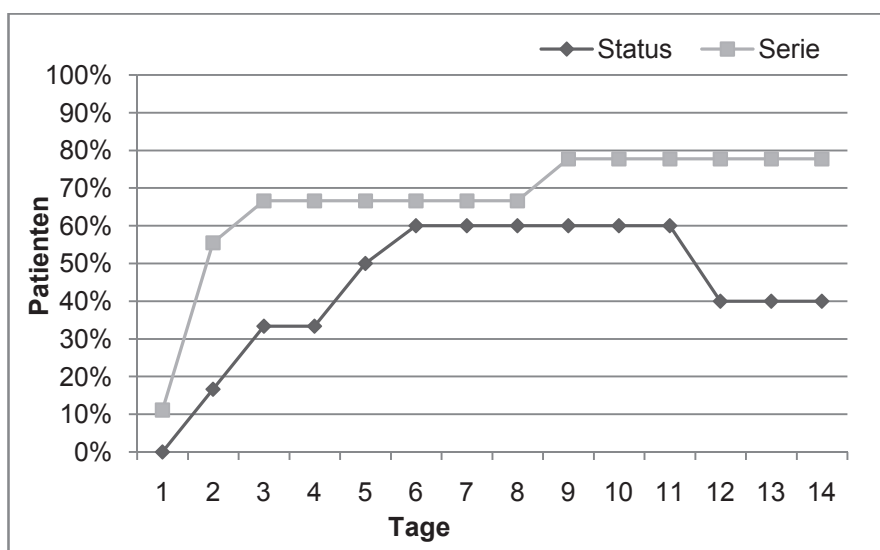


Abbildung 18: Verlauf der p.o. Levetiracetam-Therapie bei Patienten mit Anfallsstatus oder -serie

Es zeigte sich, dass prozentual mehr Patienten mit Anfallsserie LEV p.o. erhielten als Patienten mit Anfallsstatus. Insgesamt erhielten 88,9% der Patienten mit Anfallsserie und 50% der Patienten mit Anfallsstatus LEV p.o. (in Abbildung 18 zeigt sich ein maximaler Anteil von 60% der Patienten mit LEV, da ein Patient im Verlauf verstorben war). Am 1. Tag erhielten nur 10% der Patienten mit Anfallsserie und kein Patient mit Anfallsstatus LEV p.o. Ab dem 2. Tag erhielten 55% bzw. ab dem 3. Tag 67% der Patienten mit einer Anfallsserie LEV p.o., ab dem 9. Tag dann ca. 78% der Patienten. Der Anteil der Patienten mit Anfallsstatus, die LEV p.o. bekamen, stieg bis zum 6. Tag auf 60%, fiel am 12. Tag auf 40% ab. Der Knick in den Kurven bei der Gruppe „Status“ am 12. Tag erklärt sich durch einen Patienten (6), deren Medikation am 12. Tag von oral auf intravenös umgestellt werden musste (Begründung siehe oben).

Insgesamt zeigen die Abbildung 17 und Abbildung 18, dass bei Patienten mit einer Anfallsserie die Therapie mit LEV schneller von einer intravenösen auf eine orale Therapie umgestellt werden konnte. Zudem erhielten Patienten mit Anfallsserie insgesamt öfter LEV p.o. als Patienten mit Anfallsstatus (89% vs. 50%).

Die Umstellung von intravenöser auf orale Therapie erfolgte im Mittel bei Patienten mit Anfallsstatus am 6,8. Tag  $\pm 3,5$  (SEM) und bei Patienten mit Anfallsserie am 3,4. Tag  $\pm 1,0$  (SEM) ( $d = 0,63$ ,  $p = 0,12$ ). Patienten mit Anfallsserie erhielten am 2,9. Tag  $\pm 1,0$  (SEM) zuletzt LEV i.v., Patienten mit Anfallsstatus am 5,8. Tag  $\pm 3,5$  (SEM) ( $d = 0,54$ ,  $p = 0,16$ ).

#### **4.2.2.3 Therapie mit VPA i.v.**

Der 1. Therapietag stimmte in 3 Fällen (12, 18, 23) nicht mit dem Zeitpunkt des Auftretens des Anfallsstatus oder der Anfallsserie überein. Die Therapie wurde am 2. (12), 3. (18) bzw. 4. (23) Tag nach Beginn des Anfallsstatus oder der Anfallsserie eingeleitet.

Die folgende Übersicht zeigt die Therapieverläufe der einzelnen Patienten über einen Zeitraum von 14 Tagen. Die letzte Spalte gibt die tatsächliche stationäre Verweildauer in Tagen an. 5 Patienten (2, 9, 18, 21, 24) sind länger als 14 Tage stationär behandelt worden. Nur 2 dieser Patienten (2, 21) haben auch länger als 14 Tage VPA i.v. erhalten, wie in der Spalte „Tage VPA“ dargestellt.

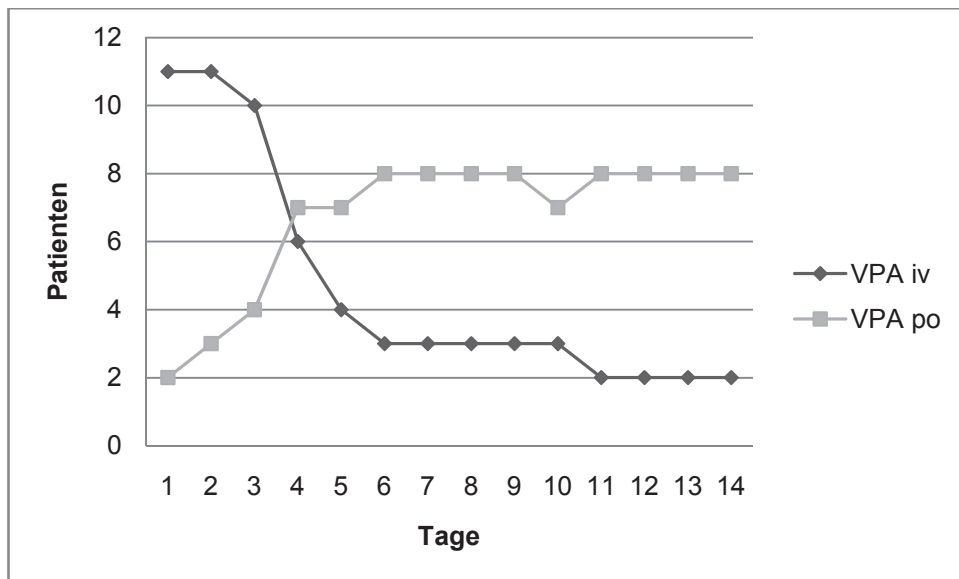
Alle Patienten wurden mit VPA i.v. behandelt. Man erkennt aber, dass VPA bei 6 Patienten im Anschluss nicht oralisiert wurde. Das hatte unterschiedliche Gründe: 2 dieser Patienten verstarben (10, 23), bei 2 Patienten (9, 18) wurde VPA nach erfolglosem Therapieversuch abgesetzt. Aufgrund eines komplizierten Verlaufs eines Klappenersatzes mit postoperativem Anfallsstatus wurde Patient (21) über den gesamten Zeitraum unter anderem mit VPA i.v. behandelt. Bei Patient (2) konnte der Anfallsstatus nicht durchbrochen werden, sodass die Therapie bis zur Rückverlegung am 15. Tag i.v. erfolgte.

Innerhalb des Therapiezeitraums von 14 Tagen wurde im Mittel 4,3 Tage  $\pm$  3,9 ( $\pm$  1,0 SEM) mit VPA i.v. und 10,4 Tage  $\pm$  2,8 ( $\pm$  0,9 SEM) mit VPA p.o. behandelt.

Die Oralisierung von VPA erfolgte im Mittel am 4. (3,8) Tag  $\pm$  1,0 (SEM). VPA i.v. wurde im Mittel bis zum 4. (3,6) Tag  $\pm$  0,9 (SEM) verabreicht.

**Tabelle 8: Verlauf der Therapie mit VPA über 14 Tage, Anzahl der Tage stationär entspricht den insgesamten Therapietagen bei Therapie > 14 Tage; VPA i.v. (mg/die), VPA p.o. (mg/die)**

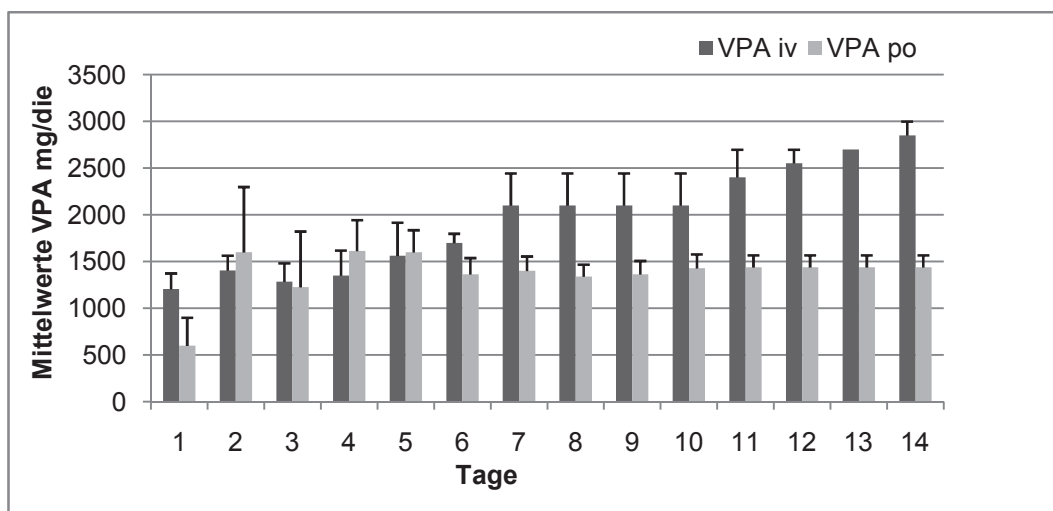
| Pat. Nr. | Tag  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | Tage VPA | Tage stationär |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|----------|----------------|
|          | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   |          |                |
| 2        |      |      |      | 1800 | 1800 | 1800 | 2100 | 2100 | 2100 | 2100 | 2100 | 2400 | 2700 | 3000 | 12       | 15             |
| 7        | 1200 | 600  | 600  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |          | 8              |
|          |      |      | 500  | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 |          |                |
| 9        | 1800 | 1800 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |          | 18             |
| 10       | 2000 | 2400 | 2400 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |          | 3              |
| 12       | 600  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |          | 8              |
|          |      | 3000 | 3000 | 3000 | 2000 | 2000 | 2000 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 |          |                |
| 16       | 1800 | 1800 | 1400 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |          | 9              |
|          | 900  | 900  |      | 2700 | 2700 | 1800 | 1800 | 1800 | 1800 | 1800 | 1800 | 1800 | 1800 | 1800 |          |                |
| 17       | 1200 | 1200 | 1200 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 |      |      |      |      |          | 10             |
|          |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      | 1500 | 1500 | 1500 | 1500 |          |                |
| 18       |      | 1500 | 900  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |          | 18             |
| 19       | 600  |      |      | 300  | 300  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |          | 8              |
|          |      |      |      |      | 600  | 900  | 900  | 900  | 900  | 900  | 900  | 900  | 900  | 900  |          |                |
| 20       | 1800 | 1800 | 1800 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |          | 13             |
|          |      |      |      | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 | 1000 |          |                |
| 21       | 900  | 1350 | 1800 | 1800 | 1800 | 1800 | 2700 | 2700 | 2700 | 2700 | 2700 | 2700 | 2700 | 2700 | 27       | 27             |
| 22       |      | 1800 | 1800 | 1200 |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |          | 12             |
|          |      |      |      | 900  | 1800 | 1800 | 1800 | 1800 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 | 2000 |          |                |
| 23       |      | 900  | 900  | 450  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |          | 4              |
| 24       | 450  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |          | 15             |
|          | 300  | 900  | 900  | 900  | 900  | 900  | 900  | 900  | 900  |      |      |      |      |      |          |                |
| 25       | 900  | 900  | 450  |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |          | 10             |
|          |      |      |      | 500  | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 | 1300 |          |                |



**Abbildung 19: Anzahl der Patienten mit VPA i.v. und p.o.**

Abbildung 19 zeigt deutlich den Unterschied zwischen den Verläufen der intravenösen und oralen medikamentösen Therapie mit VPA. Zu Beginn erhielten 11 Patienten VPA i.v. und nur 2 Patienten VPA p.o. Im Verlauf sank die Zahl der Patienten mit VPA i.v. kontinuierlich, am 4. Tag hatte sich die Anzahl der Patienten fast halbiert, ab dem 6. Tag erhielten 3 Patienten (2,17,21), ab dem 11. Tag nur noch 2 Patienten (2,21) VPA i.v. Insgesamt erhielten alle Patienten VPA i.v., am 1. Tag somit 73%, am Ende des Zeitraums nur noch 13%. Das entspricht einer Reduktion um 87%.

Die Anzahl der Patienten mit VPA p.o. stieg hingegen kontinuierlich bis auf 8 Patienten an. Ab dem 6. Tag erhielten somit 53% der Patienten VPA p.o. Insgesamt erhielten 9 Patienten VPA p.o., bei einem Patienten (24) wurde die Therapie mit VPA wegen Erfolglosigkeit nach 9 Tagen beendet.



**Abbildung 20: Mittelwerte der Tagesdosis von VPA (mg) sowie Standardfehler (SEM)**

Abbildung 20 zeigt den Mittelwert der VPA-Tagesdosis im Verlauf über 14 Tage. In den ersten 6 Tagen der Therapie waren die i.v.-Dosen mit Mittelwerten zwischen 1200 und 1700mg/die ( $\pm 100-270$  (SEM)) relativ konstant. Ab dem 7. Tag lagen die Mittelwerte der i.v.-Dosis zwischen 2100 und 2850mg/die (SEM  $\pm 0-346$ ). Dieser Unterschied kam dadurch zustande, dass ab dem 6. Tag nur noch 3 Patienten VPA i.v. erhielten und die Patienten (2,21) deutlich höhere i.v.-Dosen (2100-3000 mg/die) bekamen als alle 15 Patienten im Durchschnitt (1326mg/die  $\pm 171$  (SEM)).

Die mittleren VPA-Dosen p.o. lagen, mit Ausnahme des 1. Tages (600mg/die), über dem gesamten Zeitraum zwischen 1200 und 1600mg/die ( $\pm 130-700$  (SEM)). Zwischen dem 2. und 6. Tag lagen die Mittelwerte der Tagesdosen von VPA i.v. und p.o. etwa im selben Bereich.

#### **4.2.2.4 Therapie mit VPA i.v. bei Anfallsstatus und -serie**

Bei 13 der 15 Patienten, die mit VPA i.v. behandelt wurden, handelte es sich um einen Anfallsstatus. Deswegen erfolgte hier nicht der Vergleich des Therapieverlaufs von VPA bei Anfallsstatus und Anfallsserie.

#### **4.2.2.5 Vergleich der Therapie mit LEV i.v. und VPA i.v.**

Tabelle 9 zeigt die Unterschiede bei der Behandlung der Patienten mit LEV i.v. bzw. VPA i.v. LEV wurde im Verlauf häufiger oralisiert als VPA. Die Oralisierung von VPA erfolgte dafür im Mittel einen Tag früher. Die mittlere Anzahl der Behandlungstag war für die orale Applikation nahezu identisch, mit VPA wurde 1 Tag kürzer behandelt. Insgesamt gab es keine Unterschiede hinsichtlich der Dauer der Therapie und des Zeitpunktes der Oralisierung.

**Tabelle 9: Therapie mit LEV i.v. und VPA i.v. hinsichtlich der Anzahl der Patienten, Behandlungstagen und Oralisierung; \*t-Test und Effektstärke mit  $p > 0,6$  und  $d < 0,2$**

|                                                                  | LEV i.v.                    | LEV p.o.                    | VPA i.v.                    | VPA p.o.                     |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Patienten                                                        | 15                          | 12                          | 15                          | 9                            |
| Behandlungstage<br>(Mittelwert $\pm$ SEM)                        | 5,2 $\pm$ 1,3 <sup>*1</sup> | 10 $\pm$ 1,0 <sup>*2</sup>  | 4,3 $\pm$ 1,0 <sup>*1</sup> | 10,4 $\pm$ 0,9 <sup>*2</sup> |
| Tag der Oralisierung<br>(Mittelwert $\pm$ SEM)                   |                             | 4,5 $\pm$ 1,3 <sup>*3</sup> |                             | 3,8 $\pm$ 1,3 <sup>*3</sup>  |
| Iv.-Gabe bei folgender<br>Oralisierung<br>(Mittelwert $\pm$ SEM) | 3,8 $\pm$ 1,3 <sup>*4</sup> |                             | 3,6 $\pm$ 0,9 <sup>*4</sup> |                              |

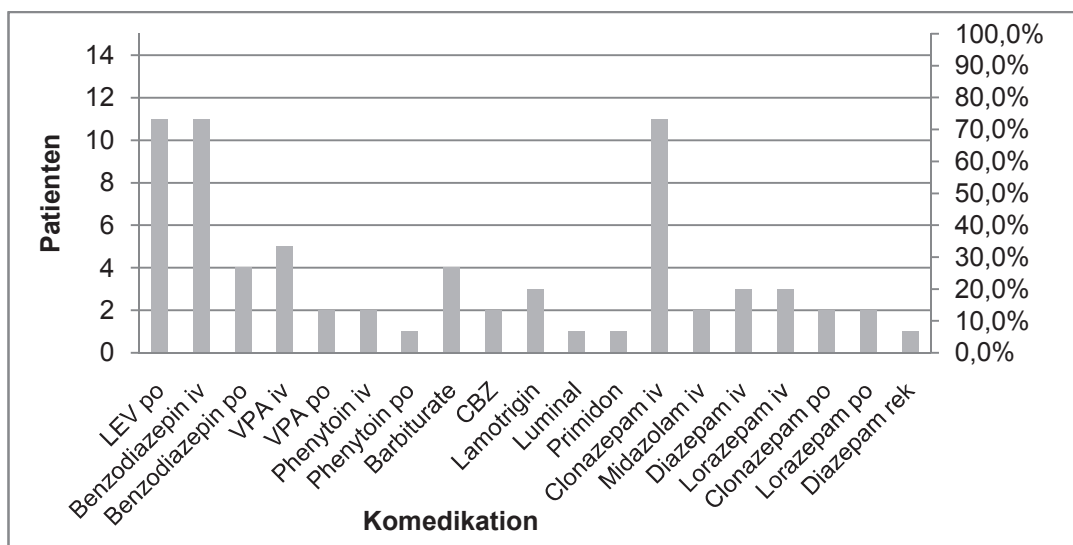
#### 4.2.3 Komedikation bei LEV oder VPA i.v.

Folgende Fragestellungen waren von Interesse:

- Welche Medikamente erhielten die Patienten zusätzlich zu LEV i.v. bzw. zu VPA i.v. ?
- Wie sah der Verlauf der pharmakologischen Therapie über 14 Tage aus?
- Gab es Unterschiede in der Therapie des Anfallsstatus im Vergleich zur Anfallsserie?

##### 4.2.3.1 Komedikation bei LEV i.v.

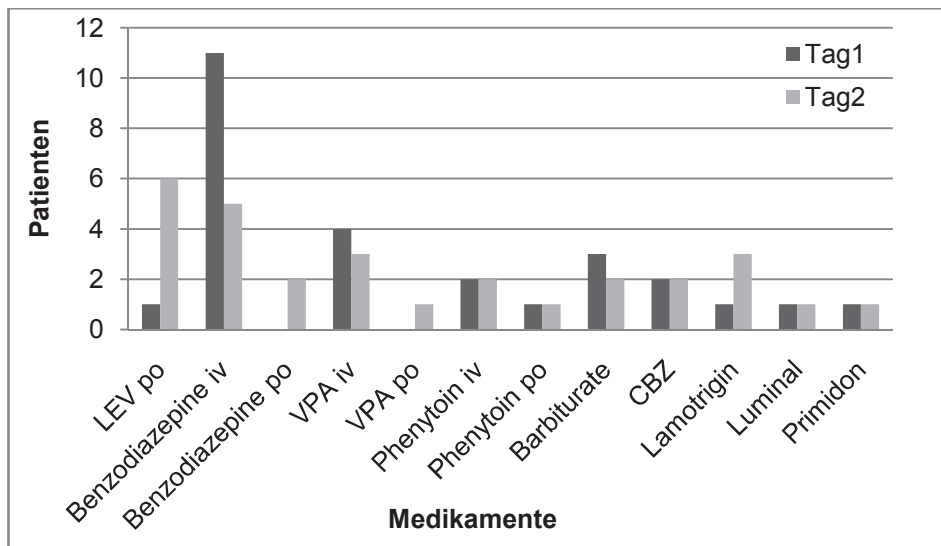
Abbildung 21 zeigt, wie viele der 15 Patienten mit LEV i.v. ein antiepileptisches Medikament zusätzlich erhielten. Deutlich zu erkennen ist, dass neben LEV p.o. die Gruppe der Benzodiazepine am häufigsten appliziert wurde. Insgesamt haben 11 der 15 Patienten, also 73,3%, Benzodiazepine i.v. erhalten. In der Gruppe der Benzodiazepine ist Clonazepam mit Abstand am häufigsten verwendet worden, nämlich bei 11 Patienten. (Einige Patienten erhielten mehrere Benzodiazepine i.v., daher ergibt die Summe aller einzelnen Benzodiazepin-Gaben nicht die Anzahl der Benzodiazepin-Gaben.) Benzodiazepine p.o. erhielten nur 26,7% der Patienten.



**Abbildung 21: Anzahl der Patienten pro Komedikation unter i.v. Medikation mit LEV**

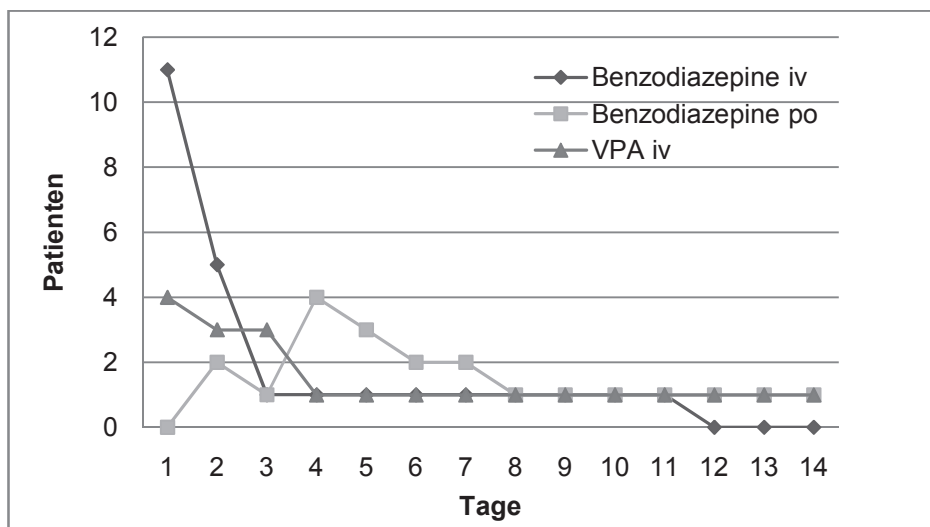
Die zweithäufigste Medikation war mit 33,3 % VPA i.v., gefolgt von Barbituraten mit 26,7%. Alle übrigen Medikamente wurden bei 3 oder weniger Patienten eingesetzt.

Abbildung 22 zeigt die Anzahl der Patienten und deren jeweilige Komedikation am 1. und 2. Tag der Therapie. Insgesamt handelte es sich hierbei um 9 verschiedene Medikamente, die jeweils noch nach ihrer Applikationsart unterschieden wurden.



**Abbildung 22: Anzahl der Patienten pro Komedikation bei LEV i.v. an Tag 1 und 2 der Therapie**

Zu Beginn der Therapie dominierte die Gruppe der Benzodiazepine. Alle anderen Medikamente wurden nur vereinzelt gegeben. LEV p.o. bekam ein Patient bereits am 1. Tag der Therapie (zusammen mit einer i.v.-Gabe), 6 der 15 Patienten bekamen ab dem 2. Tag LEV p.o. 11 der 15 Patienten haben am 1. Tag ein oder mehrere Benzodiazepine i.v. erhalten (3 Patienten erhielten am 1. Tag 2, 1 Patient 3 Benzodiazepine i.v.). Am 2. Tag reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit Benzodiazepinen i.v. schon um mehr als 50% auf 5 Patienten. Benzodiazepine p.o. wurden am 1. Tag keine, am 2. Tag nur bei 2 Patienten gegeben.



**Abbildung 23: Anzahl der Patienten pro Komedikation von Benzodiazepinen und VPA bei LEV i.v.**

Abbildung 23 zeigt den Verlauf der Benzodiazepin- und Valproat-Gaben über den Zeitraum von 14 Tagen. Am 1. Tag erhielten 11 Patienten Benzodiazepine i.v., ab dem 3. Therapietag bekam noch 1 Patient ein Benzodiazepin i.v., ab dem 12. Tag wurde kein Benzodiazepin i.v. mehr verabreicht. Dies war eine Reduktion von 91% innerhalb von 3 Tagen.

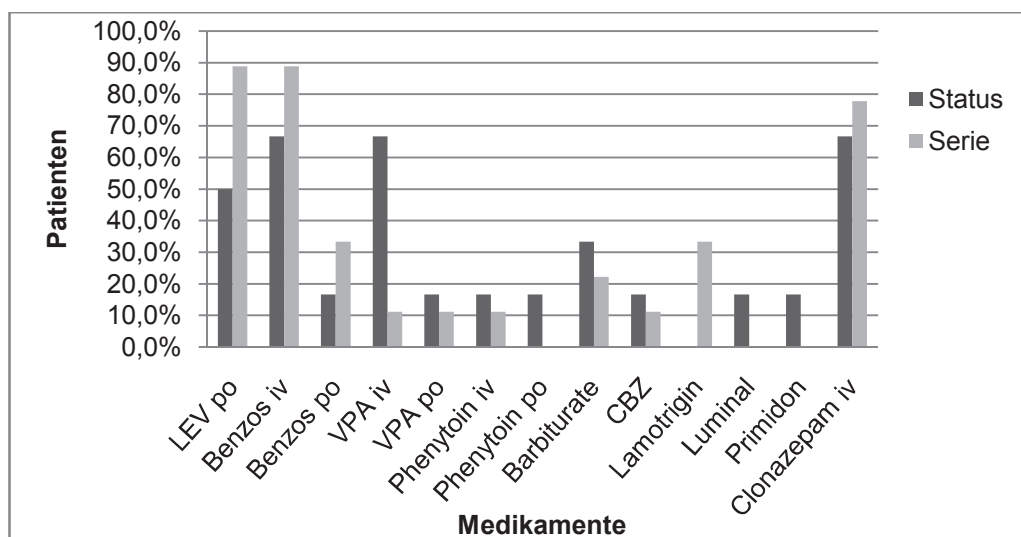
Die Gabe der Benzodiazepine p.o. hatte ihr Maximum am 4. Tag mit 4 Applikationen. Ab dem 8. Tag erhielt lediglich noch ein Patient ein Benzodiazepin p.o.

VPA i.v. erhielten am 1. Tag 4 Patienten, ab dem 4. Tag nur noch 1 Patient (2).

Von den einzelnen Benzodiazepinen, die am 1. und 2. Tag verabreicht wurden, überwog dabei deutlich Clonazepam i.v., welches am 1. Tag 9 Patienten bekamen. Diazepam i.v. bekamen 3 Patienten, Lorazepam und Midazolam wurde je 2 Patienten verabreicht. Am 2. Tag wurden zum einen nur noch vereinzelt Benzodiazepine verabreicht. Zum anderen sind nun alle Präparate gleich häufig gegeben worden.

#### 4.2.3.2 Komedikation bei LEV i.v. im Vergleich bei Anfallsstatus und -serie

Die Abbildung 24 zeigt die Komedikation bei LEV i.v. bei Anfallsstatus und Anfallsserie im Vergleich. Unabhängig von Dauer und Zeitpunkt der Applikation wird der Anteil der Patienten mit Komedikation dargestellt.



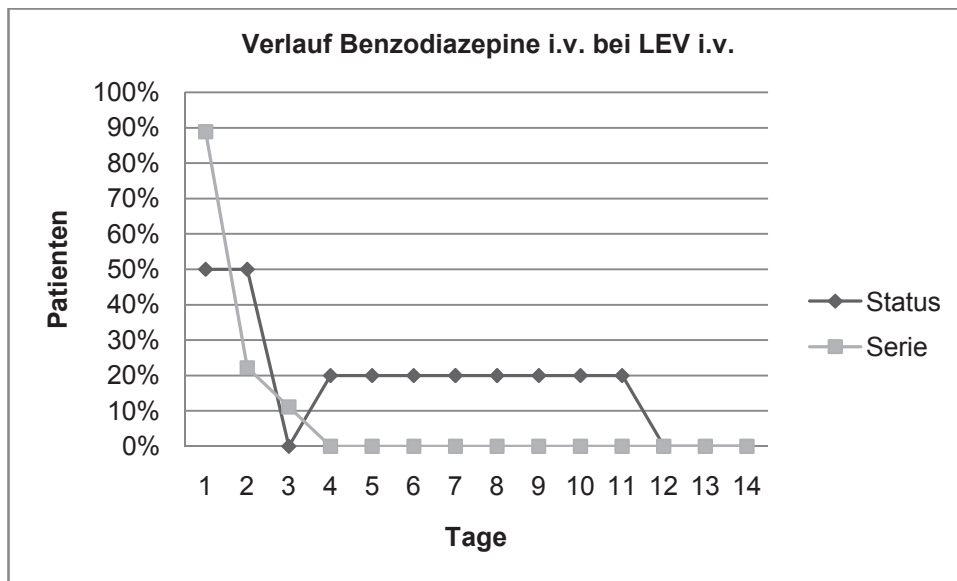
**Abbildung 24: Komedikation bei Patienten unter i.v. Medikation mit LEV bei Anfallsstatus und -serie**

Es fällt auf, dass fast 90 % der Patienten mit Anfallsserie Benzodiazepine i.v. erhielten. Hingegen erhielten nur ca. 67% der Patienten mit einem Anfallsstatus Benzodiazepine i.v. Auch p.o. wurden bei einem Patienten mit Anfallsserie Benzodiazepine häufiger eingesetzt als bei einem Patienten mit Anfallsstatus (33% vs. 17 %). Im Gegenteil dazu erhielten deutlich mehr Patienten mit einem Anfallsstatus VPA i.v. als Patienten mit einer Anfallsserie (65% vs. 11%). Zudem fällt auf, dass alle anderen Medikamente häufiger bei Patienten mit Anfallsstatus verabreicht wurden.

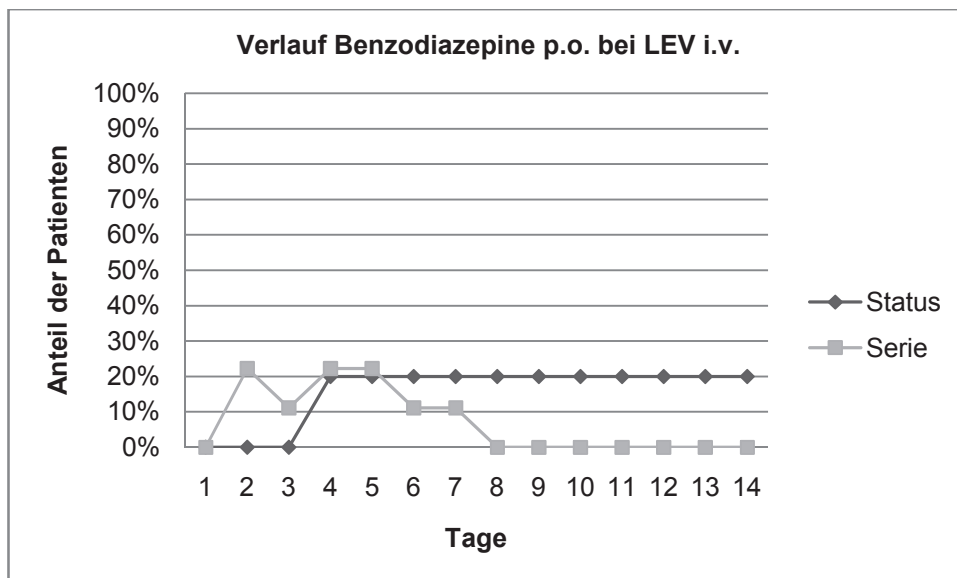
Luminal, Primidon und Phenytoin kamen sogar nur bei Patienten mit einem Anfallsstatus zum Einsatz. Lamotrigin allerdings erhielten 33% der Patienten mit Anfallsserie, aber kein Patient mit einem Anfallsstatus.

Betrachtet man nun in Abbildung 25 den Verlauf der Benzodiazepin-Therapie über einen Zeitraum von 14 Tagen fällt auf, dass Patienten mit Anfallsserie neben LEV am 1. Tag zu 90% ein Benzodiazepin i.v. erhielten, am 2. Tag aber bereits nur noch 20% und am 3. Tag nur noch 10% der Patienten. Ab dem 4. Tag bekam kein Patient mit einer Anfallsserie ein Benzodiazepin i.v.

Im Vergleich dazu lag der Anteil der Patienten mit Anfallsstatus, die ein Benzodiazepin i.v. erhielten, über die Zeit bei 20% (entspricht 1 Patient). Erst am 12. Tag bekam kein Patient mehr ein Benzodiazepin.

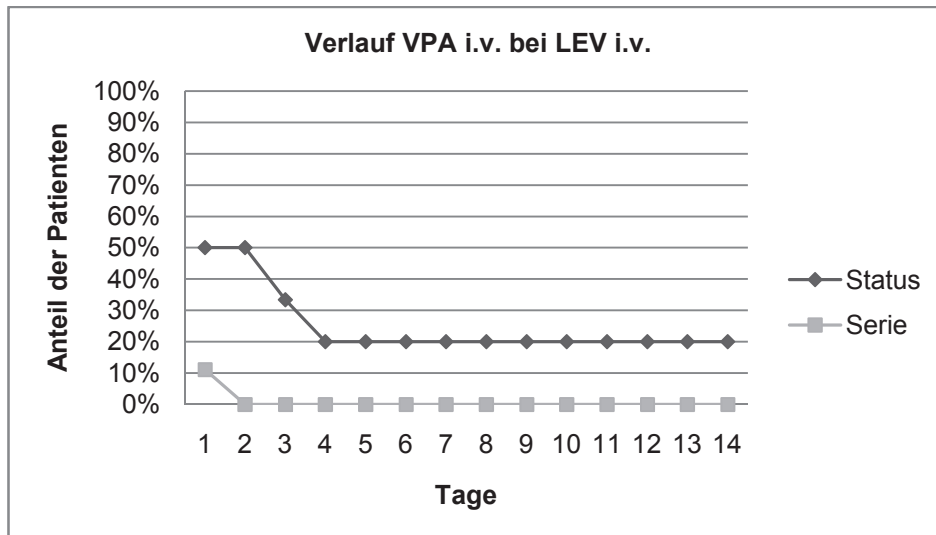


**Abbildung 25: Anteil der Patienten mit zusätzlicher Gabe von Benzodiazepinen i.v. bei LEV i.v. im Verlauf bei Anfallsstatus und -serie**



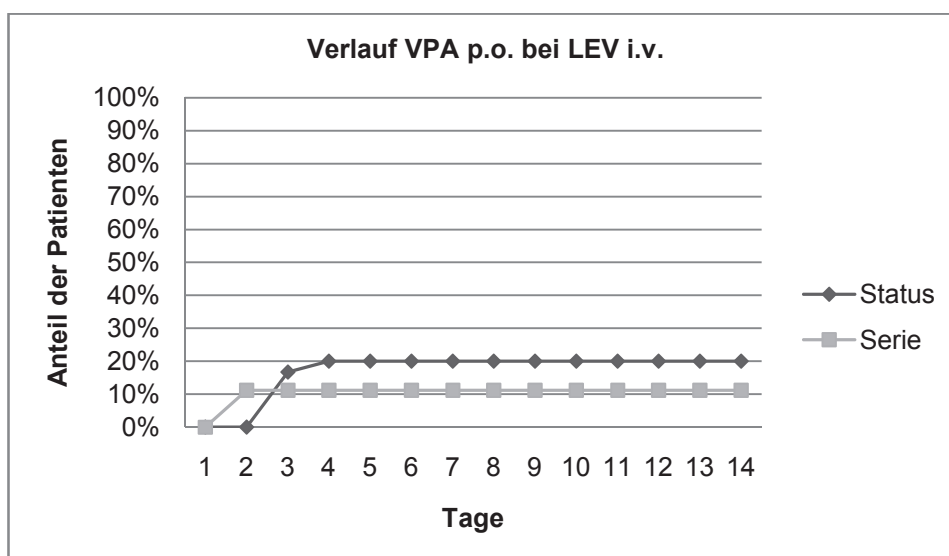
**Abbildung 26: Anteil der Patienten mit zusätzlicher Gabe von Benzodiazepinen p.o. bei LEV i.v. im Verlauf bei Anfallsstatus und -serie**

Der Verlauf der Benzodiazepin-Gabe p.o. über die Zeit zeigt ähnliche Unterschiede zwischen Patienten mit Anfallsstatus und -serie. Während Patienten mit Anfallsserie zu Beginn der Therapie mit Benzodiazepinen p.o. behandelt wurden, nämlich vom 2.-7. Tag ca. 10- 20% der Patienten (das entspricht 3 Patienten), wurden Patienten mit Anfallsstatus erst ab dem 4. Tag mit Benzodiazepinen p.o. behandelt (das entspricht einem Patient (7)).



**Abbildung 27: Anteil der Patienten mit zusätzlicher Gabe von VPA i.v. bei LEV i.v. im Verlauf bei Anfallsstatus und -serie**

Abbildung 27 zeigt den deutlichen Unterschied bei der i.v. VPA-Therapie zwischen Patienten mit Anfallsstatus und -serie. Zu Beginn der Therapie erhielten 50% der Patienten mit Anfallsstatus VPA i.v. Ab dem 4. Tag bekamen noch 20% der Patienten (das entspricht einem Patienten (2)) mit Anfallsstatus VPA i.v. Lediglich 10% der Patienten (das entspricht einem Patienten (12)) mit Anfallsserie erhielten am 1. Tag VPA i.v.



**Abbildung 28: Verlauf der Komedikation mit VPA p.o. bei Patienten mit LEV i.v. bei Anfallsstatus und -serie**

In Abbildung 28 kann man erkennen, dass VPA p.o. bei Patienten mit Anfallsserie ab dem 2. Therapietag bei 10% der Patienten (12) gegeben wurde. Bei Patienten mit Anfallsstatus wurde ab dem 3. Tag VPA p.o. verabreicht, und zwar einem Patienten (7).

#### 4.2.3.3 Komedikation bei VPA i.v.

Benzodiazepine waren auch bei der Therapie mit VPA i.v. das am häufigsten verwendete Komedikament. 13 der 15 Patienten erhielten ein Benzodiazepin i.v. Unter den Benzodiazepinen wurde wiederum Clonazepam i.v. am meisten appliziert, nämlich bei 12 Patienten.

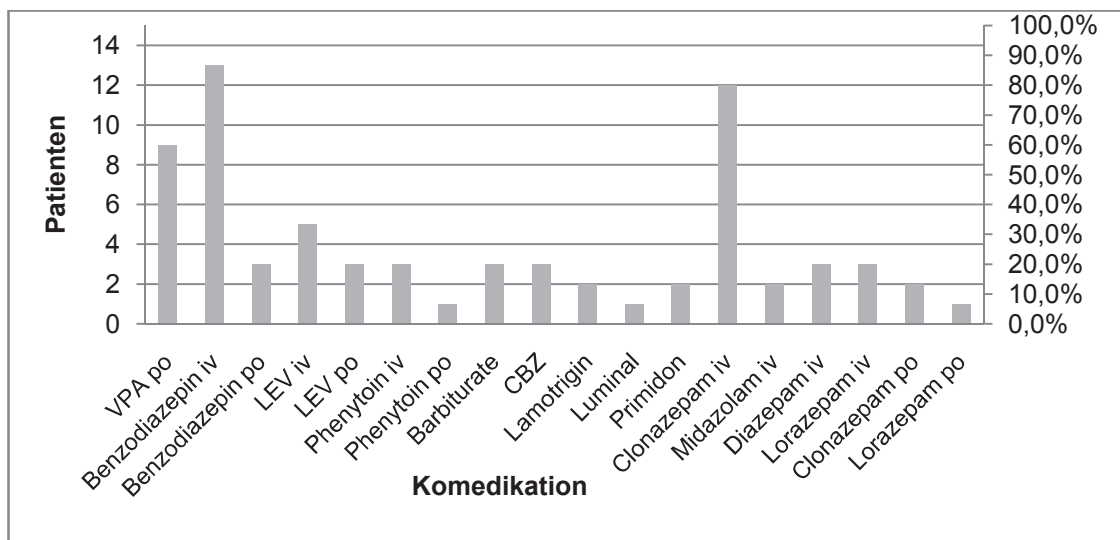


Abbildung 29: Komedikation bei Patienten unter i.v. Medikation mit VPA

VPA p.o. erhielten 9 der 15 Patienten (60%). Weitere 5 Patienten wurden zusätzlich mit LEV i.v. behandelt (33%). Alle weiteren zusätzlichen Medikamente wurden höchstens bei 3 Patienten eingesetzt.

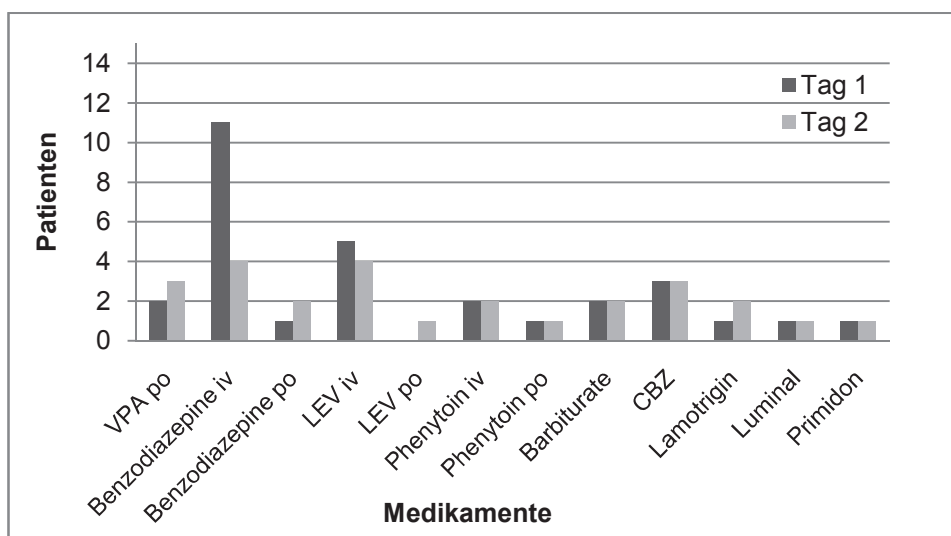
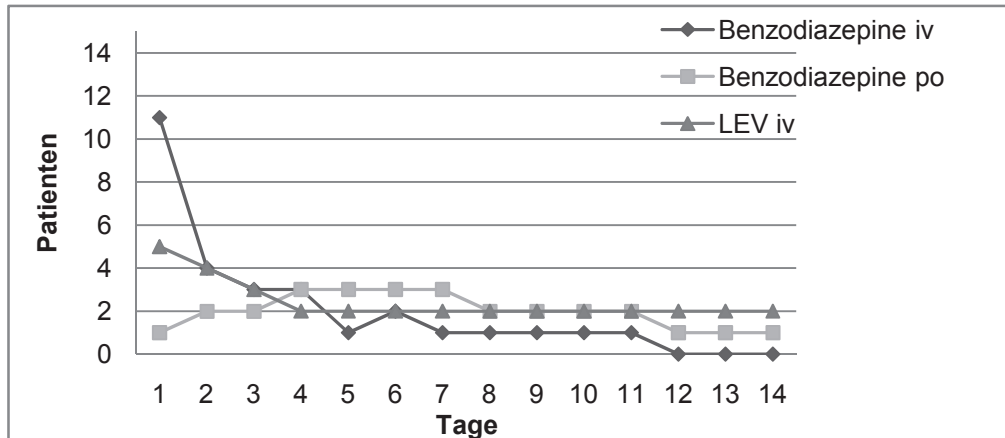


Abbildung 30: Komedikation bei VPA i.v. an den ersten 2 Therapietagen

Benzodiazepine i.v. stellten das am häufigsten verwendete Komedikament des 1. Tages dar. Es wurde 11 Patienten verabreicht. Alle anderen Medikamente bekamen am 1. Tag nur maximal 5 Patienten. Deutlich erkennt man auch den Rückgang der Benzodiazepin-Gaben am 2. Tag der Therapie. Hier erhielten nur noch 4 Patienten Benzodiazepine i.v. Das entsprach einer Reduktion um 64%. Dagegen stiegen die orale Applikation von VPA, Benzodiazepinen und LEV im Vergleich zum 1. Tag.



**Abbildung 31: Benzodiazepine und LEV i.v. bei VPA i.v. über 14 Tage**

Abbildung 31 zeigt den Verlauf der i.v. Benzodiazepin- und LEV -Gaben im Verlauf über 14 Tage. Die Anzahl der Patienten, die Benzodiazepine i.v. erhielten, fiel am 3. Tag auf 3 Patienten. Ab dem 7. Tag erhielt nur noch ein Patient (9) für weitere 5 Tage Benzodiazepine i.v.

P.o. wurde bei maximal 3 Patienten (7, 12, 24) ein Benzodiazepin verabreicht. Patient (24) wurde zuvor in einem auswärtigen Krankenhaus zunächst mit Benzodiazepinen i.v. dann p.o. behandelt und wegen nicht beherrschbarem Status ins UKD verlegt. Patient (7) war bei bekannter Epilepsie auch im weiteren stationären Verlauf nicht anfallsfrei. Bei Patient (12) lagen verminderte Wirkspiegel der Antiepileptika aufgrund eines gastrointestinalen Infekts vor.

Die LEV -Gabe sank kontinuierlich von 5 Patienten zu Beginn der Therapie auf einen Patienten (2) ab dem 4. Tag.

Clonazepam war mit Abstand das am meisten verwendete Benzodiazepin. Am 1. Tag wurden 8 Patienten mit Clonazepam i.v., jeweils 3 mit Diazepam i.v. oder Lorazepam i.v. und 2 Patienten mit Midazolam i.v. behandelt. P.o. wurde an den ersten 2 Tagen nur Clonazepam verwendet. Im weiteren Verlauf erhielt ein Patient Lorazepam p.o.

#### 4.2.3.4 Vergleich der Komedikation bei LEV i.v. und bei VPA i.v.

Benzodiazepine i.v. waren bei beiden Therapien die am häufigsten verwendeten Komedikamente: 11 Patienten mit LEV i.v. und 13 Patienten mit VPA i.v. erhielten es zusätzlich. 5 Patienten erhielten sowohl LEV als auch VPA i.v. Alle weiteren Medikamente wurden höchstens bei 4 Patienten (bei LEV i.v.) bzw. bei 3 Patienten (VPA i.v.) verwendet.

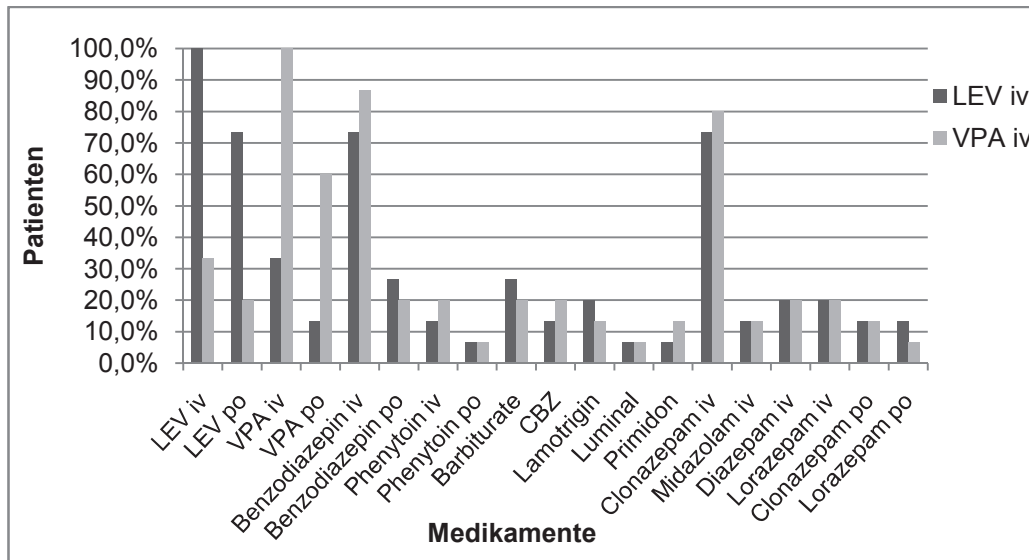


Abbildung 32: Komedikation bei LEV i.v. und VPA i.v.

Der Verlauf der Therapien mit Benzodiazepinen i.v. und p.o. unterschied sich bei den beiden Patientengruppen kaum.

#### 4.2.4 Medikation bei Entlassung

Tabelle 10 zeigt die Medikation vor Aufnahme und bei Entlassung. Die verstorbenen Patienten (10, 23) sind nicht aufgeführt.

**Tabelle 10: Dauermedikation vor Aufnahme und bei Entlassung; Abkürzungen: CBZ, Carbamazepin; LEV, Levetiracetam; LTG, Lamotrigin; LZP, Lorazepam; PHT, Phenytoin; VPA, Valproat**

| Pat. Nr. | Medikation vor Aufnahme | Medikation bei Entlassung    | Erstereignis |
|----------|-------------------------|------------------------------|--------------|
| 1        | LEV, LTG                | LEV, LTG                     | nein         |
| 2        | CBZ, LTG, Luminal       | LEV i.v. , VPA i.v.          | nein         |
| 3        | CBZ                     | LEV, CBZ                     | nein         |
| 4        | LTG                     | LTG                          | nein         |
| 5        |                         | LEV                          | ja           |
| 6        |                         | LEV                          | ja           |
| 7        | LEV, PHT, Primidon      | LEV, PHT, VPA, LZP, Primidon | nein         |
| 8        |                         | LEV                          | ja           |
| 9        | CBZ, LTG                | LEV, Luminal                 | nein         |
| 11       |                         | LEV                          | ja           |
| 12       | LEV, VPA, LTG           | LEV, VPA, LTG                | nein         |
| 13       | LZP                     | LEV, LZP                     | nein         |
| 14       |                         | LEV                          | ja           |
| 15       |                         | LEV i.v.                     | ja           |
| 16       |                         | VPA                          | nein         |
| 17       |                         | VPA                          | ja           |
| 18       |                         | PHT i.v.                     | ja           |
| 19       | VPA                     | VPA                          | nein         |
| 20       |                         | VPA                          | ja           |
| 21       |                         | VPA i.v. , LTG               | ja           |
| 22       |                         | VPA                          | ja           |
| 24       |                         | CBZ, Mylepsium               | ja           |
| 25       |                         | VPA                          | ja           |

Bei Entlassung wurden 14 Patienten (64%) mit nur einem Präparat und 6 Patienten (27%) mit 2 Medikamenten zur Anfallsprophylaxe behandelt. Patient (2) wurde nicht berücksichtigt, da der Anfallsstatus zum Zeitpunkt der Verlegung noch bestand. Nur 2 Patienten bekamen mehr als 2 Medikamente zur Anfallsprophylaxe, sie waren auch schon vor Aufnahme mit mehr als 2 Antikonvulsiva eingestellt. Unter den Patienten, die die erste antikonvulsive Dauermedikation bekamen, erhielten 12 Patienten (86%) 1 Medikament und 2 Patienten (14%) 2 Medikamente.

**Tabelle 11: Medikation vor und bei Entlassung bei Patienten mit LEV i.v. und VPA i.v.**

|                                                                        | LEV i.v. |        | VPA i.v. |        |
|------------------------------------------------------------------------|----------|--------|----------|--------|
| Patienten (n)                                                          | 13       | 13     | 12       | 12     |
| Dauermedikation mit LEV bei LEV i.v. bzw. VPA bei VPA i.v.             | 12       | 92,3%  | 9        | 75,0%  |
| Erste Dauermedikation                                                  | 7        |        | 9        |        |
| Davon mit LEV bei LEV i.v. bzw. VPA bei VPA i.v.                       | 7        | 100,0% | 6        | 66,7%  |
| Dauermedikation zuvor ohne LEV bei LEV i.v. bzw. ohne VPA bei VPA i.v. | 3        |        | 1        |        |
| davon jetzt mit LEV bei LEV i.v. bzw. ohne VPA bei VPA i.v.            | 2        | 66,7%  | 1        | 100,0% |

Tabelle 11 zeigt die Dauermedikation bei Entlassung bezogen auf die Patienten, die zuvor entweder mit LEV i.v. oder VPA i.v. behandelt wurden. Ein Patient (2) wurde hier nicht berücksichtigt, weil der Anfallsstatus bei Entlassung weiterhin bestand. Wurde nach Erstereignis eine Dauermedikation begonnen, so erfolgte sie nach LEV i.v. immer mit LEV, nach VPA i.v. nur zu 66,7% mit VPA. Bei Patienten, deren zu vorige Dauermedikation LEV bzw. VPA nicht beinhaltete, wurde dieses bei LEV in 2 von 3 Fällen ergänzt, bei VPA in einem Fall (von 1). Insgesamt wurden 92% der Patienten mit LEV und 75% der Patienten mit VPA zur Fortführung der Therapie entlassen, wenn sie zuvor mit demselben Präparat i.v. behandelt wurden.

### 4.3 Sistieren des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie und Anfallsfreiheit im Verlauf

Das Ziel jeder Therapie ist die schnellstmögliche Durchbrechung eines Anfallsstatus oder einer Anfallsserie sowie Anfallsfreiheit im weiteren Verlauf.

Folgende Fragen waren von Interesse:

- Konnten die Anfallsstatus bzw. -serien durchbrochen werden? Wenn ja, wie lange bestanden sie?
- Welche und wie viele Medikamente wurden dazu benötigt?
- Welches Medikament bis zum Sistieren des Anfallsstatus bzw. der -serie wurde zuletzt gegeben?
- Wurde im weiteren stationären Verlauf Anfallsfreiheit erreicht?

#### 4.3.1 Durchbrechung des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie

##### 4.3.1.1 Gesamtdauer des Anfallsstatus /Anfallsserie und Dauer bis zum Sistieren

Abbildung 33 zeigt, dass insgesamt bei 23 der 25 Patienten der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie durchbrochen werden konnte. Bei 2 Patienten (2, 10) konnte kein Sistieren des Anfallsstatus erreicht werden. Direkt mit dem Beginn der pharmakologischen Therapie (am UKD) sistierte der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie bei 17 Patienten (68%). Zwischen dem 2.-7. Therapietag sistierten die Anfallsstatus und -serien der übrigen 6 Patienten (4, 9, 18, 22, 23, 24).

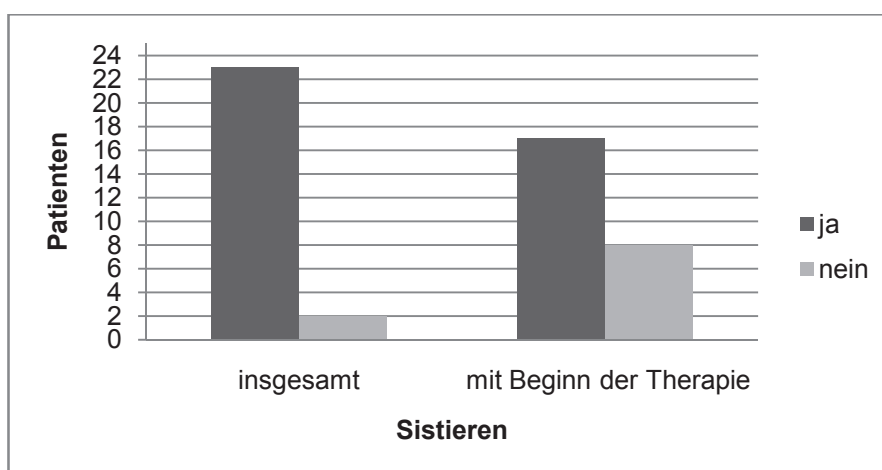


Abbildung 33: Sistieren der Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie

Die Gesamtdauer des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie wurde erfasst, da nicht alle Patienten mit Beginn der epileptischen Ereignisse im UKD behandelt wurden und somit die Gesamtdauer nicht mit der Dauer bis zum Sistieren bei Therapie im UKD übereinstimmen muss. Bei mehr als der Hälfte der Patienten (14 der 25 Patienten) konnte der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie am selben Tag, also am Tag des Auftretens, durchbrochen werden.

Tabelle 12 zeigt die übrigen 11 Patienten mit der Gesamtdauer des Anfallsstatus bzw. der -serie und deren Dauer bis zum Sistieren. 4 Patienten (2, 9, 10, 24) wurden mit Beginn des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie in einem externen Krankenhaus behandelt und erst im Verlauf ins UKD verlegt. Bei keinem dieser Patienten konnte der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie sofort bei Übernahme durchbrochen werden.

**Tabelle 12: Patienten mit Anfallsstatus bzw. -serie von mindestens einem Tag Gesamtdauer**

| Patient Nr. | Sistieren (nach x Tage im UKD) | Gesamtdauer Status/Serie (Tage) | Station (UKD) |
|-------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------|
| 2           | kein Sistieren                 | Mind. 28                        | Von extern    |
| 10          | kein Sistieren                 | 5                               | Von extern    |
| 24          | 6                              | 20                              | Von extern    |
| 18          | 5                              | 7                               | UKD           |
| 9           | 4                              | 7                               | Von extern    |
| 22          | 3                              | 3                               | UKD           |
| 4           | 2                              | 2                               | MI            |
| 23          | 1                              | 4                               | MI            |
| 11          |                                | 2                               | NE            |
| 12          |                                | 1                               | NE            |
| 15          |                                | 1                               | NE            |

2 der Patienten (18, 22) lagen zunächst in einer anderen Klinik des UKDs und wurden konsiliarisch neurologisch betreut. Bei beiden Patienten wurde der Anfallsstatus nach Verlegung auf die neurologische Station sofort durchbrochen.

Zwei Patienten (4, 23) wurde intensivmedizinisch, dabei ein Patient (4) mit Barbituratnarkose, behandelt. Der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie sistierte bei ihnen nach 1 bzw. 2 Tagen nach Beginn der Therapie.

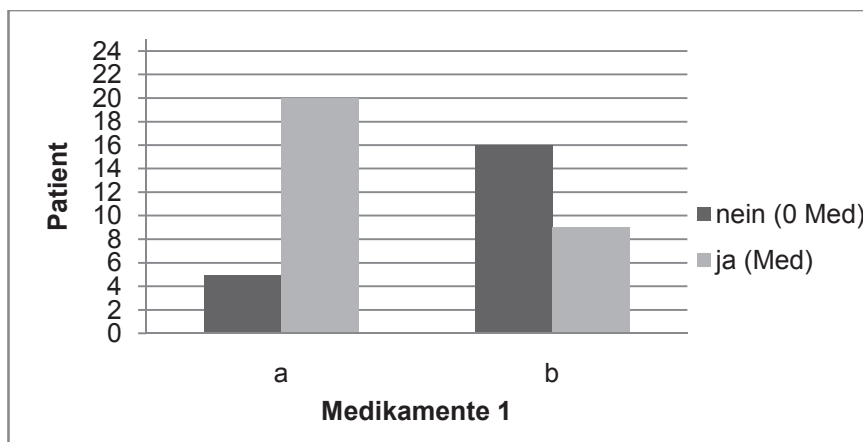
Ein Patient (11) wurde aus der psychiatrischen Klinik zugewiesen. Ein Patient (12) stellte sich erst einen Tag nach Beginn der Anfallsserie in der Notaufnahme vor und ein Patient (15) entwickelte im Verlauf der stationären Behandlung eines Hirninfarktes eine Anfallsserie, die erst einen Tag nach Beginn behandelt wurden. Bei diesen Patienten sistierten der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserien prompt mit Beginn der Therapie.

#### **4.3.1.2 Pharmaka**

Erfasst wurden alle Medikamente, die die Patienten bis zum Sistieren des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie vom Notarzt oder im UKD erhielten. Jenes Medikament, welches als letztes bevor es zum Sistieren der Anfälle kam gegeben wurde, wurde von denen, die zuvor

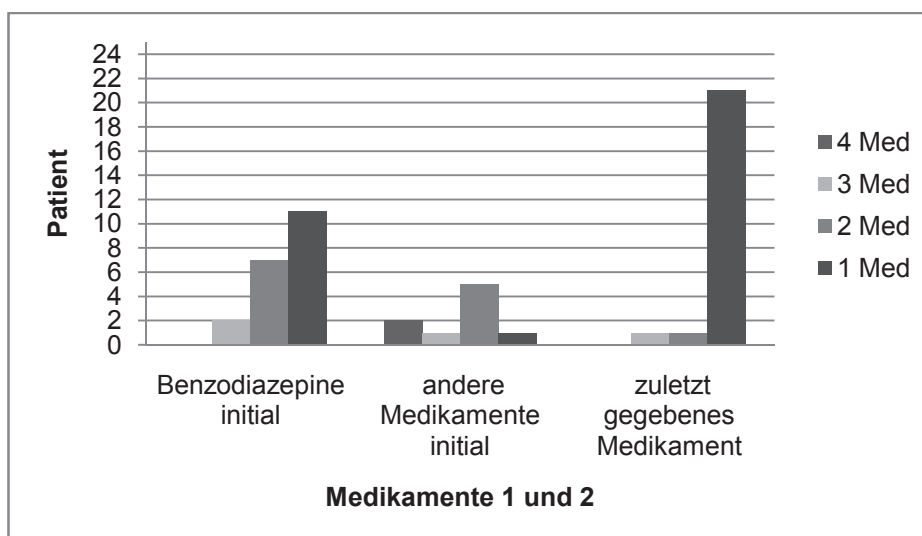
verabreicht wurden, getrennt bewertet und in Gruppe 2 eingeordnet. Alle übrigen Medikamente gehörten somit zur Gruppe 1. Dabei wurde zwischen Benzodiazepinen (1A) und allen übrigen Medikamenten (1B) unterschieden. In 1B wurden folgende Medikamente verwendet: VPA i.v. (7 mal), LEV i.v. (5 mal), Carbamazepin (3 mal), Phenytoin i.v. (3 mal), VPA p.o. (2 mal), Lamotrigin, LEV p.o., Luminal und Trapanal (je 1 mal).

Abbildung 34 zeigt, wie viele Patienten ein Medikament der Gruppe 1 erhielten. Auffällig ist, dass 20 der 25 Patienten mit einem Benzodiazepin initial behandelt wurden, aber nur 9 Patienten mit einem Medikament der Gruppe 1B. Nur 3 Patienten (6, 11, 12) bekamen gar kein Medikament der Gruppe 1.



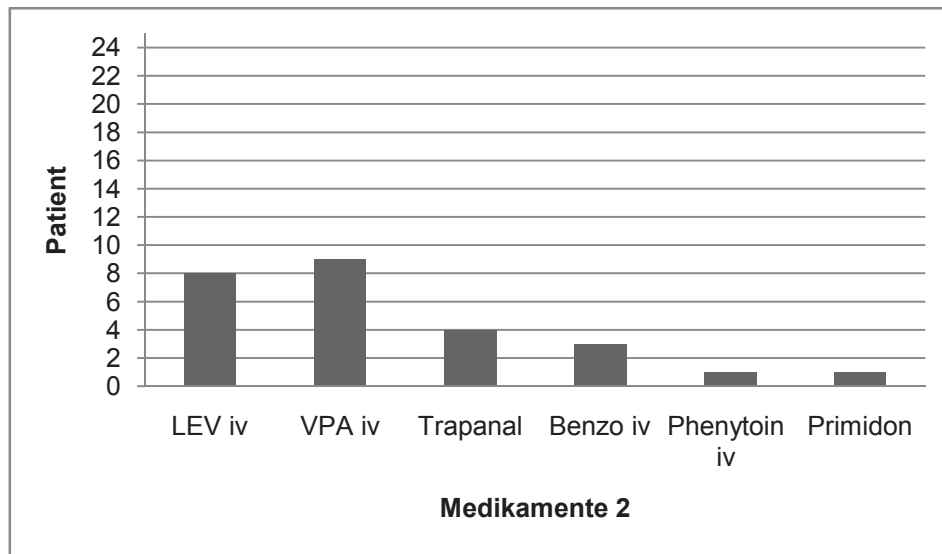
**Abbildung 34: Anzahl der Patienten mit einem Medikament der Gruppe 1**

Zudem erhielten die meisten Patienten nur 1 Benzodiazepin (11 Patienten). 7 Patienten bekamen 2 und nur 2 Patienten (13, 25) 3 Benzodiazepine. Wenn Medikamente der Gruppe 1B verwendet wurden, dann meistens in Kombination. Nur einer der 9 Patienten erhielt ein einziges Medikament, die meisten Patienten bekamen 2 Medikamente dieser Gruppe.



**Abbildung 35: Anzahl der Patienten mit 1-4 Medikamenten der Gruppen 1 und 2**

Bei 23 Patienten konnte unter pharmakologischer Therapie ein Durchbrechen des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie erreicht werden.



**Abbildung 36: Anzahl der Patienten mit einem Medikament der Gruppe 2**

In Abbildung 36 sieht man die Medikamente der Gruppe 2, nach denen es zum Sistieren kam, sowie die Anzahl der Patienten, die diese Medikamente erhielten. Bei den meisten Patienten handelte es sich um VPA i.v. (39%) und LEV i.v. (35%). Trapanal führte bei 4 Patienten letztendlich zum Sistieren des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie. Bei 2 Patienten mussten mehrere Medikamente zur Gruppe 2 gerechnet werden, da sie zeitlich nicht vom Durchbrechen des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie zu trennen waren. Patient (12) bekam ein Benzodiazepin, LEV i.v. und VPA i.v., was zum Durchbrechen der Anfallsserie führte. Zuvor war kein Medikament gegeben worden. Durch ein Benzodiazepin und VPA i.v. sistierte bei Patient (22) die Anfallsserie. Dieser war zuvor bereits mit beiden Medikamenten sowie CBZ behandelt worden. 2 Patienten (6, 11) wurden nur mit LEV i.v. behandelt, was prompt zum Durchbrechen des Anfallsstatus führte.

Tabelle 13 gibt einen Überblick über alle Patienten und deren Medikation bis zum Sistieren des Anfallsstatus bzw. der –serie. Insgesamt wurde 32mal ein Benzodiazepin verabreicht, wovon Clonazepam am häufigsten (59%), Diazepam (22%), Lorazepam und Midazolam (je 9%) deutlich seltener verwendet wurde.

Insgesamt 12 Patienten erhielten bis zum Sistieren des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie LEV i.v. Bei 66,7 % (8 von 12) der Patienten war LEV i.v. das zuletzt gegebene Medikament. Bei den Patienten, bei denen LEV nicht zum Erfolg führte, kam es entweder durch die Anwendung von Trapanal zum Sistieren des Anfallsstatus bzw. der –serie, oder ein Sistieren konnte gar nicht erreicht werden.

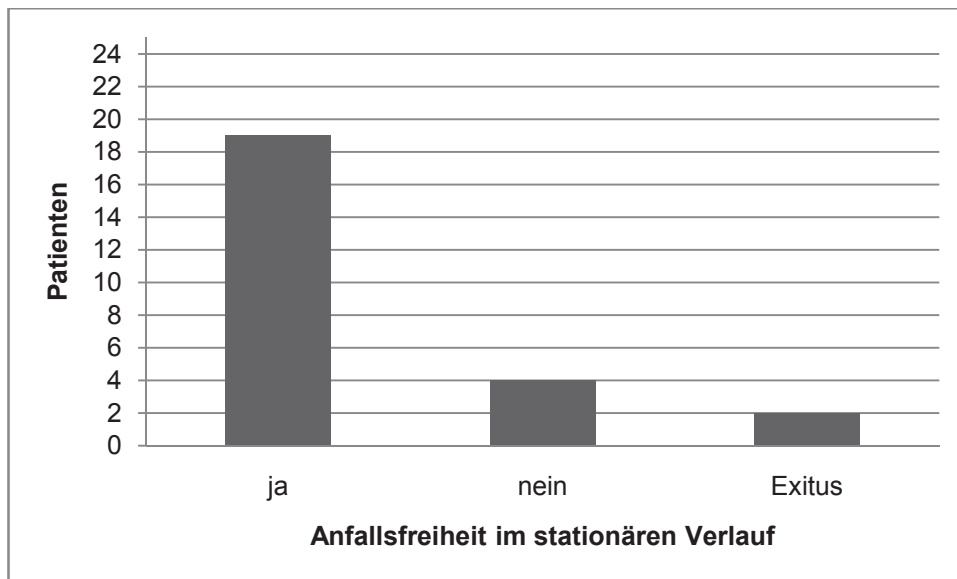
Insgesamt 15 Patienten wurden bis zum Sistieren des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie mit VPA i.v. behandelt. In 60% (9 von 15) der Fälle war VPA i.v. das zuletzt gegebene Medikament. In je einem Fall, in dem VPA i.v. zuvor den Anfallsstatus bzw. die –serie nicht durchbrechen konnte, war Phenytoin i.v. oder Primidon p.o. erfolgreich, in 2 weiteren Fällen Trapanal.

**Tabelle 13: Einzelne Medikamente bis zum Sistieren des Anfallsstatus bzw. der –serie; Abkürzungen: CBZ, Carbamazepin p.o.; CZP, Clonazepam i.v.; DZP, Diazepam i.v.; LEV, Levetiracetam i.v.; LTG, Lamotrigin p.o.; LZP, Lorazepam i.v.; MDZ, Midazolam i.v.; PHT, Phenytoin i.v.; VPA, Valproat i.v.**

| Pat.Nr. | Medikamente Gruppe 1              | Medikamente Gruppe 2 |
|---------|-----------------------------------|----------------------|
| 1       | CZP                               | LEV                  |
| 2       | LEV+ PHT+ Trapanal→ +VPA          | KEIN SISTIEREN       |
| 3       | DZP                               | LEV                  |
| 4       | CZP+ LEV+ PHT                     | Trapanal             |
| 5       | DZP→ CZP                          | LEV                  |
| 6       |                                   | LEV                  |
| 7       | LZP→ CZP                          | VPA                  |
| 8       | CZP                               | LEV                  |
| 9       | MDZ+ LEV + VPA + CBZ+ Luminal→CZP | Trapanal             |
| 10      | CZP→ VPA+LEV                      | KEIN SISTIEREN       |
| 11      |                                   | LEV                  |
| 12      |                                   | LZP→ LEV +VPA        |
| 13      | CZP + MDZ + DZP                   | Trapanal             |
| 14      | DZP→CZP                           | CZP                  |
| 15      | CZP                               | LEV                  |
| 16      | CZP+DZP+PHT                       | VPA                  |
| 17      | CZP                               | VPA                  |
| 18      | LTG→VPA→LEV p.o.                  | PHT                  |
| 19      | CZP                               | VPA                  |
| 20      | CZP                               | VPA                  |
| 21      | CZP+DZP→VPA                       | Trapanal             |
| 22      | CBZ                               | VPA+CZP              |
| 23      | LZP→ CZP                          | VPA                  |
| 24      | VPA + CZP p.o. + VPA p.o. + CBZ   | Primidon             |
| 25      | CZP+MDZ+DZP                       | VPA                  |

#### 4.3.2 Anfallsfreiheit im stationären Verlauf

Abbildung 37 zeigt, dass 19 Patienten im weiteren stationären Verlauf anfallsfrei waren. Bei 3 Patienten (4, 7, 13) kam es auch nach Durchbrechen des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie innerhalb des Beobachtungszeitraums zu weiteren epileptischen Anfällen. Ein Patient (2) wurde mit fortdauerndem Anfallsstatus verlegt und 2 Patienten starben. Damit traten bei 86% der Patienten, deren Anfallsstatus oder Anfallsserie zuvor sistierte, keine epileptischen Anfälle mehr auf.



**Abbildung 37: Anzahl der Patienten mit folgendem stationärer Verlauf: anfallsfrei, nicht anfallsfrei, Exitus**

#### **4.3.3 Zusammenfassung**

Bei 92 % der Patienten (23 Patienten) konnte der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie durchbrochen werden. Bei 68% der Patienten (17 von 25) sistierte der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie mit Beginn der Therapie am UKD.

Bei den Patienten, die aus einem anderen Krankenhaus verlegt wurden, konnte der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie nach frühestens 4 Tagen oder gar nicht durchbrochen werden.

Der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie bei Patienten, die konsiliarisch in anderen Abteilungen des UKD (ausgenommen internistische Intensivstation MI) betreut wurden, sistierte entweder sofort mit Beginn der Therapie oder erst nach Verlegung in die Neurologie (2 von 4 Patienten).

VPA i.v. (9 Patienten) und LEV i.v. (8 Patienten) stellten die häufigsten zuletzt gegebenen Medikament bis zum Sistieren des Anfallsstatus oder der Anfallsserie dar. In 60% bzw. 67% der Patienten, die VPA oder LEV i.v. vor Sistieren des Anfallsstatus bzw. der –serie bekamen, führte dieses Medikament zum Erfolg.

Bei 92% der Patienten wurden zuvor bereits ein oder mehrere Antiepileptika, vor allem Benzodiazepine (bei 20 Patienten), verabreicht.

Im Beobachtungszeitraum traten bei 86% der Patienten keine weiteren epileptischen Anfälle mehr auf.

## 5 Diskussion

In dieser retrospektiven Studie wurden 25 Patienten mit Anfallsstatus (60%) oder Anfallsserie (40%) hinsichtlich des Therapieverlaufes untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei 58 Jahren  $\pm$  21, 36% der Patienten waren älter als 60 Jahre. Das entsprach dem mittleren Alter der Patienten aus früheren Studien zum Anfallsstatus (50-70 Jahre)<sup>8 9 11 12 18 30 40</sup>. 64% der Patienten dieser Untersuchung waren Frauen. In großen, auf der Population basierenden Studien zum Anfallsstatus war die Geschlechterverteilung genau gegensätzlich mit doppelt so vielen Männern wie Frauen<sup>2 18-20</sup>.

2 Patienten, beide hatten ein Anfallsstatus, verstarben während des stationären Aufenthalts im UKD. Die Mortalitätsrate dieser Untersuchung (8%) lag im unteren Bereich der Mortalitätsraten großer Studien zum Anfallsstatus, bezogen auf den Zeitraum des stationären Aufenthalts oder innerhalb von 30 Tagen nach Anfallsstatus<sup>2</sup>. Die Todesursachen stimmten nicht direkt mit der Ursache des Anfallsstatus überein, sondern waren eine Kombination aus Komplikationen durch die Grunderkrankung, den Anfallsstatus, dessen Therapie oder das Koma, was die zweithäufigste Todesursache bei Patienten mit Anfallsstatus ist<sup>3</sup>.

Bei 15 Patienten (60%) handelte es sich um ein Erstereignis, wobei zu 67% ein Anfallsstatus vorlag. Die Häufigkeit von Erstereignissen innerhalb der Patientenkollektive wurde in sehr wenigen der vorangegangenen Untersuchungen zum Anfallsstatus oder zur Anfallsserie erfasst und lag dort zwischen 50%<sup>18</sup> und 58%<sup>19</sup>.

In 92% der Fälle handelte es sich um eine symptomatische Epilepsie, bei 8% der Patienten lag eine Temporallappenepilepsie vor. Vaskuläre (32%) oder traumatische (20%) Ursachen lagen dem Anfallsstatus oder der Anfallsserie am häufigsten zu Grunde. Insgesamt entsprach die Verteilung der Ätiologien der Verteilung anderer Studien, wobei allerdings der Anteil an zerebrovaskulären Ursachen (40-74% der symptomatischen Ursachen des Anfallsstatus) größer war als bei dieser Untersuchung<sup>18 29-32</sup>.

Eine fokale Anfallssemiologie trat bei 17 der 25 Patienten auf, davon waren 59% einfach-fokale Anfälle. Bei 17 der 25 Patienten (68%) kam es zur sekundären Generalisierung.

Eine fokale Anfallssemiologie kam bei Anfallsserien häufiger (80%) vor als bei Anfallsstatus (60%). Fast alle Serien fokaler Anfälle generalisierten sekundär (88%). Nur 44% der fokalen Anfälle bei Anfallsstatus generalisierten sekundär. Eine sekundäre Generalisierung ohne identifizierten Fokus lag häufiger bei einem Anfallsstatus (33%) als bei einer Anfallsserie (10%) vor. In den vorangegangenen Studien zu Anfallsstatus und Anfallsserien wurden Patienten mit einheitlichen (z.B. nur komplex-fokalen Anfallsstatus) oder unterschiedlichen

Anfallstypen eingeschlossen, sodass unterschiedliche Verteilungen der Semiologien in den einzelnen Studien vorliegen und ein Vergleich bezüglich der Verteilung hier nicht sinnvoll erscheint.

## **5.1 Therapie des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie**

### **5.1.1 Verweildauer**

Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten betrug  $11,8 \pm 8,3$  (SD) Tage. 9 Patienten (36%) wurden im Durchschnitt  $8,8 \pm 9,1$  Tage lang auf einer Intensivstation und 21 Patienten im Durchschnitt  $10,2 \pm 7,6$  Tage auf einer Normalstation behandelt.

Patienten mit einem Anfallsstatus wurden doppelt so lange behandelt, lagen doppelt so lang auf einer Normalstation und 6mal länger auf einer Intensivstation als Patienten mit einer Anfallsserie. Es scheint einen deutlichen Unterschied zwischen Patienten mit Anfallsstatus und Anfallsserie bezüglich der Verweildauer vorzuliegen ( $d > 1$ ).

Es gibt bis dato keine Publikationen, die sich mit der Verweildauer bei Anfallsstatus oder Anfallsserie befassen.

### **5.1.2 Anzahl der Medikamente pro Tag**

Die mittlere Anzahl der Medikamente pro Patient pro Tag sank kontinuierlich von  $3,0 \pm 0,3$  (SEM) Medikamenten am 1. Tag auf  $1,4 \pm 0,2$  (SEM) Medikamente.

An den ersten 3 Therapietagen bekamen die meisten Patienten 2 Medikamente. Ab dem 4. Tag stellte die Monotherapie die häufigste Therapieform dar. Die Anzahl der Patienten, die eine Monotherapie bekamen, stieg von Beginn an kontinuierlich an und erreichte am 9. Tag ihr Maximum mit 16 Patienten.

Der Therapieverlauf hinsichtlich der Anzahl der Medikamente verlief bei Anfallsstatus und Anfallsserie ähnlich: die Monotherapie stellte im Verlauf die häufigste Therapieform dar, während bei Anfallsserien im Durchschnitt weniger Medikamente pro Patient verwendet wurden. Patienten mit einer Anfallsserie konnten schneller mit nur einem Medikament behandelt werden. Im Verlauf erhielten die Patienten mit Anfallsstatus im Mittel ca. 0,5 Medikamente mehr. Ein signifikanter Unterschied scheint aber nicht vorzuliegen (Effektstärke  $d < 0,5$  (Tag 1-7, 9-14),  $d < 0,7$  (Tag 8)). Am Ende des Beobachtungszeitraums war die mittlere Anzahl der Medikamente bei Anfallsstatus und Anfallsserie nahezu gleich.

Frühere Studien machten keine vergleichbaren Angaben zu der Anzahl der Medikamente, vor allem wurde der Verlauf nach Durchbrechen des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie nicht genauer dargestellt.

### 5.1.3 Therapieverlauf mit LEV

15 der 25 Patienten wurden mit LEV i.v. und 12 dieser Patienten auch mit LEV p.o. behandelt. 1 Patient verstarb und 2 Patienten konnten nicht auf eine orale Therapie umgestellt werden.

Im Mittel wurde innerhalb des Untersuchungszeitraums von 14 Tagen LEV i.v.  $5,2 \pm 1,3$  (SEM) Tage und LEV p.o.  $10,0 \pm 1,0$  (SEM) Tage verabreicht. Die Umstellung der intravenösen auf die orale Therapie erfolgte im Mittel am  $4,5 \pm 1,3$  (SEM) Tag, bei insgesamt 80% der Patienten. In der einzigen Studie, die sich unter anderem mit der Oralisierung von LEV im Verlauf der Untersuchung befasste, wurden im Mittel nach 2,16 Tagen (1.-5. Tag) mit LEV i.v. alle Patienten auf LEV p.o. umgestellt. Allerdings wurden Patienten mit Anfallsstatus (48% der Patienten), einzelnen Anfällen (38% der Patienten) und mit Therapie zur Anfallsprophylaxe (14%) zusammen gefasst<sup>12</sup>. In einer Studie zum Anfallsstatus erhielten 50% der Patienten 1-2 Tage, 36% 3-5 Tage und 14% 6 oder mehr Tage LEV i.v., wobei nicht eindeutig aus den Daten hervorgeht, ob die Behandlung mit LEV i.v. nach Durchbrechen des Anfallsstatus beendet oder, wie in dieser Untersuchung, noch fortgeführt wurde<sup>8</sup>.

Die Tagesdosis von LEV p.o. lag konstant zwischen 1500-2000 mg/die, mit Ausnahme des 1. Tages (1000 mg). Die Effektivität von LEV p.o. wurde in vielen Studien belegt, wobei zwischen einer Tagesdosis von 1000 mg und 2000 mg kein signifikanter Unterschied zu sein scheint<sup>48</sup>. Bei Patienten, die mit LEV p.o. nicht adäquat therapiert werden konnten, führte die Eskalation der Dosis auf über 3000 mg/die auch nicht zu einer Verbesserung<sup>8</sup>.

Am 1. Tag betrug die mittlere Tagesdosis LEV i.v. 1300 mg/die, am 2.-8. Tag ebenfalls 1500-2000 mg/die. Ab dem 9. Tag stieg die mittlere Tagesdosis auf 2000-2700 mg/die an. Es erhielten nur noch 3 bzw. ab dem 12. Tag 4 Patienten LEV i.v. Eine Untersuchung an Gesunden zeigte, dass LEV i.v. auch in hohen Dosierungen und in schnellen Infusionsraten (4000 mg in 15 Minuten, 2500 mg in 5 Minuten) gut toleriert wird und kein signifikanter Zusammenhang zwischen Dosis und Applikationszeit und dem Auftreten von Nebenwirkungen besteht<sup>52</sup>. Zahlreiche andere Studien bei Patienten mit Anfallsstatus bestätigten die gute Verträglichkeit und sichere Anwendung bei Tagesdosierungen von bis zu 9000 mg/die<sup>7-10 12 76 77</sup>. Bei Dosierungen von mehr als 3000 mg/die zeigte sich aber in einer Studie eine geringere Erfolgsrate bei der Durchbrechung des Anfallsstatus<sup>8</sup>. Die erste Applikation von LEV i.v. als Bolus zeigte sich bei Patienten mit Anfallsstatus effektiver als die kontinuierliche Applikation über einen Perfusor, zwischen Bolusapplikationen von 500-1000 mg zeigte sich im Vergleich zu 1500-2000 mg kein signifikanter Unterschied<sup>8</sup>.

Die Therapie mit LEV i.v. musste bei keinem Patienten abgebrochen werden. Nach Umstellung auf LEV p.o. wurde bei einem Patienten die Therapie mit LEV auf dessen eigenen Wunsch aufgrund von Nebenwirkungen (Müdigkeit) und anamnestisch unzureichender Wirkung bei einem früheren Therapieversuch beendet werden. Müdigkeit ist eine der typischen Nebenwirkungen von LEV, die absolute Inzidenz von Nebenwirkungen wurde aber in vorangegangene Studien als niedrig beschrieben<sup>10 47-50 53</sup>. Bei 2 weiteren Patienten (20%) trat Müdigkeit auf, welche sich nach Reduktion der Tagesdosis besserte und das Fortsetzen der Therapie erlaubte. Insgesamt zeigte sich, dass LEV gut toleriert und vertragen wurde, was mit den Ergebnissen der oben genannten Studien übereinstimmt.

#### **5.1.3.1 Anfallsstatus versus Anfallsserie**

Die Umstellung von intravenöser auf orale Therapie erfolgte im Mittel bei Patienten mit Anfallsstatus ( $6,8 \pm 3,5$  (SEM) Tag) später als bei Patienten mit Anfallsserie ( $3,4 \pm 1,0$  (SEM) Tag) (Effektstärke  $d = 0,63$ ;  $p = 0,12$ ). Insgesamt erhielten Patienten mit Anfallsserie öfter LEV p.o. als Patienten mit Anfallsstatus (89% vs. 50%).

Einen Vergleich der Therapie des Anfallsstatus und der Anfallsserie mit LEV i.v. stellte bis jetzt keine andere Studie dar, sodass ein Vergleich der Ergebnisse nicht erfolgen konnte.

#### **5.1.4 Therapieverlauf mit VPA**

Ebenfalls 15 der 25 Patienten erhielten VPA i.v., 9 Patienten erhielten VPA p.o. 2 Patienten verstarben und 2 Patienten konnten nur i.v. behandelt werden. VPA wurde innerhalb des Untersuchungszeitraums von 14 Tagen  $4,3 \pm 1,7$  (SEM) Tage i.v. und  $10,4 \pm 0,9$  (SEM) Tage p.o. verabreicht. Die Umstellung der intravenösen Therapie auf eine orale Therapie erfolgte im Mittel am  $3,8 \pm 1,3$  Tag. Studien, die ebenfalls die Behandlungstage und die Oralisierung von VPA untersuchen, gibt es bis dato nicht.

Die Tagesdosis von VPA p.o. lag ab dem 2. Tag zwischen 1200-1600 mg/die. Die Tagesdosis von VPA i.v. lag während der ersten 6 Tage im selben Bereich, stieg dann aber auf eine Dosis von bis zu 2850 mg/die an. Die Dosierung von VPA i.v. wird in den Leitlinien der DGN und in vorangegangenen Untersuchungen in Bezug auf das Körpergewicht angegeben und beträgt für die Bolusapplikation 20-30 mg/kg Körpergewicht<sup>14 43 78</sup>. Höhere Dosierungen von bis zu 78 mg/kg Körpergewicht scheinen bei ebenfalls guter Verträglichkeit keine Verbesserung der Effektivität zu bewirken<sup>11</sup>. Das Körpergewicht der Patienten dieser Untersuchung wurde nicht erfasst, die Tagesdosierungen lagen aber bei einem Körpergewicht zwischen 50-100 kg im empfohlenen Bereich.

Aufgrund von Ausbleiben der antikonvulsiven Wirkung wurde bei 2 Patienten die Therapie mit VPA i.v. und bei 1 Patienten mit VPA p.o. abgebrochen. Frühere Studien zeigten, wie in dieser Untersuchung, eine gute Verträglichkeit von VPA i.v. mit seltenem (Hypotonie,

respiratorische Störungen, Leberdysfunktion) bis gar keinem Auftreten von Nebenwirkungen<sup>11 26 40 43 78</sup>.

#### **5.1.4.1 Anfallsstatus versus Anfallsserie**

Ein Anfallsstatus lag bei 13 Patienten, eine Anfallsserie nur bei 2 Patienten vor, sodass ein Vergleich nicht möglich war.

#### **5.1.5 Komedikation**

Zusätzlich zu LEV bzw. zu VPA wurden vor allem Benzodiazepine i.v. eingesetzt (73% bei LEV, 87% bei VPA). An zweiter Stelle folgten LEV i.v. bei VPA und VPA i.v. bei LEV bei jeweils einem Drittel der Patienten. Alle anderen Medikamente kamen nur vereinzelt vor. Die Komedikation mit Benzodiazepinen i.v. erfolgte im Wesentlichen an den ersten beiden Therapietagen. Die verwendeten Medikamente entsprachen den gängigen bei Anfallsstatus und Anfallsserie verwendeten Antikonvulsiva<sup>13 14 26</sup>.

Bei Patienten mit Anfallsserie wurden Benzodiazepine i.v. häufiger eingesetzt als bei Patienten mit Anfallsstatus (89% vs. 67%). Alle übrigen Medikamente kamen, bis auf Lamotrigin, häufiger oder ausschließlich bei Patienten mit Anfallsstatus vor.

#### **5.1.6 Dauermedikation nach i.v. Therapie**

Bei allen Patienten wurde nach erfolgreicher Behandlung des Anfallsstatus oder der Anfallsserie eine Dauermedikation mit einem oder mehreren Antiepileptika zur Anfallsprophylaxe ein- oder fortgeführt. 64% der Patienten wurde mit einer Monotherapie und 27% mit einer Kombination aus 2 Medikamenten entlassen. Bei den Patienten, die zum ersten Mal auf eine antikonvulsive Dauermedikation eingestellt wurden, konnten 86% mit einer Monotherapie und 14% mit einer Kombinationstherapie aus 2 Präparaten entlassen werden. Durch die Ersttherapie mit einem Medikament werden statistisch gesehen etwa 50% der Patienten anfallsfrei, weitere 20% erlangen durch die Umstellung auf ein anderes Präparat Anfallsfreiheit<sup>1</sup>. Ein Großteil der Patienten, die mit Monotherapie entlassen wurden, könnte im Verlauf also auch weiterhin mit einem Antikonvulsivum anfallsfrei bleiben. Dafür müssten die Fälle dieser Patienten zu verschiedenen späteren Zeitpunkten weiterverfolgt werden, was in dieser Untersuchung nicht durchgeführt wurde.

92% der Patienten (12 von 13), die mit LEV i.v. behandelt wurden, bekamen auch bei Entlassung weiterhin LEV. Nur bei 75% der Patienten (9 von 12), die mit VPA i.v. behandelt wurden, wurde dieses auch zur Dauermedikation empfohlen. Handelte es sich um eine neu eingeführte Dauermedikation, so erfolgte sie immer mit LEV aber nur in 66,7% der Fälle mit VPA, wenn dieses auch zuvor zur Therapie des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie verwendet wurde.

## 5.2 Erfolg der pharmakologischen Therapie

Die Untersuchung zeigte, dass bei 92% Patienten der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie durchbrochen werden konnte. Bei 68% der Patienten sistierte der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie mit Beginn (1.Tag) der Therapie im UKD. Bei 56% der Patienten handelte es sich zudem um den Tag des Beginns des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie.

Initial erhielten 80% der Patienten Benzodiazepine i.v. und 36% der Patienten andere Medikamente (VPA i.v. > LEV i.v. > CBZ, PHT > VPA p.o. > LTG, LEV p.o., Luminal, Trapanal), welche nicht zum Durchbrechen des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie führten. Bei lediglich 8% der Patienten konnte durch die erste Medikamentengabe eine Durchbrechung mit einem bzw. mehreren Medikamenten erreicht werden. Benzodiazepine i.v. werden aktuell in den Leitlinien der DGN und in vielen vorangegangenen Untersuchungen zur Therapie des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie als Mittel der ersten Wahl empfohlen<sup>14 26 28 29 40</sup>. Insgesamt wird Lorazepam i.v. den anderen Benzodiazepinen vorgezogen<sup>13 14 26 28 29 31 36</sup>, die Leitlinien der DGN nennen aber auch die Präparate Diazepam und Clonazepam. In dieser Untersuchung zeigte sich deutlich eine Präferenz für die Verwendung von Clonazepam (59% der verwendeten Benzodiazepine bis zum Sistieren) gegenüber den übrigen Präparaten (22% Diazepam, je 9% Lorazepam und Midazolam).

Die Medikamente, die zum Sistieren des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie führten, waren 1. VPA i.v. (bei 39% der Patienten), 2. LEV i.v. (bei 35% der Patienten) und 3. Trapanal (bei 17% der Patienten).

Die Erfolgsrate von LEV i.v. lag bei dieser Untersuchung bei 66,7%, das heißt, von insgesamt 12 Patienten, die LEV i.v. bis zum Sistieren des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie bekamen, konnte mit LEV i.v. bei 8 Patienten den Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie durchbrochen werden. Bei den Versagern führte nur Trapanal zum Erfolg (50%) oder der Anfallsstatus blieb bestehen (50%). Nur wenige Studien mit geringer Anzahl an Patienten untersuchten bisher die Therapie des Anfallsstatus mit LEV i.v. In den meisten Untersuchungen wurde LEV uneinheitlich als Medikament der 1.,2. oder 3. Stufe, in einer Studie auch an 4. Stufe, eingesetzt und konnte so zwischen 67%<sup>12</sup>, 69%<sup>8</sup>, 71%<sup>10</sup> und 89%<sup>7</sup> der Anfallsstatus durchbrechen. Als Medikament der 1. Stufe wurden meist Benzodiazepine i.v. verwendet, danach meist VPA i.v. oder Phenytoin i.v. Eine ebenfalls retrospektive Studie zeigte die Effektivität von LEV i.v. (insgesamt 78%) als Medikament der 2. Stufe nach Benzodiazepinen i.v. (82%, 23 von 28 Patienten) im Gegensatz zur alleinigen Therapie mit LEV i.v. (0%, 0 von 2 Patienten!)<sup>77</sup>. In dieser Untersuchung bekamen ebenfalls 2 Patienten nur LEV i.v., in beiden Fällen sistierte der Anfallsstatus prompt. Die jüngste Studie untersuchte die frühe Therapie mit LEV i.v. (als 1. Medikament oder nach Benzodiazepinen

i.v.) und die Zusatztherapie (nach Benzodiazepinen, VPA und/oder Phenytoin), und konnte eine Abhängigkeit des Erfolgs von LEV i.v. von der Zeit zeigen (78,5% Sistieren nach früher Therapie vs. 46% Sistieren nach Zusatztherapie). Der Grund dieses Unterschiedes liegt aber wahrscheinlich in der Tatsache, dass ein Anfallsstatus schwerer zu therapieren ist, je länger er besteht<sup>9</sup>. Zur Therapie der Anfallsserie mit LEV i.v. gibt es momentan keine verwendbaren Studien.

Die Erfolgsrate von VPA i.v. lag bei 60%, bei 9 von 15 Patienten konnte mit VPA i.v. der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie durchbrochen werden. Bei den Versagern war je bei 1 Patienten (16,7%) Phenytoin i.v. bzw. Primidon p.o. und bei 2 Patienten (33,3%) Trapanal erfolgreich. Bei 2 Patienten (33,3%) blieb der Anfallsstatus bestehen. Verschiedene Studien untersuchten die Effektivität von VPA i.v. bei Anfallsstatus und zum Teil auch bei Anfallsserien. Als Medikament der 1. Stufe konnten mit VPA zwischen 66%<sup>43</sup> und 88%<sup>40</sup>, als Medikament der 2. Stufe 76%<sup>78</sup> (nach Diazepam) bzw. 78%<sup>43</sup> (nach PHT), und als Medikament der 1. bis 4. Stufe 63%<sup>11</sup> (nach verschiedenen Antikonvulsiva) der Anfallsstatus durchbrochen werden. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns bezüglich des Patientenkollektivs (Anfallsstatus oder Anfallsserie vs. Anfallsstatus; verschiedene Anfallstypen vs. einheitlicher Anfallstyp) und der Therapie (VPA als Medikament der 1. oder 2. Stufe mit einheitlicher Medikation zuvor vs. VPA an unterschiedlichen Stufen und unterschiedlicher Vormedikation) war der Vergleich mit dieser Untersuchung nur eingeschränkt möglich. Die größte Ähnlichkeit bezüglich des Studiendesigns weist die Untersuchung von Limdi et al (Anfallsstatus, gemischte Semiologie, VPA an 1.-4. Stufe nach verschiedenen Antikonvulsiva) auf. Die Effektivität von VPA i.v. gleicht der in unserer Untersuchung (63% vs. 60%).

Bei den Patienten, die aus einem anderen Krankenhaus verlegt wurden, konnte der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie nach frühestens 4 Tagen oder gar nicht durchbrochen werden. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass ein Anfallsstatus mit zunehmender Zeit immer schwerer therapierbar wird und eine Verlegung oft nur erfolgt, wenn der Patient nicht erfolgreich behandelt werden konnte. Der Anfallsstatus bzw. die Anfallsserie bei Patienten, die konsiliarisch in anderen Abteilungen des UKD (ausgenommen internistische Intensivstation MI) betreut wurden, sistierte entweder sofort mit Beginn der Therapie oder erst nach Verlegung in die Neurologie (2 von 4 Patienten).

Im Beobachtungszeitraum von 14 Tagen traten bei 86% der Patienten keine weiteren Anfälle mehr auf.

### **5.3 Levetiracetam i.v. versus Valproat i.v.**

Bis zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Studien, die die Therapie des Anfallsstatus mit LEV i.v. und VPA i.v. oder Phenytoin i.v. vergleichen.

#### **5.3.1 Verweildauer**

Die Verweildauer bei Patienten mit LEV i.v. und VPA i.v. unterschied sich insgesamt (11,1 vs. 12,1 Tage;  $p > 0,05$ ;  $d < 0,2$ ) und auf einer Normalstation (9,7 vs. 9,8 Tage;  $p > 0,05$ ;  $d < 0,2$ ) kaum. Der Unterschied in der Verweildauer auf einer Intensivstation (7,9 vs. 12,2;  $p < 0,5$ ,  $d = 0,49$ ) war nicht signifikant.

#### **5.3.2 Anzahl der Medikamente**

Bei Patienten mit LEV oder VPA war der Therapieverlauf im Bezug auf die Anzahl der Medikamente nahezu identisch. Patienten der Gruppe „LEV“ erhielten schneller eine Monotherapie und im Durchschnitt 0,2 Medikamente weniger als Patienten der Gruppe „VPA“. Die Unterschiede in der Anzahl der Medikamente pro Tag waren nicht signifikant ( $d < 0,2$ ;  $p > 0,33$ ).

#### **5.3.3 Therapieverlauf**

Hinsichtlich der Anzahl der Behandlungstage, sowohl für die intravenöse (5,2 vs. 4,3;  $p = 0,6$ ) als auch die orale (10,0 vs. 10,4;  $p = 0,8$ ) Applikation, und des Zeitpunkts der Oralisierung (4,5 vs. 3,8;  $p = 0,7$ ) innerhalb des Untersuchungszeitraums von 14 Tagen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen LEV und VPA.

80% der Patienten, die mit LEV i.v. behandelt wurden, erhielten im Anschluss LEV p.o., wohingegen nur 60% der Patienten, die mit VPA i.v. behandelt wurden, auf eine orale Medikation umgestellt wurden.

Die i.v. Therapie musste bei VPA bei 13% der Patienten wegen fehlender antikonvulsiver Wirkung beendet werden, wohingegen es bei LEV zu keinem Abbruch kam. Die p.o. Therapie wurde bei 11% der Patienten mit VPA p.o., ebenfalls aufgrund fehlender Wirkung, und bei 8% der Patienten mit LEV p.o., aufgrund von unerwünschter Wirkung, abgebrochen.

#### **5.3.4 Komedikation**

Die Komedikation bei LEV i.v. unterschied sich nicht wesentlich von der Komedikation bei VPA i.v. (73% vs. 87% Benzodiazepine i.v., je 33% VPA i.v. bzw. LEV i.v.)

#### **5.3.5 Sistieren des Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie**

LEV i.v. führte bei 67% der Patienten zum Durchbrechen des Anfallsstatus bzw. der –serie, VPA i.v. bei 60% der Patienten.

## 6 Zusammenfassung

Ein Anfallsstatus stellt einen neurologischen Notfall dar und erfordert sofortige und effektive Therapie.

Diese Untersuchung an 25 Patienten, die im UKD vom 1. April 2007 bis zum 31. März 2008 behandelt wurden, zeigte, dass die Therapie am UKD mit 92% durchbrochener Anfallsstatus und Anfallsserien und 86% Anfallsfreiheit innerhalb der ersten 14. Tage effektiv und sicher war. Die Mortalität von 8% lag in dieser Untersuchung im unteren Durchschnittsbereich publizierter Studien. Die häufigsten Medikamente neben Levetiracetam (LEV) und Valproat (VPA) waren Benzodiazepine, vor allem Clonazepam.

Intravenös appliziertes LEV und VPA erwiesen sich als effektiv (Erfolgsrate von 67% bzw. 60%), gut verträglich und sicher in der Anwendung. LEV wurde häufiger als orale Dauermedikation weitergeführt als VPA (80% vs. 60%). Die Erfolgsraten sowohl von LEV als auch von VPA i.v. lagen in dieser Untersuchung etwas unterhalb des Durchschnitts, der in früheren Studien erzielt wurde. Dies könnte an dem relativ kleinen, teilweise neurochirurgischen Patientenkollektiv liegen. Um Levetiracetam und auch Valproat als Medikamente zur Therapie des Anfallsstatus bezüglich Effektivität und Sicherheit, aber auch im Verlauf der Therapie, besser beurteilen zu können, bedarf es daher kontrollierten, prospektiven Studien mit größeren Patientenkollektiven.

Aufgrund der Ergebnisse dieser Untersuchung erscheint intravenös appliziertes Levetiracetam als sicheres und effektives Medikament zur Akuttherapie des Anfallsstatus und der Anfallsserie vergleichbar der oralen Applikationsform zur Anfallsprophylaxe im stationären und ambulanten Bereich. Hinsichtlich der Effektivität könnte Levetiracetam Valproat leicht überlegen sein.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

|                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Anteil der Patienten mit Anfallsstatus oder -serie in der Gesamtgruppe und bei Therapie mit LEV i.v. und VPA i.v.....                                                                          | 27 |
| Abbildung 2: Mittlere Verweildauer der Patienten auf Stationen des UKDs in Tagen sowie Standardabweichung.....                                                                                              | 28 |
| Abbildung 3: Anzahl der Patienten pro Ätiologie.....                                                                                                                                                        | 30 |
| Abbildung 4: Anteil der Patienten mit Anfallsstatus und Anfallsserie pro Ätiologie .....                                                                                                                    | 31 |
| Abbildung 5: Anzahl der Patienten pro Semiologie .....                                                                                                                                                      | 32 |
| Abbildung 6: Anteil der Patienten pro Semiologie bei Anfallsstatus und -serie; sek.= sekundär, gen.= generalisiert.....                                                                                     | 32 |
| Abbildung 7: Anzahl der Medikamente pro Tag pro Patient sowie Standardfehler(SEM) .....                                                                                                                     | 34 |
| Abbildung 8: Anzahl der Patienten mit x Medikamenten pro Tag; Med.= Medikamente.....                                                                                                                        | 35 |
| Abbildung 9: Anteil der Medikamente bei Anfallsstatus .....                                                                                                                                                 | 37 |
| Abbildung 10: Anteil der Medikamente bei Anfallsserie .....                                                                                                                                                 | 38 |
| Abbildung 11: mittlere Anzahl der Medikamente bei Anfallsstatus und -serie $\pm$ SEM; Effektstärke (Tag 1-14) $d < 0,4$ , Ausnahme: Effektstärke (Tag 8) $d = 0,62$ ; Effektstärke (Tag 6) $d = 0,42$ ..... | 38 |
| Abbildung 12: mittlere Anzahl der Medikamente bei LEV und VPA $\pm$ SEM; t-Test: $p > 0,33$ ; Effektstärke $d < 0,2$ .....                                                                                  | 39 |
| Abbildung 13: Anteil der Medikamente bei LEV .....                                                                                                                                                          | 40 |
| Abbildung 14: Anteil der Medikamente bei VPA.....                                                                                                                                                           | 40 |
| Abbildung 15: Anzahl der Patienten mit LEV i.v. und p.o.....                                                                                                                                                | 44 |
| Abbildung 16: Mittelwerte der Tagesdosis von LEV (mg/die) sowie Standardfehler (SEM).....                                                                                                                   | 45 |
| Abbildung 17: Verlauf der i.v. Levetiracetam-Therapie bei Anfallsstatus und -serie.....                                                                                                                     | 46 |
| Abbildung 18: Verlauf der p.o. Levetiracetam-Therapie bei Patienten mit Anfallsstatus oder -serie ..                                                                                                        | 46 |
| Abbildung 19: Anzahl der Patienten mit VPA i.v. und p.o.....                                                                                                                                                | 49 |
| Abbildung 20: Mittelwerte der Tagesdosis von VPA (mg) sowie Standardfehler (SEM) .....                                                                                                                      | 49 |
| Abbildung 21: Anzahl der Patienten pro Komedikation unter i.v. Medikation mit LEV.....                                                                                                                      | 51 |
| Abbildung 22: Anzahl der Patienten pro Komedikation bei LEV i.v. an Tag 1 und 2 der Therapie .....                                                                                                          | 52 |
| Abbildung 23: Anzahl der Patienten pro Komedikation von Benzodiazepinen und VPA bei LEV i.v. ...                                                                                                            | 52 |
| Abbildung 24: Komedikation bei Patienten unter i.v. Medikation mit LEV bei Anfallsstatus und -serie .....                                                                                                   | 53 |
| Abbildung 25: Anteil der Patienten mit zusätzlicher Gabe von Benzodiazepinen i.v. bei LEV i.v. im Verlauf bei Anfallsstatus und -serie .....                                                                | 54 |
| Abbildung 26: Anteil der Patienten mit zusätzlicher Gabe von Benzodiazepinen p.o. bei LEV i.v. im Verlauf bei Anfallsstatus und -serie .....                                                                | 54 |
| Abbildung 27: Anteil der Patienten mit zusätzlicher Gabe von VPA i.v. bei LEV i.v. im Verlauf bei Anfallsstatus und -serie .....                                                                            | 55 |
| Abbildung 28: Verlauf der Komedikation mit VPA p.o. bei Patienten mit LEV i.v. bei Anfallsstatus und -serie .....                                                                                           | 55 |
| Abbildung 29: Komedikation bei Patienten unter i.v. Medikation mit VPA.....                                                                                                                                 | 56 |
| Abbildung 30: Komedikation bei VPA i.v. an den ersten 2 Therapietagen .....                                                                                                                                 | 56 |
| Abbildung 31: Benzodiazepine und LEV i.v. bei VPA i.v. über 14 Tage .....                                                                                                                                   | 57 |
| Abbildung 32: Komedikation bei LEV i.v. und VPA i.v. ....                                                                                                                                                   | 58 |

|                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 33: Sistieren der Anfallsstatus bzw. der Anfallsserie .....                                                 | 61 |
| Abbildung 34: Anzahl der Patienten mit einem Medikament der Gruppe 1 .....                                            | 63 |
| Abbildung 35: Anzahl der Patienten mit 1-4 Medikamenten der Gruppen 1 und 2.....                                      | 63 |
| Abbildung 36: Anzahl der Patienten mit einem Medikament der Gruppe 2 .....                                            | 64 |
| Abbildung 37: Anzahl der Patienten mit folgendem stationärer Verlauf: anfallsfrei, nicht anfallsfrei,<br>Exitus ..... | 66 |

## 7.2 Literaturverzeichnis

1. Autorengruppe unter der Leitung von: Elger CE. Leitlinien der DGN- Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. [www.dgn.org](http://www.dgn.org): Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2008.
2. Chin R, Neville B, Scott R. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2004;11(12):800-10.
3. Sokic D, Jankovic S, Vojvodic N, Ristic A. Etiology of a short-term mortality in the group of 750 patients with 920 episodes of status epilepticus within a period of 10 years (1988-1997). *Seizure* 2009;18(3):215-9.
4. Treiman D, Meyers P, Walton N, Collins J, Colling C, Rowan A, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(12):792-8.
5. Leppik I, Derivan A, Homan R, Walker J, Ramsay R, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983;249(11):1452-4.
6. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001;345(9):631-7.
7. Knake S, Gruener J, Hattemer K, Klein K, Bauer S, Oertel W, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(5):588-9.
8. Möddel G, Bunten S, Dobis C, Kovac S, Dogan M, Fischera M, et al. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6):689-92.
9. Aiguabella M, Falip M, Villanueva V, de la Peña P, Molins A, Garcia-Morales I, et al. Efficacy of intravenous levetiracetam as an add-on treatment in status epilepticus: a multicentric observational study. *Seizure* 2011;20(1):60-4.
10. Gámez-Leyva G, Aristín J, Fernández E, Pascual J. Experience with intravenous levetiracetam in status epilepticus: a retrospective case series. *CNS Drugs* 2009;23(11):983-7.
11. Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, Gomez CR, Burneo JG. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 2005;64(2):353-5.
12. Rüegg S, Naegelin Y, Hardmeier M, Winkler DT, Marsch S, Fuhr P. Intravenous levetiracetam: treatment experience with the first 50 critically ill patients. *Epilepsy Behav* 2008;12(3):477-80.
13. Lowenstein D. Treatment options for status epilepticus. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5(3):334-9.
14. M AudLvK. Leitlinien der DGN-Status epilepticus im Erwachsenenalter. [www.dgn.org](http://www.dgn.org): Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2008.
15. Mumenthaler M, Mattle H. *Neurologie*. 12. Auflage ed: Georg Thieme Verlag, 2008.
16. Masuhr K-F, Neumann M. *Neurologie*. Stuttgart: Thieme, 2007.
17. Serles W BC, Baumhackl U, Feucht M, Gruber-Sedlmayr U, Körner E, Ladurner G, Laich E, Rumpl E, Trinkla E. Behandlung des akuten epileptischen Anfalls; repetitiver Anfälle und des Status epilepticus: Österreichische Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, 2002.
18. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel W, Mueller H, Wirbatz A, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001;42(6):714-8.
19. Hesdorffer D, Logroscino G, Cascino G, Annegers J, Hauser W. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998;50(3):735-41.
20. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, Morabia A. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology* 2000;55(5):693-7.
21. Martinez C, Sullivan T, Hauser W. Prevalence of acute repetitive seizures (ARS) in the United Kingdom. *Epilepsy Res* 2009;87(2-3):137-43.

22. Proposal for Revised Clinical and Classification of Epileptic Seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
23. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(4):592-6.
24. Goldenberg M. Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *P T* 2010;35(7):392-415.
25. DeLorenzo R, Pellock J, Towne A, Boggs J. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995;12(4):316-25.
26. Knake S, Hamer H, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav* 2009;15(1):10-4.
27. Lowenstein D. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 1:S3-8; discussion S21-2.
28. Behrouz R, Chen S, Tatum Wt. Evaluation and management of status epilepticus in the neurological intensive care unit. *J Am Osteopath Assoc* 2009;109(4):237-45.
29. Feen E, Bershad E, Suarez J. Status epilepticus. *South Med J* 2008;101(4):400-6.
30. Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R, Epilepticus BGftSoS. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia* 2003;44(7):964-8.
31. Tatum IV W, French J, Benbadis S, Kaplan P. The Etiology and Diagnosis of Status Epilepticus. *Epilepsy Behav* 2001;2(4):311-17.
32. Bösebeck F, Möddel G, Anneken K, Fischera M, Evers S, Ringelstein E, et al. [Refractory status epilepticus: diagnosis, therapy, course, and prognosis]. *Nervenarzt* 2006;77(10):1159-60, 62-4, 66-75.
33. Engelborghs S, D'Hooge R, De Deyn PP. Pathophysiology of epilepsy. *Acta Neurol Belg* 2000;100(4):201-13.
34. De Deyn PP, D'Hooge R, Marescau B, Pei YQ. Chemical models of epilepsy with some reference to their applicability in the development of anticonvulsants. *Epilepsy Res* 1992;12(2):87-110.
35. Beghi E, De Maria G, Gobbi G, Veneselli E. Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 5:2-8.
36. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010;17(3):348-55.
37. Schwarz S, Schwab S, Hacke W. [Status epilepticus. Rational diagnosis and current therapeutic concepts]. *Anaesthesist* 1999;48(7):455-64.
38. Kohrman M. What is epilepsy? Clinical perspectives in the diagnosis and treatment. *J Clin Neurophysiol* 2007;24(2):87-95.
39. St Louis E. Monotherapy to polytherapy: antiepileptic drug conversions through the spectrum of epilepsy care. *Curr Neuropharmacol* 2009;7(2):75-6.
40. Gilad R, Izkovitz N, Dabby R, Rapoport A, Sadeh M, Weller B, et al. Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with i.v. valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurol Scand* 2008;118(5):296-300.
41. Singh A, Le Morvan P. Treatment of status epilepticus with intravenous clonazepam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982;6(4-6):539-42.
42. Congdon P, Forsythe W. Intravenous clonazepam in the treatment of status epilepticus in children. *Epilepsia* 1980;21(1):97-102.
43. Misra U, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006;67(2):340-2.
44. Pharma U. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC), Keppra 100mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [www.ucb.de](http://www.ucb.de); UCB Pharma SA, 2010.
45. UCB Pharma GmbH G. 2011.
46. Cereghino J, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer L, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55(2):236-42.

47. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000;41(10):1276-83.
48. Shorvon S, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000;41(9):1179-86.
49. Kuba R, Novotná I, Brázdil M, Kocvarová J, Tyrliková I, Mastík J, et al. Long-term levetiracetam treatment in patients with epilepsy: 3-year follow up. *Acta Neurol Scand* 2010;121(2):83-8.
50. Kwan P, Lim S, Chinvarun Y, Cabral-Lim L, Aziz Z, Lo Y, et al. Efficacy and safety of levetiracetam as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled partial epilepsy: the Asia SKATE II Study. *Epilepsy Behav* 2010;18(1-2):100-5.
51. Wu T, Chen C, Chen T, Tseng Y, Chiang C, Hung C, et al. Clinical efficacy and cognitive and neuropsychological effects of levetiracetam in epilepsy: an open-label multicenter study. *Epilepsy Behav* 2009;16(3):468-74.
52. Ramael S, Daoust A, Otoul C, Toubanc N, Troenaru M, Lu Z, et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* 2006;47(7):1128-35.
53. Cereghino J. Identification and treatment of acute repetitive seizures in children and adults. *Curr Treat Options Neurol* 2007;9(4):249-55.
54. Patsalos P. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000;85(2):77-85.
55. Surges R, Volynski K, Walker M. Is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2008;1(1):13-24.
56. Lynch B, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh S, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(26):9861-6.
57. Nagarkatti N, Deshpande L, DeLorenzo R. Levetiracetam inhibits both ryanodine and IP3 receptor activated calcium induced calcium release in hippocampal neurons in culture. *Neurosci Lett* 2008;436(3):289-93.
58. Zona C, Niespodziany I, Marchetti C, Klitgaard H, Bernardi G, Margineanu D. Levetiracetam does not modulate neuronal voltage-gated Na<sup>+</sup> and T-type Ca<sup>2+</sup> currents. *Seizure* 2001;10(4):279-86.
59. Rigo J, Hans G, Nguyen L, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, et al. The anti-epileptic drug levetiracetam reverses the inhibition by negative allosteric modulators of neuronal GABA- and glycine-gated currents. *Br J Pharmacol* 2002;136(5):659-72.
60. Vigevano F. Levetiracetam in pediatrics. *J Child Neurol* 2005;20(2):87-93.
61. Pisani A, Bonsi P, Martella G, De Persis C, Costa C, Pisani F, et al. Intracellular calcium increase in epileptiform activity: modulation by levetiracetam and lamotrigine. *Epilepsia* 2004;45(7):719-28.
62. Niespodziany I, Klitgaard H, Margineanu D. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca(2+) current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* 2001;306(1-2):5-8.
63. Lukyanetz E, Shkryl V, Kostyuk P. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia* 2002;43(1):9-18.
64. Yang X, Weisenfeld A, Rothman S. Prolonged exposure to levetiracetam reveals a presynaptic effect on neurotransmission. *Epilepsia* 2007;48(10):1861-9.
65. Carunchio I, Pieri M, Ciotti M, Albo F, Zona C. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia* 2007;48(4):654-62.
66. Lee C, Lee C, Tsai T, Liou H. PKA-mediated phosphorylation is a novel mechanism for levetiracetam, an antiepileptic drug, activating ROMK1 channels. *Biochem Pharmacol* 2008;76(2):225-35.

67. Kuzniecky R, Pan J, Burns A, Devinsky O, Hetherington H. Levetiracetam has no acute effects on brain gamma-aminobutyric acid levels. *Epilepsy Behav* 2008;12(2):242-4.
68. van Vliet E, Aronica E, Redeker S, Boer K, Gorter J. Decreased expression of synaptic vesicle protein 2A, the binding site for levetiracetam, during epileptogenesis and chronic epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(3):422-33.
69. Custer K, Austin N, Sullivan J, Bajjalieh S. Synaptic vesicle protein 2 enhances release probability at quiescent synapses. *J Neurosci* 2006;26(4):1303-13.
70. Janz R, Goda Y, Geppert M, Missler M, Südhof T. SV2A and SV2B function as redundant Ca<sup>2+</sup> regulators in neurotransmitter release. *Neuron* 1999;24(4):1003-16.
71. Kaminski R, Matagne A, Leclercq K, Gillard M, Michel P, Kenda B, et al. SV2A protein is a broad-spectrum anticonvulsant target: functional correlation between protein binding and seizure protection in models of both partial and generalized epilepsy. *Neuropharmacology* 2008;54(4):715-20.
72. Radtke R. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia* 2001;42 Suppl 4:24-7.
73. Ramael S, De Smedt F, Toubanc N, Otoul C, Boulanger P, Riethuisen J, et al. Single-dose bioavailability of levetiracetam intravenous infusion relative to oral tablets and multiple-dose pharmacokinetics and tolerability of levetiracetam intravenous infusion compared with placebo in healthy subjects. *Clin Ther* 2006;28(5):734-44.
74. Wirtz M. Deskriptive Statistik. In: Nachtigall C, editor. *Statistische Methoden für Psychologen*. Weinheim & München: Juventa Verlag, 2006:91-92.
75. Nachtigall C. Wahrscheinlichkeitsrechnung und Inferenzstatistik. In: Wirtz M, editor. *Statistische Methoden für Psychologen Teil 2*. Weinheim & München: Juventa Verlag, 2006:206.
76. Uges J, van Huizen M, Engelsman J, Wilms E, Touw D, Peeters E, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. *Epilepsia* 2009;50(3):415-21.
77. Berning S, Boesebeck F, van Baalen A, Kellinghaus C. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. *J Neurol* 2009;256(10):1634-42.
78. Olsen KB, Taubøll E, Gjerstad L. Valproate is an effective, well-tolerated drug for treatment of status epilepticus/serial attacks in adults. *Acta Neurol Scand Suppl* 2007;187:51-4.