

Status Epilepticus

Status Epilepticus

Autor

M. Holtkamp

Institut

Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Schlüsselwörter

- prolongierter Anfall
- GABAerge Inhibition
- Refraktärität
- Prognose

Keywords

- prolonged seizure
- GABAergic inhibition
- refractoriness
- prognosis

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1309044>
 Online-Publikation: 17.4.2012
 Akt Neurol 2012; 39: 429–436
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 0302-4350

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Martin Holtkamp

Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg
 Klinik für Neurologie
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Charitéplatz 1
 10117 Berlin
martin.holtkamp@charite.de

Zusammenfassung

Dauert ein epileptischer Anfall jedweder klinischer Form länger als 5 min, sollte dieser als Status epilepticus (SE) unverzüglich antikonvulsiv behandelt werden. Mittel der Wahl ist intravenöses Lorazepam (4–8 mg). Persistiert der SE, werden Levetiracetam, Phenytoin oder Valproat gegeben. Bei jedem dritten Patienten ist die epileptische Aktivität jedoch mit diesen Schritten nicht durchbrochen, man spricht hier von einem refraktären Status epilepticus (RSE). Der komplex-fokale SE führt weder zu akuten systemischen Komplikationen noch zu chronischen neuronalen Konsequenzen. Daher sollte im weiteren therapeutischen Prozedere eher auf Anästhetika verzichtet werden, der Einsatz weiterer nicht-anästhesierender Substanzen wie – falls noch nicht gegeben – Lacosamid, Levetiracetam, Phenytoin oder Valproat wird empfohlen. Beim generalisiert-konvulsiven SE sollte in dieser Konstellation dagegen wegen des hohen Risikos akuter systemischer Komplikationen (z.B. Tachyarrhythmien) unmittelbar ein Anästhetikum (Midazolam, Propofol oder Thiopental) gegeben werden. Die Dosis dieser Substanzen wird gegen ein EEG Burst-Suppression-Muster (Dauer mindestens 24h) titriert. Pathophysiologisch führt die anhaltende epileptische Aktivität zu einer Abnahme post-synaptischer GABA_A-Rezeptoren und somit zu einer Erosion der GABAergen Inhibition. Je später Antikonvulsiva eingesetzt werden, desto geringer ist deren Effizienz. Andererseits nimmt die Zahl der exzitatorischen NMDA-Rezeptoren beim SE zu. Persistiert der SE nach Gabe der o.g. GABAergen Anästhetika, kann in einem späteren Stadium des SE der NMDA-Rezeptor-Antagonist Ketamin in einigen Fällen noch erfolgreich sein. 2 neuere Studien zeigen, dass Patienten selbst einen prolongierten RSE mit wenig funktionellen Einbußen überleben können. Daher sollten eventuelle therapielimitierende Entscheidungen auf der Basis der Prognose der ursächlichen ZNS-Erkrankung und nicht allein auf der Dauer des SE beruhen.

Abstract

Any epileptic seizure lasting more than 5 min should promptly be treated as status epilepticus (SE) by anticonvulsants. Drug of choice is intravenous lorazepam (4–8 mg). If SE persists, second-line anticonvulsants such as levetiracetam, phenytoin and valproate are administered. In every third patient, epileptic activity further continues, this condition is termed refractory status epilepticus (RSE). Complex-partial SE does neither result in acute systemic complications nor in neuronal long-term consequences. Therefore, anticonvulsant treatment after failure of first- and second-line agents should be based on non-anaesthetising substances including – if not already given second-line – lacosamide, levetiracetam, phenytoin or valproate. Anaesthetics should be avoided if possible, as side-effects may be more harmful than continuing non-convulsive epileptic activity. In contrast, generalised-convulsive SE is associated with a high risk of acute systemic morbidity (e.g. cardiac arrhythmias), therefore refractory courses should promptly be treated with anaesthetics (midazolam, propofol or thiopental). After bolus administration, these components are titrated against an EEG burst-suppression-pattern for at least 24h. Pathophysiologically, prolonged epileptic activity results in a decrease of post-synaptic inhibitory GABA_A receptors. The later anticonvulsants are administered, the less likely they terminate epileptic activity. In contrast, excitatory NMDA receptors increase with ongoing SE. Therefore, NMDA receptor antagonists such as ketamine may be efficient in later stages of SE after GABAergic anaesthetics have failed. Recent data demonstrate that even patients with prolonged RSE can survive with favourable functional outcome. Therefore, end-of-life decisions in SE may be based on the expected prognosis of the underlying brain disorder rather than on duration of SE.

Einleitung

In der Regel sistieren epileptische Anfälle spontan innerhalb weniger Minuten und bedürfen somit keiner akuten therapeutischen Intervention. Aus epileptologischer Perspektive stellt der Status epilepticus (SE) somit eine eher seltene Ausnahme dar. Andererseits ist der SE nach zerebrovaskulären Ereignissen der zweithäufigste neurologische Notfall und bedarf in Abhängigkeit von der klinischen Präsentationsform und der zugrunde liegenden Ursache eines individuellen konsequenten therapeutischen Vorgehens. Schwerpunkt der folgenden Übersicht ist die kritische Diskussion aktueller und relevanter etablierter Daten zum therapeutischen Management vor dem Hintergrund pathophysiologischer Veränderungen. Vorangestellt werden Definition, Einteilung, Epidemiologie und häufige Differenzialdiagnosen des SE.

Definition und Einteilung

Ein SE ist ein prolongierter Anfall oder durch mindestens 2 zeitlich so nah aufeinander treffende epileptische Anfälle gekennzeichnet, dass der vor dem Anfall bestehende neurologische Zustand zwischenzeitlich nicht wiedererlangt wird. In der Regel ist hiermit allerdings die Wiedererlangung des vor dem Anfall bestehenden Bewusstseinsgrades bei Anfällen mit Bewusstseinsstörung (Absence, komplex-fokaler Anfall) oder -verlust (generalisiert tonisch-klonischer Anfall) gemeint und nicht etwa die komplette Rückbildung eventueller postiktaler Todd'sche Phänomene. Wie lange jedoch ein epileptischer Anfall anhalten muss, um einen SE zu definieren, wird unterschiedlich gehandhabt. In den meisten epidemiologischen Studien wird in der Regel eine Mindestdauer von 30 min gefordert, um einen hohen Grad an diagnostischer Sicherheit zu erzielen. Video-EEG-Untersuchungen an Patienten mit fokaler Epilepsie haben gezeigt, dass ein komplex-fokaler Anfall im Median 78 s (8–298) und ein sekundär generalisiert tonisch-klonischer Anfall im Median 130 s (37–139) dauert [1]. Danach wird die spontane Terminierung eines epileptischen Anfalls zunehmend unwahrscheinlich. Auch wenn neuronale Langzeitschäden innerhalb der ersten Minuten eines anhaltenden epileptischen Anfalls zumindest bei Menschen nicht sicher erwiesen sind, besteht doch gerade bei Anfällen mit alteriertem Bewusstsein ein deutlich erhöhtes Verletzungsrisiko. Daher ist im klinischen Alltag eine operationale Definition sinnvoll, nach der ein epileptischer Anfall bereits nach 5 min Dauer einen SE definiert [2] und einer pharmakolo-

gischen Intervention bedarf. Dies gilt für alle klinischen Formen eines SE.

Im klinischen Alltag erfolgt in einem ersten Schritt zunächst rein deskriptiv eine dichotome Einteilung in einen konvulsiven und einen non-konvulsiven Typ. Mit dem ersten ist in der Regel ein generalisiert-konvulsiver SE gemeint, auch wenn hier lokal-konvulsive Formen mit oder ohne Bewusstseinsstörung subsummiert werden müssen. Problematisch ist dagegen der konzeptuelle Begriff des non-konvulsiven SE, da dieser eine Simplifizierung einer komplexen Gruppe von heterogenen Subtypen darstellt, die sich hinsichtlich Ätiologie, Ausmaß des neurologischen Defizits, Ansprechen auf die antikonvulsive Therapie und Prognose elementar unterscheiden. Es macht daher Sinn, in einem zweiten Schritt den non-konvulsiven SE analog der dichotomen Einteilung epileptischer Anfälle [3] in generalisierte und fokale Formen zu einzuteilen [4]. Ein generalisierter non-konvulsiver SE entspricht einem Absence-Status (3 Subformen: typisch, atypisch und „de novo late onset“). Ein fokaler non-konvulsiver SE subsummiert einen einfach-fokalen SE ohne motorische Zeichen (z. B. aphasischer SE oder Aura continua in allen möglichen klinischen Formen), einen komplex-fokalen SE und einen „subtle“ SE. Letzterer ist die Verlaufsform eines zuvor „offenen“ – entweder gar nicht oder nur partiell behandelten – generalisiert konvulsiven SE und durch Koma, gar keine oder allenfalls subtile motorische Zeichen (nicht-stimulussensitive periorale oder Extremitäten-Myoklonien) und kontinuierliche generalisierte, lateralisierte oder regionale periodische Entladungen im EEG definiert [5, 6] Da sich der „subtle“ SE aus einem generalisiert konvulsiven SE entwickelt, wird er von manchem Autoren auf der Basis einer anderen klassifikatorischen Herangehensweise auch als konvulsiver SE gefasst [7]. **Abb. 1** fasst die Einteilung des SE zusammen.

Epidemiologie und Ursachen

Die meisten epidemiologischen Studien beschreiben für den SE Inzidenzraten von 10 bis 20 auf 100 000 Personen, die Inzidenzrate steigt im höheren Lebensalter – wahrscheinlich aufgrund erworbener Hirnläsionen – dramatisch an und beträgt bei über 60-jährigen 54–62 auf 100 000 Personen [8] In einer deutschen Untersuchung aus Hessen konnte gezeigt werden, dass die beiden häufigsten klinischen Formen der komplex-fokale (43%) und der generalisiert-konvulsive (33%) SE sind [9].

Ätiologisch muss in einem ersten Schritt unterschieden werden, ob der SE bei einem Patienten mit zuvor bestehender Epilepsie oder „de novo“ auftritt. Bei Patienten mit Epilepsie kann sich ein epileptischer Anfall als SE manifestieren, wenn er durch das

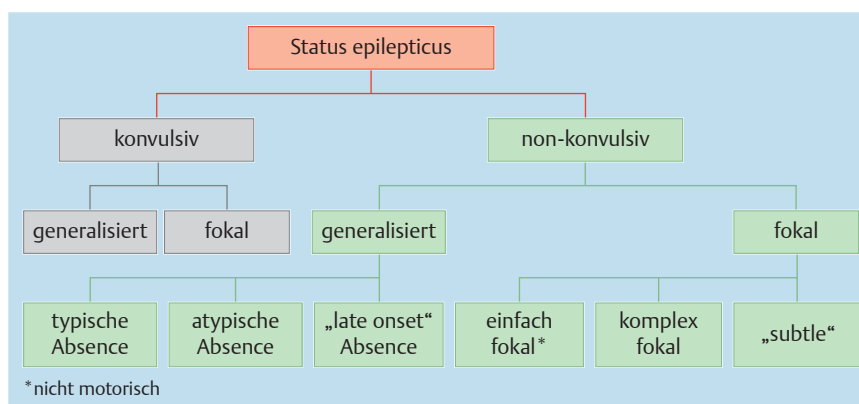


Abb. 1 Einteilung der klinischen Formen des Status epilepticus. Der Status epilepticus (SE) wird in einem ersten Schritt rein auf der Basis der klinischen Präsentationsform in eine konvulsive und eine non-konvulsive Form eingeteilt. In einem zweiten Schritt werden diese beiden Formen entsprechend der dichotomen Einteilung epileptischer Anfälle in generalisierte und fokale Formen unterschieden. Der generalisierte non-konvulsive SE subsummiert den typischen, den atypischen (häufig bei Patienten mit mentaler Retardierung) und den „late onset“ Absence-Status. Der fokale non-konvulsive SE teilt sich auf in den einfach-fokalen (nicht-motorischen), den komplex-fokalen und den „subtle“ SE.

Weglassen der antiepileptischen Medikation, Fieber oder die zusätzliche Einnahme prokonvulsiver Substanzen wie Lithium, Theophyllin oder bestimmte Antibiotika getriggert wird. Das Ansprechen auf die antikonvulsive Therapie ist in diesen Fällen in der Regel sehr gut, refraktäre Verlaufsformen sind selten. Tritt ein SE jedoch „de novo“ im Rahmen einer akuten oder progredienten Hirnschädigung auf (z. B. zerebro-vaskuläre Erkrankung, Enzephalitis, Neoplasie) stellt sich der Behandlungsverlauf häufig kompliziert und protrahiert dar [10]. Exakte Daten zu Einzelursachen des SE sind in den vorhandenen Untersuchungen sehr heterogen, eine ungewichtete Zusammenstellung findet sich in **Tab. 1**. Da die epileptische Genese von post-hypoxischen Myoklonien und korrelierenden periodischen EEG-Entladungen höchst umstritten ist, wird diese klinische Konstellation von den meisten Autoren nicht als SE aufgefasst.

Differenzialdiagnosen

Die wichtigste Differenzialdiagnose des – insbesondere refraktären – generalisiert-konvulsiven SE ist der Status pseudoepilepticus (SPE). Wir und eine andere Arbeitsgruppe haben aufzeigen können, dass persistierende generalisierte motorische Zeichen bei fehlender klinischer Reagibilität des Patienten nach Behandlung mit Benzodiazepinen und Phenytoin in der Hälfte der Fälle nicht einem RSE, sondern einem SPE zuzuordnen sind [11, 12]. Goldstandard in der differenzialdiagnostischen Zuordnung ist das EEG, das jedoch in den meisten Krankenhäusern nicht rund um die Uhr erhältlich ist. Ein einfaches klinisches Unterscheidungsmerkmal sind geschlossene Augen, die mit hoher Sensitivität und Spezifität auf einen psychogenen nicht-epileptischen Anfall bzw. SPE hinweisen [13]. Jenseits der Anfallssemiologie konnten wir Variablen identifizieren, die in dieser Konstellation für einen SPE sprechen: jüngeres Lebensalter, Vorhandensein eines Port-Systems ohne erkennbare medizinische Indikation, hohe Dosen an Benzodiazepinen (äquivalent 60 mg Diazepam) ohne respiratorische Insuffizienz und fehlender Anstieg der Kreatinkinase in den ersten 24 h [11]. Ein weiteres signifikantes Zeichen ist das Vorhandensein eines Stofftieres im Bett des – erwachsenen – Patienten („teddy-bear-sign“) [14]. Die Fehldiagnose eines RSE bei eigentlichem SPE birgt erhebliche Risiken für den Patienten bis hin zu iatrogen verursachten Todesfällen [15]. Die wichtigste Differenzialdiagnose des nonconvulsiven SE sind metabolische, septische oder post-hypoxische Enzephalopathien [16]. Diese werden häufig als non-konvulsiver SE fehldiagnostiziert. Gerade posthypoxische Enzephalopathien sind häufig durch stimulusensitive periorale und Extremitäten-Myoklonien (induziert z. B. durch Absaugen aus dem Tubus oder Waschen und Lagerung durch das Pflegepersonal, Berühren durch Angehörige, usw.) gekennzeichnet. Im EEG finden sich dann – meist generalisierte – rhythmische und periodische Entladungen mit spitzer Morphologie und einer Frequenz von 1–2/s, ohne dass sich eine Hintergrundaktivität abgrenzen lässt. Auch eine Couppierung dieser EEG-Muster durch Antikonvulsiva lässt die Diagnose eines non-konvulsiven SE nicht zu, dies ist reine EEG-Kosmetik (**Abb. 2**). Diese elektro-klinischen Veränderungen bei post-hypoxischen Enzephalopathien unterscheiden sich bezüglich Ätiologie, Pathophysiologie, Ansprechen auf die antikonvulsive Therapie und Prognose von einem SE. Es ist hervorzuheben, dass die oben beschriebenen post-hypoxischen Frühmyoklonien zur Entlastung des Pflegepersonals und der Angehörigen phar-

Tab. 1 Häufige Ursachen eines Status epilepticus.

1. Zerebrovaskuläre Erkrankungen
2. Infektionen des Zentralen Nervensystems
a. typische bakterielle Meningitis
b. virale Enzephalitis einschließlich Herpes simplex-Virus und Humanes Herpes Virus 6
c. zerebrale Toxoplasmose
d. Tuberkulose
e. Neurozystizerkose
3. Intrakranielle Tumoren (primär und sekundär, benigne und maligne)
4. Schädel-Hirn-Trauma
5. Alkohol-bezogen
6. Absetzen oder Erniedrigen der Dosis von Antiepileptika
7. Hypoxie/Anoxie-bezogen
8. Metabolische Störungen (Elektrolyt- und Glucosedysbalance und Azidose)
Modifiziert nach: [16]

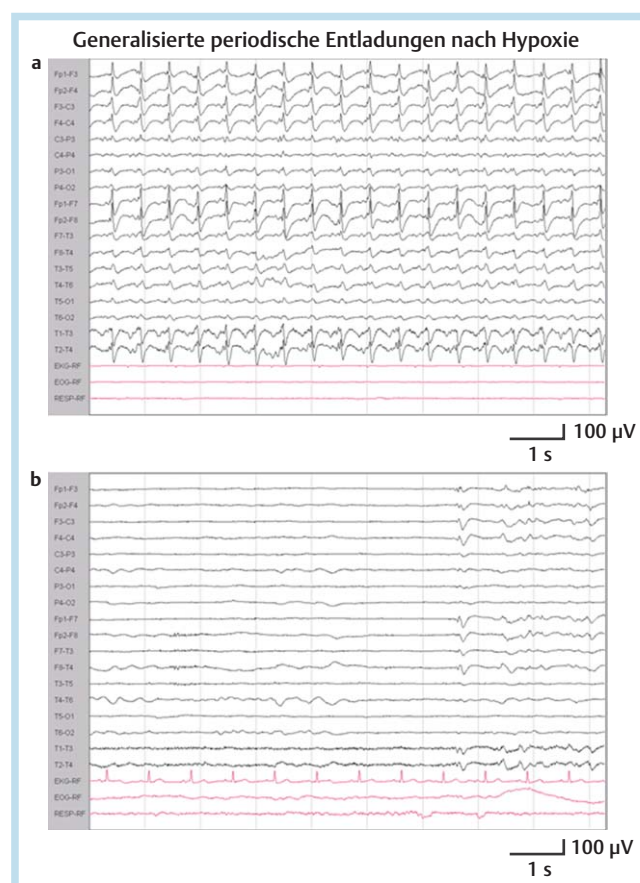


Abb. 2 Generalisierte periodische Entladungen nach Hypoxie. EEG-Ableitung eines 56-jährigen männlichen Patienten 3 Tage nach Kammerflimmern und Beginn einer globalen zerebralen Hypoxie. **a** Das EEG ist dominiert durch generalisierte periodische Entladungen mit einer Frequenz von ca. 2 Hz mit maximaler Amplitude in den bifrontalen Ableitungen. Zwischen den Bursts ist keine Hintergrundaktivität erkennbar. **b** 5 min nach intravenöser Gabe von 2 mg Lorazepam sind die generalisierten periodischen Entladungen nicht mehr erkennbar, am Ende des EEG-Ausschnitts zeigt sich eine niedrig-amplitudige Aktivität am ehesten im Theta-Bereich. Die EEG-Veränderungen nach Gabe des Benzodiazepins gingen nicht mit einer klinischen Verbesserung einher. Bei diesem Patienten bestand kein Status epilepticus, die generalisierten periodischen Entladungen sind Ausdruck der schwersten post-hypoxischen Enzephalopathie.

makologisch durch Substanzen wie Levetiracetam, Piracetam, Clonazepam oder Valproat behandelt werden können. Der Einsatz von Anästhetika wie Propofol und Thiopental ist seltenen Situationen vorbehalten, in denen die stimulus-sensitiven Myoklonien eine adäquate mechanische Beatmung des Patienten beeinträchtigen. Teilweise ist hier zusätzlich eine Muskelrelaxation erforderlich. Die Prognose von Patienten mit post-hypoxischen Myoklonien ist meist, aber nicht immer sehr ungünstig [17]. Überlebende Patienten entwickeln häufig in den folgenden Wochen ein Lance-Adams-Syndrom mit bewegungsinduzierten Spätmyoklonien [18].

Management

▼ Übersicht

Wenn ein epileptischer Anfall jedweder klinischer Form länger als 5 min persistiert, sollte er so rasch wie möglich konsequent mit der Gabe von antikonvulsiv wirkenden Substanzen mit dem Ziel einer anhaltenden Durchbrechung der epileptischen Aktivität behandelt werden. Die Empfehlungen zur pharmakologischen Initialtherapie des SE basieren auf 3 relevanten randomisiert kontrollierten Studien bei Patienten ausschließlich mit generalisiert konvulsivem SE. Bei etwa jedem dritten Patienten stellt sich der SE refraktär (RSE) gegenüber der initial applizierten Medikation dar. Die Empfehlungen zum weiteren Management des RSE basieren auf meist kleinen prospektiven Observationsstudien, retrospektiven Serien mitunter hoch selektierter Patientenkollektive (z.B. ausschließlich Patienten von Intensivstationen), aus tierexperimentellen Untersuchungen abgeleiteten pathophysiologischen Konzepten und Expertenmeinungen.

Die therapeutischen Basismaßnahmen bei Patienten mit SE sind hier nicht explizit aufgeführt, da dieses Wissen bei Ärzten in Noteinsätzen, auf Rettungsstellen und auf Intensivstationen vorausgesetzt werden kann.

Im Folgenden wird das therapeutische Prozedere der 3 häufigsten Formen des SE – generalisiert-convulsiver, komplex-fokaler und „subtle“ SE – dargestellt. Ein Absence-Status lässt sich häufig mit einer geringen Menge an Benzodiazepinen, z.B. 2 mg Lorazepam oral oder intravenös, durchbrechen.

Notarzt- und Rettungsdienst (Prä-Hospitalphase)

Laien und Rettungssanitäter können – bei klinisch eindeutig vorliegendem SE – schon vor Eintreffen eines Notarztes oder vor Einlieferung in die Rettungsstelle Benzodiazepine in nicht-venöser Applikationsform geben. Am weitesten verbreitet ist die rektale Gabe von 10 mg Diazepam, welche bei Persistenz des SE 1- bis 2-mal wiederholt werden kann [19]. Die – sozial verträglichere – bukkale Gabe (Injektion zwischen Zahnreihe und Wange) von Midazolam (z.B. 5 mg je Seite) ist bei der Behandlung des SE effektiver als die rektale Gabe von Diazepam [20].

In einer randomisiert kontrollierten Studie aus dem Großraum San Francisco wurde bei Patienten mit generalisiert-convulsivem SE die intravenöse prä-hospital Gabe von 2 mg Lorazepam, 5 mg Diazepam und Placebo hinsichtlich der Zielgröße Anfallsunterbrechung verglichen [21]. In den angegebenen sehr niedrigen Dosierungen waren Lorazepam (59%) und Diazepam (43%) signifikant effizienter als Placebo (21%). Bei jedem fünften Patienten ist der SE in dieser frühen Phase noch spontan sistiert. Diese Studie zeigt im Vergleich zu der im folgenden Abschnitt dargestellten, dass die effektive Dosis der Benzodiazepine umso

niedriger ist, je früher der SE antikonvulsiv behandelt wird. Die intravenöse Gabe von Clonazepam oder Midazolam beim frühen SE ist häufig Teil der klinischen Routine, hier liegen aber keine evidenzbasierten Daten zur Wirksamkeit vor.

Rettungsstelle

Die größte und bekannteste randomisiert kontrollierte Studie zur Behandlung des generalisiert konvulsiven SE nach Eintreffen des Patienten in der Rettungsstelle ist die Veterans Administration Study von David Treiman [6]. Bei knapp 400 Patienten wurden in 4 Armen Diazepam 15 mg/kg zusammen mit Phenytoin 18 mg/kg, Lorazepam 1 mg/kg, Phenobarbital 15 mg/kg und Phenytoin 18 mg/kg als Monotherapie gegeben. Der letztgenannte Behandlungsweg mündete in einem signifikant geringeren Durchbrechen des SE als die anderen Therapieansätze (55–65% Beendigung des SE). In dieser Studie war Lorazepam als Monotherapie genauso erfolgreich wie Diazepam in Kombination mit Phenytoin (CAVE: muss über getrennten Zugang gegeben werden), zudem war in einer Cochrane-Metaanalyse Lorazepam dem Diazepam in Monotherapie überlegen [22]. Da Diazepam lipophiler ist als Lorazepam, erreicht es zwar kurzfristig rascher das Gehirn, wird aber ebenfalls deutlich rascher in andere fett-haltige Kompartimente umverteilt und steht so dem Gehirn nicht mehr in ausreichender Menge zu Verfügung. Klinische Daten zeigen, dass die antikonvulsive Wirkdauer von Diazepam bei 2 h und die von Lorazepam bei 12 h liegt [23]. Um das zeitnahe Wiederauftreten von Anfallsaktivität zu verhindern, muss daher das lang wirksame Phenytoin als antikonvulsiver Schutz zusammen mit dem Diazepam gegeben werden. Daher ist die Gabe von Lorazepam beim SE Mittel der ersten Wahl. Vor dem Hintergrund des Alters und der klinischen Gesamtsituation des Patienten sollte entschieden werden, ob ggf. zunächst 4 mg Lorazepam und bei Persistenz des SE erneut 4 mg gegeben werden, um eine iatrogene Gefährdung in Richtung einer respiratorischen Insuffizienz zu vermeiden [24]. Hält der SE auch nach der Gabe von Lorazepam an, wird in einem zweiten Schritt Phenytoin (18 mg/kg, Infusionsgeschwindigkeit 50 mg/min) oder ggf. Valproat (30–40 mg/kg, Infusionsgeschwindigkeit 6–10 mg/kg/min) bzw. Levetiracetam (1000–3000 mg, Infusionsgeschwindigkeit 7 mg/kg/min) intravenös gegeben. In einer retrospektiven Analyse zur Wirksamkeit dieser 3 Substanzen nach Versagen der initial gegebenen Benzodiazepine schnitt Levetiracetam signifikant schlechter ab als Valproat [25], die Belastbarkeit dieser Daten ist aber möglicherweise durch das retrospektive Studiendesign relativiert. Phenytoin wird wegen der Sorge vor kardialen Nebenwirkungen häufig deutlich zu langsam verabreicht, sodass keine ausreichend hohe Serumkonzentration (Ziel: 20–25 µg/ml) aufgebaut werden kann. In der o.g. Veterans Administration Study konnte gezeigt werden, dass in allen 4 Behandlungsarmen das Risiko von Herzrhythmusstörungen bei unter 10% lag und Phenytoin diesbezüglich keinen Risikofaktor darstellte [6]. Dennoch wird die Infusion von Phenytoin unter EKG-Kontrolle empfohlen, da möglicherweise Patienten mit präexistenten Herzrhythmusstörungen einem erhöhten Risiko unterliegen.

Die initiale antikonvulsive Behandlung des komplex-fokalen SE erfolgt analog der des generalisiert konvulsiven SE, [24] es liegen allerdings keinerlei Studiendaten bei dieser – ausgesprochen häufigen, aber oft schwerer diagnostizierbaren – Form des SE vor. Das Behandlungsprotokoll für den generalisiert-convulsiven und den komplex-fokalen SE, wie wir es auf Basis dieser Daten in der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin benutzen, ist in **Abb. 3** dargestellt.

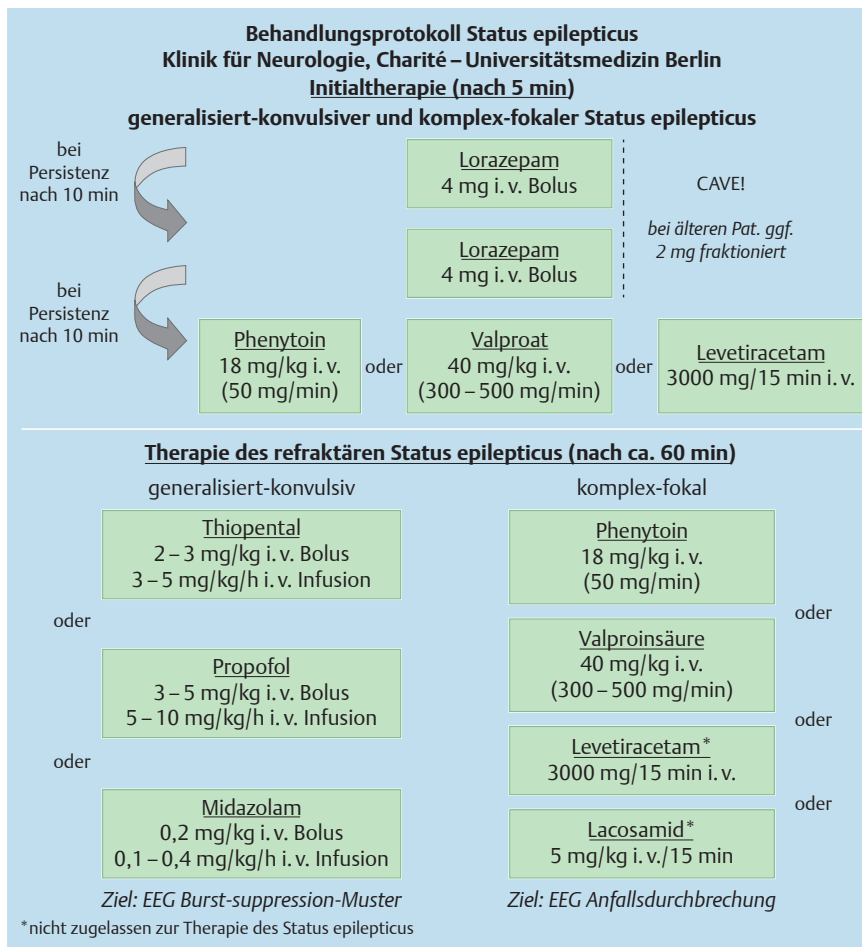


Abb. 3 Behandlungsprotokoll des Status epilepticus; Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Dargestellt sind die Behandlungswege der beiden häufigsten klinischen Formen, des generalisiert-konvulsiven und des komplex-fokalen Status epilepticus (SE). Die Initialtherapie, die nach 5 min Dauer begonnen werden sollte, ist bei beiden Formen identisch. Zunächst erfolgt die intravenöse Gabe von 4 mg Lorazepam. Wenn der SE 10 min nach Gabe persistiert, werden erneut 4 mg gegeben. Bei weiterer Persistenz kann als Mittel der zweiten Wahl Phenytoin, Valproat oder Levetiracetam gegeben werden. Auch wenn die größte klinische Erfahrung mit Phenytoin besteht, beschreiben ausreichend große Patientenserien einen vergleichbaren Effekt mit Valproat und Levetiracetam. Alle 3 Substanzen sollten in ausreichender Menge und mit angegebener Infusionsgeschwindigkeit appliziert werden. Nach Versagen von Lorazepam und einem weiteren Antikonvulsivum wird der generalisiert-konvulsive SE mit einem der 3 aufgeführten Anästhetika behandelt, das Ziel der Erhaltungsdosis besteht in dem Erreichen eines Burst-suppression-Musters im EEG. Der refraktäre komplex-fokale SE wird in der Regel nicht mit Anästhetika, sondern mit einem der hier aufgeführten nicht-anästhesierenden Substanzen – sofern dies noch nicht Mittel der zweiten Wahl war – behandelt. Auch hier sollten die Substanzen in ausreichender Menge und rascher Infusionsgeschwindigkeit appliziert werden. Ziel der Behandlung des refraktären komplex-fokalen SE ist die Anfallsunterbrechung im EEG. Angemerkt werden muss, dass Levetiracetam und Lacosamid nicht zur Therapie des SE zugelassen sind.

Der subtile SE wurde in der o.g. Veterans Administration Study nach den gleichen 4 Schemata behandelt wie der „offene“ generalisiert-konvulsive SE. Der Anteil der durchbrochenen SE war jedoch beim subtile SE mit 8–24% signifikant geringer. Da ein subtile SE als Verlaufsform des offenen generalisiert-konvulsiven SE definitionsgemäß von längerer Dauer ist, zeigen diese klinischen Daten, dass ein SE umso schlechter auf Antikonvulsiva anspricht, je länger er dauert. Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass es bereits eine Stunde nach Beginn eines durch Pilocarpin induzierten SE zu einer signifikanten Abnahme von post-synaptischen inhibitorischen GABA_A (gamma-amino-butyric-acid)-Rezeptoren kommt (• **Abb. 4**) [26]. Diese Erosion der GABAergen Inhibition durch die anhaltende epileptische Aktivität trägt einerseits zu ihrer eigenen Perpetuierung bei, da das endogene GABA auf weniger inhibitorische Rezeptoren trifft, somit wird ein spontantes Sistieren der epileptischen Aktivität – wie oben dargestellt – mit längerer Dauer des SE zunehmend unwahrscheinlicher. Andererseits erklärt dies den progredienten Wirkverlust der überwiegend GABAerg wirkenden Antikonvulsiva, wie beim subtile SE klinisch eindrücklich gezeigt werden konnte. Parallel zu der Abnahme der post-synaptischen GABA_A-Rezeptoren kommt es mit zunehmender Dauer des SE zu einer Expression von post-synaptischen exzitatorischen NMDA (*N-methyl-D-aspartate*)-Rezeptoren. Diese tragen ebenfalls zur Perpetuierung des SE bei, eröffnen aber möglicherweise neue therapeutische Optionen (s. unten). Das Konzept der Abnahme von GABA_A-Rezeptoren und der Zunahme von NMDA-Rezeptoren wird receptor trafficking genannt (• **Abb. 4**).

Intensivstation

Bei etwa 40% aller Patienten – zumindest mit generalisiert konvulsivem SE – ist dieser refraktär gegenüber den initial eingesetzten Antikonvulsiva. Ungeachtet des weiteren therapeutischen Vorgehens sollte der Patient spätestens zu diesem Zeitpunkt auf eine Intensivstation verlegt werden. Die Aggressivität des weiteren pharmakologischen Managements hängt nun von dem Ausmaß der systemischen und neuronalen Konsequenzen der anhaltenden epileptischen Aktivität ab.

Patienten mit einem refraktären generalisiert-konvulsiven SE haben ein hohes Risiko akuter systemischer Komplikationen wie Tachyarrhythmie, pulmonales Ödem, Hyperthermie und Rhabdomyolyse, die jeweils mit einer relevanten Morbidität und Letalität assoziiert sind [27]. Anhand der Daten der o.g. Veterans Administration Study konnte gezeigt werden, dass nach Versagen der Initialtherapeutika nur 7% auf ein zweites und nur noch 2% auf ein drittes nicht-anästhesierendes Antikonvulsivum angesprochen haben [28]. Diese Daten fordern, dass beim generalisiert-konvulsiven SE und ebenso beim subtile SE nach Versagen von 2 nicht-anästhesierenden Antikonvulsiva unverzüglich Anästhetika eingesetzt werden [24].

Die therapeutische Vorgehensweise beim refraktären komplex-fokalen SE ist nicht so eindeutig. Es gibt eine kontroverse Debatte, ob diese klinische Konstellation so aggressiv unter Einschluss von Anästhetika behandelt werden soll wie der refraktäre generalisiert-konvulsive SE [29, 30]. Die lebensbedrohlichen systemischen Komplikationen – wie oben beschrieben – gibt es beim komplex-fokalen SE nicht. Die Entscheidung hinsichtlich der Aggressivität der weiteren antikonvulsiven Behandlung hängt von

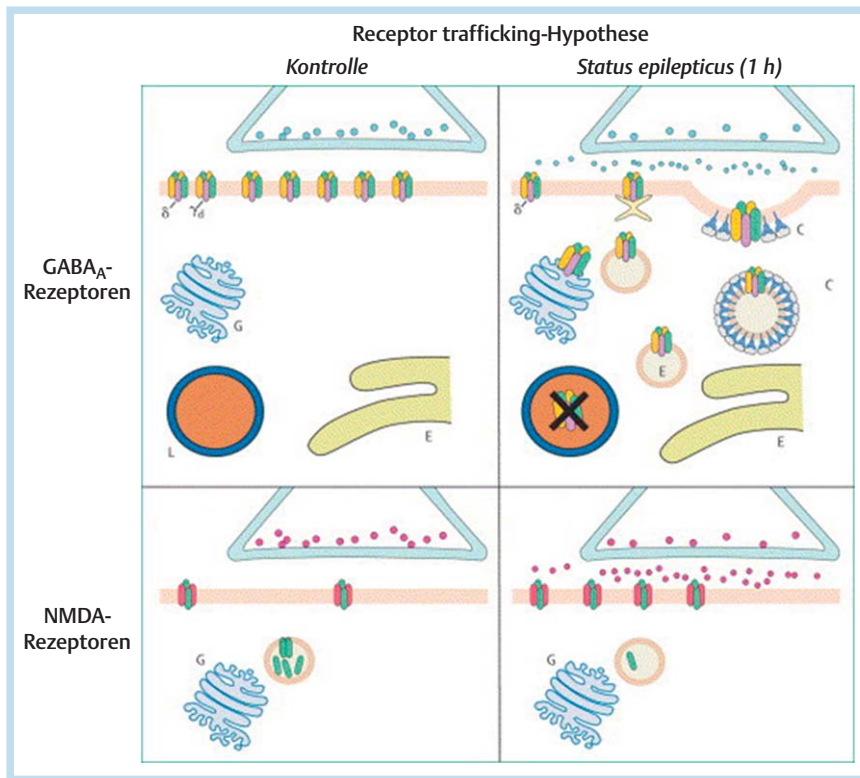


Abb. 4 Receptor trafficking-Hypothese. Die Hypothese einer Abnahme von GABA_A-Rezeptoren und einer Zunahme von NMDA-Rezeptoren an der post-synaptischen Membran unter anhaltender epileptischer Aktivität basiert auf tierexperimentellen Untersuchungen nach Gabe von Pilocarpin. Obere Reihe: Die synaptische Membran bildet um die GABA_A-Rezeptoren Clathrin-umkleidete Einsackungen, die als Clathrin-umkleidete Vesikel (C) internalisieren und so die Rezeptoren inaktivieren, da sie nicht mehr von den Neurotransmittern im synaptischen Spalt erreicht werden können. Diese Vesikel entwickeln sich in Endosomen (E) und liefern die Rezeptoren zu Lysosomen, in denen die Rezeptoren abgebaut werden, und zum Golgi-Apparat (G), von dem aus sie wiederaufbereitet in die synaptische Membran eingebracht werden. Untere Reihe: Im Gegensatz dazu werden in NMDA-Synapsen Rezeptor-Untereinheiten mobilisiert und in die synaptische Membran eingebracht, um dort zusätzliche NMDA-Rezeptoren zu bilden. Abbildung modifiziert nach: [28]

den erwarteten neuronalen und neurologischen Langzeit-Konsequenzen der prolongierten non-convulsiven Anfallsaktivität ab. Tierexperimentelle Daten zeigen schwere neuronale Schädigungen beim SE auch jenseits motorischer Anfälle auf [31]. Die simple Translation dieser Ergebnisse auf den Menschen ist jedoch nicht ohne weiteres möglich [4]. Bisher liegen keine überzeugenden klinischen, neuroradiologischen oder histopathologischen Daten vor, die beim komplex-fokalen SE jenseits der zugrundeliegenden ZNS-Erkrankung relevante schädigende Effekte aufgezeigt haben. Unter Berücksichtigung dieses Wissens und vor dem Hintergrund der erheblichen Nebenwirkungen kontinuierlich intravenös verabreichter Anästhetika, wie katecholaminpflichtige arterielle Hypotension, Immunsuppression, Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung und Gastroparese [32], sollte eine aggressive Therapie des refraktären komplex-fokalen SE sehr zurückhaltend eingesetzt werden [24]. Dies gilt insbesondere für ältere Patienten. Daher sollten anstelle von Anästhetika zunächst weitere intravenös applizierbare nicht-anästhetisierende Antikonvulsiva eingesetzt werden. Nichtsdestotrotz sollte auch der komplex-fokale SE rasch beendet werden, um die Patienten vor den Unannehmlichkeiten einer Bewusstseinsstörung und dem damit assoziierten Verletzungsrisiko zu schützen. Ein späterer Einsatz von Anästhetika beim anhaltenden komplex-fokalen SE kann im Einzelfall in Abhängigkeit der Gesamtprognose erwogen werden.

Die Effektivität von Levetiracetam wurde in einigen retrospektiven Fallserien beschrieben, bei 3 von 4 Patienten ließ sich der refraktäre komplex-fokale SE durchbrechen [33–35]. Obwohl in diesen Studien schon am ersten Tag bis zu 3000 mg Levetiracetam verabreicht wurden, gab es nur wenig Nebenwirkungen in Form von Übelkeit und Müdigkeit, kein Patient musste mechanisch beatmet werden. Zusammenfassend lassen die vorliegenden Daten die Empfehlung zu, dass Levetiracetam beim komplex-fokalen SE als Substanz der zweiten Wahl nach Versagen von Benzodiazepinen und als Substanz der dritten Wahl nach

Versagen von Benzodiazepinen und Phenytoin oder Valproat eingesetzt werden kann (s. Behandlungsprotokoll, **Abb. 3**). Die Daten sollten aber in prospektiven Studien bestätigt werden. Da eine randomisiert kontrollierte Studie beim refraktären komplex-fokalen SE schwer umsetzbar sein wird, sollte eine prospektive Observationsstudie mit einem strikten Behandlungsprotokoll zur Verbesserung der Belastbarkeit der vorhandenen Daten initiiert werden.

Lacosamid ist ein neues Antiepileptikum, das seinen Wirkmechanismus über eine langsame Inaktivierung spannungsabhängiger Natriumkanäle entfaltet. Bereits seit Marktzulassung ist die Substanz neben der oralen auch in der intravenösen Applikationsform erhältlich. Dies macht die Substanz auch für den Einsatz beim SE interessant. Bisher liegen einige retrospektive Fallserien vor, die – bis auf eine – eine gute Wirksamkeit von intravenösem Lacosamid beim komplex-fokalen SE zeigen. In einer multizentrischen Untersuchung aus dem deutschsprachigen Raum an 39 Patienten mit überwiegend fokalen Formen eines SE konnte dieser bei 44% durchbrochen werden, allerdings wurde dieses Ziel nur bei 7 von 39 Patienten innerhalb von 6 h nach Gabe erreicht. Lacosamid wurde in Form von Boli in Dosierungen von 200 bis 400 mg über 5 min injiziert, ohne dass erkennbare Unverträglichkeiten auftraten [36]. Vergleichbare Ergebnisse wurden in weiteren retrospektiven Fallserien beschrieben [37,38]. Eine auffällig hohe Ansprechrate von über 80% wurde in einer retrospektiven Analyse aufgezeigt, allerdings bezog sich der Behandlungserfolg auf die ersten 24 h nach Gabe [39]. Im Gegensatz dazu hat eine prospektive Observationsstudie gezeigt, dass Lacosamid bei keinem von 9 Patienten den SE gemäß vorab definierter Kriterien durchbrechen konnte [40]. Zusammenfassend müssen noch weitere Daten – am besten aus prospektiven Beobachtungsstudien – vorliegen, um zu einer belastbaren Bewertung der Effektivität von Lacosamid beim SE kommen zu können. Wenn man allerdings beim refraktären komplex-fokalen SE – wie hier empfohlen – auf die Gabe von Anästhetika ver-

zichten möchte, stellt Lacosamid nach Versagen von Benzodiazepinen und einem zweiten Antikonvulsivum wie Phenytoin, Valproat oder Levetiracetam eine Alternative dar. Die vorhandenen Daten zeigen, dass die Substanz auch bei rascher intravenöser Aufdosierung wenig Nebenwirkungen verursacht, zudem kann die Fertiglösung direkt unverdünnt injiziert werden.

Die Behandlung des refraktären generalisiert-convulsiven SE beruht im Gegensatz zur Initialtherapie auf niedrigem Evidenzniveau. In einem systematischen Review retrospektiver Studien waren Barbiturate stärker wirksam als Midazolam und Propofol, hatten aber auch mehr unerwünschte Effekte [41]. Der Vergleich war jedoch dadurch beeinträchtigt, dass die Barbiturate im Gegensatz zu den beiden anderen Substanzen in einer Dosis gegeben wurden, die ein Burst-Suppression-Muster im EEG induzieren konnte. Aufgrund der Heterogenität der Ursachen und klinischen Formen des SE sowie der vorangegangenen therapeutischen Schritte ist die Durchführung einer randomisiert kontrollierten Studie zur Therapie des refraktären generalisiert convulsiven SE ein schwieriges Unterfangen. Die erste und bisher einzige Studie wurde von Andrea Rossetti (Lausanne) initiiert und verglich einfach verblindet die Wirksamkeit und Sicherheit von Barbituraten und Propofol bei Patienten mit SE nach Versagen von Benzodiazepinen und einer weiteren Substanz [42]. Nach Bolusgaben wurden beide Substanzen rasch gegen ein EEG Burst-Suppression-Muster titriert, welches für 36–48 h aufrecht erhalten wurde. Nach 3 Jahren konnten nur 24 der 150 notwendigen Patienten eingeschlossen werden, was die Schwierigkeiten bei der Durchführung einer solchen Studie veranschaulicht. Nichtsdestotrotz konnte der refraktäre SE mit Propofol bei 43% der Patienten durchbrochen werden vs. 22% im Barbituratum, der Unterschied war nicht signifikant. Die Letalität war in beiden Gruppen gleich, die Barbituratinfusion führte aber wahrscheinlich aufgrund der längeren Halbwertszeit zu signifikant längeren Beatmungszeiten. Zusammenfassend kann auf der Basis der bisher vorliegenden Studien keine Empfehlung für oder gegen eins der 3 Anästhetika, Midazolam, Propofol und Thiopental, ausgesprochen werden. Trotz der Rekrutierungsprobleme der o.g. Studie sollte an dem Ziel einer multizentrischen randomisiert kontrollierten Studie mit einem einfachen und breit akzeptierten Design festgehalten werden, um die Datenlage und das Evidenzniveau bei der Behandlung des refraktären generalisiert-convulsiven SE nachhaltig zu verbessern.

Etwa 15–20% aller SE persistieren trotz der prolongierten Gabe von Anästhetika. Diese besonders schwer zu behandelnde Form haben wir „maligner Status epilepticus“ genannt [43]. Einzelfallberichte und kleine Serien beschreiben vielfältige Behandlungsversuche wie den Einsatz von Inhalationsanästhetika, Magnesium, Hypothermie sowie extra- und intrakranielle Neurostimulationsverfahren (detaillierte Darstellung in [44]). Der Einsatz des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Ketamin konnte tierexperimentell [45] und in wenigen Berichten über Patienten [46,47] gerade im späten Stadium des SE diesen durchbrechen. Dieser verzögerte Effekt basiert wahrscheinlich auf der zunehmenden Expression von post-synaptischen NMDA-Rezeptoren unter anhaltender epileptischer Aktivität (► Abb. 4).

Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass die Prognose von prolongierten refraktären bzw. von malignen SE häufig, aber nicht immer schlecht ist [48]. Eine Erholung auch nach 4 Monaten im Koma wurde kürzlich beschrieben [49]. In 2 retrospektiven Studien wurde die Prognose von Patienten mit einem SE von bis zu 20 [50] bzw. 67 [51] Tagen untersucht. In der erstgenannten Studie mit 119 Patienten wurde gezeigt, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit im Krankenhaus mit kürzerer Dauer eines SE besser war, insbesondere wenn dieser weniger als 10 Tage dauerte [50].

Nach Adjustierung der Daten hinsichtlich Ätiologie, initialer Präsentation im Koma und klinischer Form des SE hatte die Dauer der prolongierten epileptischen Aktivität keinen Einfluss mehr auf die Letalität. Auch wenn zwei Drittel der Patienten noch im Krankenhaus verstorben sind, so haben andererseits 10 Patienten mit einem SE von mehr als 3,5 Tagen überlebt. Die andere Studie hat Patienten mit einem SE von mehr als 7 Tage Dauer untersucht [51]. 6 von 14 Patienten sind noch im Krankenhaus verstorben, 2 weitere in den Monaten nach Entlassung bzw. Verlegung. Die mediane Dauer des SE bei den 6 überlebenden Patienten betrug 33 Tage. Die funktionellen Fähigkeiten 10 Monate bis 8 Jahre nach RSE wurden mit der modifizierten Rankin Scale beurteilt, 4 Patienten haben sich verbessert, 2 waren unverändert. Die kognitiven Kapazitäten waren bei 4 der Patienten zufriedenstellend, bei einem schlecht, bei einem anderen Patienten war wegen einer schon zuvor bestehenden mentalen Retardierung keine Beurteilung möglich. Zusammenfassend zeigen diese Daten an, dass Patienten mit prolongiertem RSE in einem akzeptablen klinischen Zustand überleben können. Die Entscheidung zur Therapiebeendigung sollte vor dem Hintergrund der Prognose der zugrunde liegenden ZNS-Erkrankung und der Komplikationen der Intensivbehandlung, aber nicht auf der Basis der Dauer der anhaltenden epileptischen Aktivität gefällt werden.

Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung

▼
Unsere Arbeiten zu experimentellen Projekten des Status epilepticus werden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert (DFG HO 3264/2-1).

Interessenkonflikt

▼
Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 Janssen S, Gracely EJ, Sperling MR. How long do most seizures last? A systematic comparison of seizures recorded in the epilepsy monitoring unit. *Epilepsia* 2006; 47: 1499–1503
- 2 Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120–122
- 3 Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22: 489–501
- 4 Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol* 2007; 6: 329–339
- 5 Treiman DM, Walton NY, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 1990; 5: 49–60
- 6 Treiman DM, Meyers PD, Walton NY 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: 792–798
- 7 Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia* 2010; 51: 177–190
- 8 Chin RF, Neville BG, Scott RC. A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2004; 11: 800–810
- 9 Knake S, Rosenow F, Vescovi M et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42: 714–718

- 10 Holtkamp M, Othman J, Buchheim K *et al.* Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 534–539
- 11 Holtkamp M, Othman J, Buchheim K *et al.* Diagnosis of psychogenic nonepileptic status epilepticus in the emergency setting. *Neurology* 2006; 66: 1727–1729
- 12 Howell SJ, Owen L, Chadwick DW. Pseudostatus epilepticus. *Q J Med* 1989; 71: 507–519
- 13 Chung SS, Gerber P, Kirlin KA. Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 2006; 66: 1730–1731
- 14 Hoerth MT, Wellik KE, Demaerschalk BM *et al.* Clinical predictors of psychogenic nonepileptic seizures: a critically appraised topic. *Neurologist* 2008; 14: 266–270
- 15 Reuber M, Baker GA, Gill R *et al.* Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death. *Neurology* 2004; 62: 834–835
- 16 Holtkamp M, Meierkord H. Nonconvulsive status epilepticus: a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care setting. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 169–181
- 17 Rossetti AO, Oddo M, Liaudet L *et al.* Predictors of awakening from postanoxic status epilepticus after therapeutic hypothermia. *Neurology* 2009; 72: 744–749
- 18 Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 1963; 86: 111–136
- 19 Prasad K, Krishnan PR, Al-Roomi K *et al.* Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 640–647
- 20 McMullan J, Sasson C, Pancioli A *et al.* Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 575–582
- 21 Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM *et al.* A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345: 631–637
- 22 Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR *et al.* Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 CD003723
- 23 Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 338: 970–976
- 24 Meierkord H, Boon P, Engelsens B *et al.* EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol* 2010; 17: 348–355
- 25 Alvarez V, Januel JM, Burnand B *et al.* Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam. *Epilepsia* 2011; 52: 1292–1296
- 26 Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus. *J Neurosci* 2005; 25: 7724–7733
- 27 Walton NY. Systemic effects of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 1): S54–S58
- 28 Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006; 5: 246–256
- 29 Krumholz A, Sung GY, Fisher RS *et al.* Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology* 1995; 45: 1499–1504
- 30 Kaplan PW. Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16: 341–352
- 31 Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons. *Arch Neurol* 1973; 29: 82–87
- 32 Ropper AH. *Neurological und neurosurgical intensive care*. 4th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins; 2003
- 33 Knake S, Gruener J, Hattemer K *et al.* Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 588–589
- 34 Eue S, Grumbt M, Müller M *et al.* Two years of experience in the treatment of status epilepticus with intravenous levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2009; 15: 467–469
- 35 Moddel G, Bunten S, Dobis C *et al.* Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 689–692
- 36 Kellinghaus C, Berning S, Immisch I *et al.* Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 137–141
- 37 Albers JM, Moddel G, Dittrich R *et al.* Intravenous lacosamide – an effective add-on treatment of refractory status epilepticus. *Seizure* 2011; 20: 428–430
- 38 Koubeissi MZ, Mayor CL, Estephan B *et al.* Efficacy and safety of intravenous lacosamide in refractory nonconvulsive status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 142–146
- 39 Hofer J, Unterberger I, Dobesberger J *et al.* Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters. *Epilepsia* 2011; 52: e148–e152
- 40 Goodwin H, Hinson HE, Shermock KM *et al.* The use of lacosamide in refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2011; 14: 348–353
- 41 Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG *et al.* Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002; 43: 146–153
- 42 Rossetti AO, Milligan TA, Vulliemoz S *et al.* A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2011; 14: 4–10
- 43 Holtkamp M, Othman J, Buchheim K *et al.* A “malignant” variant of status epilepticus. *Arch Neurol* 2005; 62: 1428–1431
- 44 Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain* 2011; 134: 2802–2818
- 45 Borris DJ, Bertram EH, Kapur J. Ketamine controls prolonged status epilepticus. *Epilepsy Res* 2000; 42: 117–122
- 46 Pruss H, Holtkamp M. Ketamine successfully terminates malignant status epilepticus. *Epilepsy Res* 2008; 82: 219–222
- 47 Hsieh CY, Sung PS, Tsai JJ *et al.* Terminating prolonged refractory status epilepticus using ketamine. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 165–167
- 48 Drislane FW, Lopez MR, Blum AS *et al.* Survivors and nonsurvivors of very prolonged status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 342–345
- 49 Bausell R, Svoronos A, Lennihan L *et al.* Recovery after severe refractory status epilepticus and 4 months of coma. *Neurology* 2011; 77: 1494–1495
- 50 Drislane FW, Blum AS, Lopez MR *et al.* Duration of refractory status epilepticus and outcome: Loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia* 2009
- 51 Cooper AD, Britton JW, Rabinstein AA. Functional and cognitive outcome in prolonged refractory status epilepticus. *Arch Neurol* 2009; 66: 1505–1509