

# Update Status epilepticus

Burkhard S. Kasper, Hajo M. Hamer

## Übersicht

Einleitung	45	Ätiologie	48
Definition	45	Diagnostik	49
Epidemiologie	45	Therapie	50
Klassifikation nach klinischen Formen	46	Prognose und Mortalität des Status epilepticus	53

## Einleitung

Der Status epilepticus ist ein ernster medizinischer Notfall, der frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden muss. Die Komplikationsrate und Mortalität insbesondere des Status epilepticus generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (SGTKA) sind hoch. Darüber hinaus gibt es zahlreiche andere nonkonvulsive und damit weniger offensichtliche Formen des Status epilepticus, die ebenfalls rasch einer Behandlung zugeführt werden müssen, aber mitunter schwierig zu diagnostizieren sind. Immer wieder manifestieren sich akute Erkrankungen des Gehirns als Status epilepticus, die ihrerseits dringend einer Behandlung bedürfen.

Diese Arbeit ist ein Überblick über die gegenwärtigen Diagnose- und Therapieleitlinien des Status epilepticus.

oft eine anhaltende ictale Aktivität von über 30 min angesetzt wurde [2], um insbesondere für klinische Studien einen Status zu definieren, hat sich diese Zeitspanne sukzessive stark verkürzt. Heute wird im Allgemeinen bereits ein Status epilepticus angenommen, wenn ein Anfall die für den individuellen Patienten übliche Zeitdauer überschreitet, besonders bei einer Dauer von über 5–10 min [3]. Die Selbstlimitierung eines Anfalls wird jenseits von 5 min immer unwahrscheinlicher (Infobox 1). Daneben wird auch ein Status epilepticus diagnostiziert, wenn ein Patient einen zweiten oder weiteren Anfall entwickelt, ohne zwischenzeitlich das Bewusstsein des Status ante wiederzuerlangen.

**Als „Status epilepticus“ bezeichnet man einen nicht selbstlimitierenden Anfall von mehr als 5 min Dauer oder eine Serie von Anfällen ohne zwischenzeitliche Reorientierung.**

## Definition

Der Begriff „Status epilepticus“ beschreibt einen Zustand des Gehirns mit verlängerter, anhaltender oder in rascher Folge wiederholter epileptischer ictaler Aktivität [1]. Die Klassifikation der internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE) liefert kein klares Kriterium hinsichtlich der zu fordernden Zeitdauer, die zwischen einem einzelnen epileptischen Anfall und einem Status unterscheidet. Während noch Ende letzten Jahrhunderts

### Infobox 1

#### Dauer epileptischer Anfälle

- Die typische Dauer eines epileptischen Anfalls (auch eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls) beträgt in der Regel weniger als 2 min.
- Die typische durchschnittliche Reorientierungszeit nach einem generalisierten tonisch-klonischen Anfall liegt zwischen 10–30 min und zeigt eine typische Dynamik.
- Ein Anfall von mehr als 5 min Dauer ist selten selbstlimitiert.

## Epidemiologie

Die jährliche Inzidenz des SGTKA wird auf 10–20 pro 100 000 geschätzt [4, 5]. Männer und Frauen sind annähernd gleich häufig betroffen. Ein Status epilepticus kann in allen Altersklassen auftreten – in den ersten Lebensjahren sowie im höheren Lebensalter jedoch gehäuft [6]. Man geht davon aus, dass besonders der non-convulsive Status epilepticus in einem signifikanten und klinisch relevanten Maß unterdiagnostiziert wird, da er häufig erst anhand eines EEG zu erkennen ist.

**Die jährliche Inzidenz des Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle beträgt 10–20 pro 100 000.**

## Klassifikation nach klinischen Formen

Bisherige Versuche, die Erscheinungsformen des Status epilepticus zu klassifizieren und kategorisieren, haben unterschiedliche Schwerpunkte gesetzt [7]. So wurde einerseits versucht, pathophysiologisch nach involvierten Gehirnteilen einzuteilen („fokal“ vs. „generalisiert“; „petit mal“ vs. „grand mal“), andererseits nach den Symptomen („konvulsiv“ vs. „nonkonvulsiv“ bzw. detaillierter nach der Anfallssemiotik, wie „klonisch“ oder „myoklonisch“) [7]. Hier sollen v. a. die häufigen und in der Notfallversorgung besonders relevanten Statusformen klassifiziert nach ihrem klinischen Erscheinungsbild beschrieben werden.

### Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (SGTKA, „Grand-Mal-Status“)

**Definition.** Anhaltende klassische tonisch-klonische Symptomsequenz *oder* erneuter Anfall nach klassischem selbstlimitiertem generalisiertem tonisch-klonischem Anfall ohne zwischenzeitliche Erholung aus dem Stadium des postiktalen Komat/Sopors.

**Therapieziele.** Diese Form des Status epilepticus bedarf einer raschen und aggressiven Therapie und verlangt in der Regel die Aufnahme auf eine (neurologische) Intensivstation mit Intubations- und Beatmungsmöglichkeiten, einer EEG-Überwachung und einem Zugang zur neuroradiologischen Bildgebung. Ein refraktärer SGTKA kann nach längerer Dauer in einen „subtle status epilepticus“ übergehen (s. u.).

**Einteilung.** Man unterscheidet 3 Stadien des konvulsiven SGTKA (s. a. Leitlinie „Status epilepticus im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie unter [www.dgfn.org](http://www.dgfn.org)):

- Initialphase (max. 10 min),
- etablierte SGTKA (10–30 bzw. 60 min),
- refraktärer SGTKA (über 30 bzw. 60 min).

### Nonkonvulsiver Status epilepticus (NKSE)

**Definition.** Ätiologisch wie pathophysiologisch heterogene Gruppe, deren einziges gemeinsames Merkmal das Fehlen prominenter motorischer Entäußerungen ist. In der Regel geht ein NKSE mit einer Bewusstseinsstörung oder zumindest mit fluktuierender psychomotorischer Verlangsamung und anderen kognitiven Defiziten einher („dyskognitiver Status epilepticus“). Die Hauptsymptome können auch kognitiv-psychiatrische Auffälligkeiten sein (Leitsymptome: Verwirrtheit, Desorientierung, Halluzinose oder Psychose [7]).

**Therapieziele.** Der NKSE ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei unklarem Koma/Sopor. Diese Art des Status bedarf einer raschen, aber häufig weniger aggressiven Therapie als der SGTKA (s. u.). Eine intensivmedizinische neurologische Überwachung bleibt aber davon unbenommen.

**Diese Form des Status epilepticus ist primär nicht lebensbedrohlich, kann aber gravierende Ursachen haben.**

Neben der Diagnostik sind die vorrangigen Therapieziele daher die Unterbrechung des Status zur Wiederherstellung der Handlungskontrolle und das Vermeiden akuter und chronischer Folgeschäden.

**Einteilung.** Man unterscheidet 3 Formen des NKSE:

- Status komplex-fokaler Anfälle: lateralisierte oder regionale epileptische Aktivität aufgrund einer fokalen Epilepsie mit prolongierter Bewusstseinsstörung und/oder kognitiv-psychiatrischer Symptomatik bei oft vorliegender struktureller ZNS-Läsion. In EEG findet man häufig repetitive oder andauernde Anfallsmuster (Abb. 1).
- Absencen-Status: Diese Form ist ein Status im Rahmen der generalisierten Epilepsien, bei dem eine wechselnde Bewusstseinsstörung mit lediglich fakultativen, subtilen motorischen Phänomenen auftritt (z. B. Myoklonien) [8]. Im EEG findet man typischerweise eine generalisierte und im Verlauf irreguläre Spike-Waves-Aktivität. Mitunter kann man diese Form nur anhand des EEG-Befundes von einem



Abb. 1 Patient, 76 Jahre. Bekannte vaskuläre Epilepsie. Klinisch verwirrt und desorientiert.

nonkonvulsiven fokalen Status epilepticus unterscheiden. Ist die Diagnose gestellt, folgt die Akuttherapie mit Benzodiazepinen, auf die der Absencen-Status meist sehr gut anspricht.

- „Subtle status epilepticus“: Ein refraktärer SGTCA kann in einen „subtle status epilepticus“ übergehen. Der „subtle status epilepticus“ hat eine ungünstige Prognose. Typisch ist eine elektromechanische Entkopplung, die aus einem aktiven EEG mit kontinuierlichem generalisiertem Anfallsmuster oder epilepsietypischen Potenzialen ohne oder mit nur geringer motorischer Aktivität besteht [9, 10]. Klinisch sind die Patienten komatös und zeigen meist nur noch (evtl. stimulusgetriggerte) Myoklonien geringer Amplitude.

### Status einfach-fokaler Anfälle

**Definition.** Per definitionem liegt keine Bewusstseinsstörung vor. Ein fokal-motorischer Anfallsstatus ist meist eine Blickdiagnose aufgrund der anhaltenden Zuckungen, die auf eine Körperregion oder -hälfte beschränkt sind. Eine lokalisierte ZNS-Affektion sollte man unbedingt ausschließen. Auch isolierte sensorische oder autonome Phänomene kommen vor (Aura continua).

**Besonderheiten.** Persistierende neurologische Symptome, die anderweitig nicht zu erklären sind, können eine epileptische Genese im Sinne eines fokalen Status haben (Beispiel: epileptische Aphasie, epileptische Hemiparese, epileptische Hemianopsie oder Blindheit). Typische Erscheinungsformen solcher Fälle sind die folgenden beiden Beispiele:

- 60-jähriger Patient: bekanntes diffuses Astrozytom Grad III, klinisch neu aufgetretene „Verwirrtheit“, Aphasie, EEG mit anhaltenden links lateralisierten repetitiven „sharp waves“,
- 47-jährige Patientin: neu und akut auftretende Blindheit mit Übergang in persistierende Hemianopsie für 7 Tage. Anamnestisch Kavernomblutungen vor Jahren und vorbestehende symptomatische Epilepsie. Im EEG passend zur Läsion okzipitale Anfallsmuster in rascher Folge.

### Seltene Formen eines Status epilepticus

Daneben gibt es weitere, seltenere Statusformen bzw. Statusformen mit ungewöhnlicher Symptomatik, wie z. B. die Epilepsia partialis continua oder den elektrischen Status im Schlaf (ESES), auf die hier nicht näher eingegangen wird.

## Ätiologie

Die Ätiologie des Status epilepticus kann man für den Alltagsgebrauch – insbesondere im Rettungsdienst – in 3 Gruppen unterteilen [6, 11]:

- Exazerbation einer bekannten Epilepsie, unabhängig von deren eigentlicher Ätiologie,
- Symptom einer akuten oder subakuten ZNS-Affektion („akut symptomatischer Status“),
- Erstmanifestation einer Epilepsie.

Jedes der genannten Szenarien sollte man individuell sorgfältig bedenken und prüfen, insbesondere, wenn der Status im Verlauf einer Krankenhausbehandlung auftritt. Ein Status epilepticus kann in diesem Zusammenhang unterschiedliche Gründe haben:

- sekundär im Rahmen des natürlichen Verlaufs einer Erkrankung, z. B. SAB → Vasospasmen → Infarkte,
- Folge einer Komplikation, z. B. Endokarditis → Sepsis → Hirnabszess,
- iatrogen verursacht oder begünstigt, z. B. Überwässerung → Diuretika → Elektrolytentgleisung → Hirnödeme.

Daher sollte man unabhängig vom ursprünglichen Grund der Hospitalisierung die Ursache eines Status umfassend abklären.

### Exazerbation einer bekannten Epilepsie, unabhängig von deren eigentlicher Ätiologie

Bei dieser Form ist v. a. an mögliche *Auslösemomente* und *Triggerfaktoren* zu denken:

**Non-Compliance.** Schlechte Compliance des Patienten hinsichtlich der Lebensführung und der medikamentösen Prophylaxe. Manchmal setzen Patienten ihre Medikation abrupt ab. Dies kann verschiedene Gründe haben, z. B. tatsächliche oder befürchtete Nebenwirkungen, therapeutische Verzweiflung, längere Anfallsfreiheit, Missverständnis mit dem Arzt, Wechsel zu alternativer Medizin.

**Interkurrierende Erkrankung.** Insbesondere Infekte mit hohem *Fieber* können Anfälle auslösen. Bestimmte Epilepsieformen können hierfür empfindlich sein. Doch auch interkurrierende Erkrankungen, die zu einem Wirkverlust der Antikonvulsiva führen, können Anfälle triggern, z. B. ein gastrointestinaler Infekt mit Erbrechen und Diarrhö.

**Wirkverlust der Antikonvulsiva.** Manche Medikamente senken den Serumspiegel der eingenommenen Antikonvulsiva signifikant (z. B. wechselwirken Kontrazeptiva mit Lamotrigin oder enzyminduzierende Wirkstoffe [P450] mit zahlreichen Antikonvulsiva).

Andererseits gibt es auch Medikamente mit anfallsfördernder Wirkung, z. B. bestimmte Antibiotikaklassen und manche Antipsychotika. Das Auftreten eines Status als unmittelbare Folge der Applikation solcher Medikamente ist selten, aber möglich.

**Cave:** Auch bei bekannter Epilepsie kann einem Status eine Ursache zugrunde liegen, die mit der bekannten Epilepsie *nicht* zusammenhängt, z. B. eine Enzephalitis oder Sinusthrombose. Daher darf ein Status niemals reflexhaft auf eine vorbekannte Epilepsie bezogen werden.

### Symptom einer akuten oder subakuten ZNS-Affektion („akut symptomatischer Status“)

Viele Affektionen des ZNS können zu einem Status epilepticus führen (Infobox 2). Die Ursache muss dabei nicht unbedingt im Gehirn allein liegen. Denkbar sind u. a. systemische Erkrankungen mit einer Beteiligung des ZNS (z. B. Vaskulitiden, septische Enzephalopathie) oder systemische Veränderungen mit Einfluss auf das ZNS (z. B. Elektrolytentgleisung, Hypoglykämie,

### Infobox 2

#### Ursachen eines akut symptomatischen Status (alphabetisch)

- Alkoholverzug
- Epilepsie
- Entzündungen (z. B. limbische Enzephalitis)
- Hirninfarkt
- Hypoglykämie
- Hypoxie
- Infektion (Meningitis, Enzephalitis, Hirnabszess)
- Intoxikation
- intrakranielle Blutung
- Medikamente und andere Wirkstoffe inkl. Drogen
- metabolische Störung (Elektrolytentgleisung, hepatische Enzephalopathie, Urämie)
- Neoplasie (primärer ZNS-Tumor, Metastase)
- Subarachnoidalblutung
- Systemerkrankung mit ZNS-Affektion (insbesondere immunologisch vermittelt)
- Trauma

Epilepsie). Ein akut symptomatischer Status kann auch die Erstmanifestation einer Epilepsie sein.

### Erstmanifestation einer Epilepsie

Ein Status epilepticus als Erstmanifestation einer Epilepsie ist – abgesehen von wenigen Epilepsiesyndromen – ein eher selteneres Ereignis. Dennoch ist dies differenzialdiagnostisch immer zu bedenken.

## Diagnostik

Neben den Akutmaßnahmen zur Beendigung eines SGTKA ist eine rasche Diagnostik zur Aufklärung der Ursache des Status wichtig (Infobox 3 und 4).

**Anamnese.** Sobald wie möglich sollte man eine neurologisch-epileptologische und internistische Fremdanamnese erheben.

**Akutdiagnostik.** Zur Akutdiagnostik in der Notaufnahme gehört in der Regel eine Notfall-CT und, falls nötig, sobald wie möglich eine cMRT. Je nach Fall folgen weitere bildgebende Untersuchungen, z. B. eine CT-Angiografie. Eine Liquorpunktion ist nach Ausschluss eines erhöhten Hirndrucks nicht immer zwingend erforder-

### Infobox 3

#### Wichtige diagnostische Elemente

- frühe, ausführliche Labordiagnostik
- ggf. Antikonvulsiva-Spiegelbestimmung
- Bildgebung anstreben: CT, MRT
- Liquorpunktion erwägen
- EEG: insbesondere beim nonkonvulsiven Status
- Indikation für EEG-Überwachung erwägen

### Infobox 4

#### Tipps zur Differenzialdiagnostik

- Schnell wechselnde, wiederholte und lang anhaltende Flexions-Extensions-Bewegungen oder andere irreguläre ruckartige Entäußerungen können mit klonischer Aktivität verwechselt werden, charakterisieren aber eher den nicht epileptischen Anfall („psychogener Status“, „dissoziativer Status“). Typisch ist hier die undulierende Dynamik („waxing and waning“) der motorischen Entäußerungen, oft bei geschlossenen Augen, das EEG bleibt normal.
- Ein persistierender Status sollte vermutet werden bei jedem Patienten, der nach einem eindeutig beobachteten Grand-Mal-Anfall das Bewusstsein nicht in der üblichen Zeit wiedererlangt, ein EEG ist empfehlenswert.
- Ein „nicht konvulsiver Status“ sollte in Betracht gezogen werden in allen Fällen von anderweitig nicht erklärtem Koma oder signifikanter Störung des Bewusstseins, insbesondere auf der Intensivstation. Diese Statusform liegt nicht selten einem unklaren Koma zugrunde, besonders nach traumatischer Hirnverletzung [14].
- Ein „nicht konvulsiver Status“ kommt ebenso infrage als Ursache anderweitig nicht erklärter akuter kognitiver oder psychiatrischer Auffälligkeiten, insbesondere im Alter. Man sollte gezielt ein EEG anstreben.
- Ein epileptisches Geschehen im Sinne eines Status epilepticus kann auch bei anderen, sonst nicht erklärten, länger persistierenden neurologischen Symptomen vorliegen.
- Ein Status und prolongierte Anfälle können Komplikationen verursachen, z. B. schwere Zungenverletzungen durch Bisse (evtl. nahtpflichtig!), Gelenkluxationen und Knochenfrakturen, Traumatisierung von Kopf/Gesicht, Rhabdomyolyse, Herzrhythmusstörungen, Lungenödem und Aspiration.

lich, aber obligat bei Hinweisen auf eine entzündliche Genese (Fieber, Entzündungszeichen, anamnestische Hinweise inkl. herabgesetzte Immunkompetenz).

**Labordiagnostik.** Des Weiteren gehört eine umgehende Labordiagnostik mit Blutentnahme vor Therapiebeginn zur Diagnostik bei Status epilepticus. Bei bekannter Epilepsie ist eine Serumspiegelbestimmung der Antikonvulsiva wichtig, die neben dem ätiologischen Nutzen (z. B. Spiegelabfall bei Non-Compliance)

einen Eindruck verschafft über einen möglichen Ausbau einzelner Antikonvulsiva.

Darüber hinaus ist sowohl bei bekannter Epilepsie wie bei einer Erstmanifestation die Bestimmung einer Reihe von evtl. ätiologisch bedeutsamen Laborparametern wichtig. Hierzu zählen Glukose-Schnelltest, BSG, Blutbild, Differenzialblutbild, CRP, Elektrolyte, Transaminasen, CK, Kreatinin und Harnstoff. Meist wird auch die Bestimmung von Lipase und Schilddrüsenhormonen sowie ein Toxikologie-Screening (inkl. Ethanolbestimmung) empfohlen. Fakultativ kann der Spiegel von Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> und Folsäure sowie eine Blutgasanalyse relevant sein.

**Immunologische Untersuchung.** Insbesondere bei einem Status, der initial als „kryptogen“ – also ohne sichere erkennbare Ursache – eingestuft wird, lohnt sich eine intensive immunologische Untersuchung inkl. Liquorpunktion (oligoklonale Banden?) und der Bestimmung verschiedener Antikörper im Serum, z. B. onkoneurale Antikörper und Antikörper gegen GAD, VGKC, NMDA/AMPA-Rezeptor und GABA<sub>B</sub>. Dies ist umso wichtiger, da sich daraus therapeutische Konsequenzen im Sinne einer immunmodulatorischen Therapie mit gutem Behandlungserfolg ableiten lassen.

**EEG.** Während der konvulsive Status epilepticus klinisch meist sicher erkannt wird, fällt insbesondere beim nonkonvulsiven Status epilepticus dem EEG eine zentrale Bedeutung bei der Diagnosefindung zu. Darüber hinaus ist das EEG zur Differenzialdiagnose (z. B. Ausschluss eines dissoziativen Status) und im Statusverlauf insbesondere als Therapiekontrolle (z. B. Ausschluss eines sich entwickelnden „subtle status epilepticus“) und zur Therapieüberwachung wichtig (z. B. Erreichen eines Burst-Suppression-Musters unter Propofol- oder Thiopental-Narkose). Immer häufiger wird gerade bei refraktärem Status epilepticus die hohe Wertigkeit einer kontinuierlichen EEG-Überwachung auf Intensivstation unterstrichen, da sonst therapierelevante Anfälle und andere Entwicklungen im EEG übersehen werden können [12, 13].

**Zusatzuntersuchungen.** Weitere neurologische oder internistische Zusatzuntersuchungen können in Abhängigkeit vom Verlauf und den differenzialdiagnostischen Erfordernissen nötig werden.

## Therapie

Das therapeutische Instrumentarium für einen Status epilepticus bleibt ein dynamisches Feld. Eine Anpassung der derzeitigen Empfehlungen kann beispielsweise erforderlich werden aufgrund der Zulassung bukkaler Benzodiazepine oder der i. v. Zulassung von Antikonvulsiva. In diesem Zusammenhang sei auf die derzeitige Überarbeitung der Leitlinien zur Therapie des Status epilepticus bei Erwachsenen durch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie hingewiesen. Die revidierte Fassung soll in Kürze publiziert werden ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)). Über die empfohlene antikonvulsive Medikation hinaus spielt die Therapie der Grunderkrankung, die auch bereits in der Prähospitalphase beginnen kann (z. B. Hypoglykämie), eine wichtige Rolle. Auf diesen Aspekt geht der vorliegende Artikel jedoch nicht ein, da die Vielfalt möglicher Grunderkrankungen den Rahmen sprengen würde.

### Allgemeintherapie

Neben einer spezifischen antikonvulsiven Therapie werden einige Maßnahmen und allgemeintherapeutische Interventionen empfohlen, die ggf. nur in spezifischen Situationen indiziert sind (wie z. B. Thiamin 100 mg i. v. bei Hinweisen auf einen ethanolbedingten SGTKA; Tab. 1). Dazu gehören auch eine Sauerstoffinsufflation und zumindest ein gesicherter venöser Zugang.

**Ein ZVK über die V. subclavia oder V. jugularis ist wegen der Pneumothorax-Gefahr unter einem konvulsiven Status epilepticus nicht unbedingt angezeigt. Je nach Situation kann ein ZVK über die V. femoralis vorzuziehen sein.**

### Prähospitalphase

Die Notwendigkeit einer möglichst frühen Therapie in der Prähospitalphase – insbesondere des SGTKA – ist in klinischen Studien wiederholt belegt worden [15, 16]. Lorazepam i. v. ist die aktuell empfohlene und evidenzbasierte Initialtherapie (Tab. 1) [16, 17]. In mehreren Studien wurde eine Erstbehandlung durch Laien oder Pflegepersonal untersucht. Im Vergleich zur rektalen oder i. v. Gabe erwies sich die einfachere und damit auch für Laien geeignete intranasale oder bukkale Applikation von Midazolam oder Lorazepam gleich effektiv oder sogar überlegen (Tab. 1) [18–23].

Tabelle 1

Behandlungsempfehlung für Status epilepticus (insbesondere Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle) nach der Leitlinie „Status epilepticus im Erwachsenenalter“ ([www.dgn.org](http://www.dgn.org)).

	Maßnahmen/Therapie	Bemerkung
<b>Basismaßnahmen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lagerung (Freihalten der Atemwege)</li> <li>■ Überwachung: Puls, Atmung, Sauerstoffsättigung, Blutdruck</li> <li>■ i. v. Zugang (cave: Dislokation bei Konvulsionen)</li> <li>■ gezielte Einweisung planen mit Möglichkeit der (neurologischen) Intensivüberwachung</li> </ul>	
<b>Diagnostik</b>	<p>Epilepsie bekannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Blutentnahme zur Serumspiegel-Bestimmung der Antikonvulsiva möglichst vor Medikamentengabe</li> <li>■ evtl. Notfall-cCT</li> <li>■ (EEG)</li> </ul> <p>Epilepsie nicht bekannt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Labor (sofort): BSG, BB, Diff.-BB, CRP, BZ, Elektrolyte, Leberenzyme, CK, Myoglobin, Kreatinin</li> <li>■ Labor (Routine): Schilddrüsenhormone, Lipase, Osmolalität</li> <li>■ Labor (fakultativ): Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, Folsäure, Ammoniak, Harnstoff, Blutgase, Toxikologie-Screening (inkl. Ethanol)</li> <li>■ Notfall-cCT, später cMRT</li> <li>■ EEG</li> </ul>	
<b>Allgemeintherapie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Thiamin 100 mg i. v.</li> <li>■ Glucose 40 % 60 ml i. v. nach Thiamin</li> <li>■ Sauerstoffsufflation (Maske), ggf. Beatmung</li> <li>■ Volumen und Katecholamine i. v.</li> <li>■ frühzeitige, evtl. präventive Intubation, stets Intubationsbereitschaft, ggf. Respiratoreinsatz</li> <li>■ symptomatische Temperatursenkung (Ziel: Normothermie): initial 1 g Paracetamol i. v., falls nötig, Oberflächenkühlung</li> </ul>	<p>bei Hinweisen auf ethanolassoziierten SGTKA</p> <p>bei Hinweisen auf Hypoglykämie spätestens bei Zyanose</p> <p>bei Hypotonie</p> <p>bei reduzierter Atmung oder reduziertem Atemantrieb</p> <p>bei Körpertemperatur über 37,5 °C</p>
<b>antikonvulsive Therapie</b>	<p>Stufe 1: Initialbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ i. v. Zugang verfügbar           <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lorazepam 0,05 mg/kg i. v. (1. Wahl; 2 mg/min, ggf. nach 5 min wiederholen, max. ca. 0,1 mg/kgKG)</li> </ul> </li> <li>falls Lorazepam nicht verfügbar:           <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Diazepam 0,15 mg/kg i. v. (5 mg/min, ggf. nach 5 Minuten wiederholen, max. ca. 30 mg)</li> </ul> </li> <li>oder           <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Clonazepam 0,015 mg/kgKG i. v. (0,5 mg/min, ggf. nach 5 min wiederholen, max. ca. 3 mg)</li> </ul> </li> <li>■ i. v. Zugang nicht verfügbar           <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Diazepam 10–20 mg rektal (ggf. wiederholen, max. ca. 30 mg)</li> <li>oder               <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Midazolam 5–10 mg intranasal oder bukkal (ggf. wiederholen, max. ca. 20 mg)</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	

Fortsetzung nächste Seite

Tabelle 1

## Behandlungsempfehlung für Status epilepticus. (Fortsetzung)

	Maßnahmen/Therapie	Bemerkung
Stufe 2: Intensivüberwachung	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Phenytoin 20 mg/kgKG i. v. (max. 50 mg/min, Ziel-Serumspiegel 20–25 mg/l)</li> </ul> oder	separater Zugang (möglichst über ZVK) cave: höhergradiger AV-Block cave: Mitochondriopathie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Valproat 20–30 mg/kgKG i. v. (max. 10 mg/kgKG/min)</li> </ul> oder	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Phenobarbital 20 mg/kgKG i. v. (100 mg/min)</li> </ul> oder	cave: kardiorespiratorische Depression bei Atemdepression maschinelle Beatmung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Levetiracetam 30–60 mg/kgKG i. v. (max. 500 mg/min)</li> </ul>	
Stufe 3: Intensivtherapie mit kontrollierter Beatmung	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Thiopental 5 mg/kgKG i. v. als Bolus</li> </ul> Erhaltungsdosis EEG-gesteuert (Burst-Suppression-Muster, 3–7 mg/kgKG/h) für 24 h	cave: kardiorespiratorische Depression
	oder	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Midazolam 0,2 mg/kgKG i. v. als Bolus</li> </ul> Erhaltungsdosis EEG-gesteuert (Anfallskontrolle, ca. 0,1–0,5 mg/kgKG/h) für 24 h	
	oder	cave: Propofol-Infusionssyndrom bei über 5 mg/kgKG/h für mehr als 48 h (Dosisreduktion durch Kombination mit Midazolam möglich)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Propofol 2 mg/kg i. v. als Bolus</li> </ul> Erhaltungsdosis EEG-gesteuert (Burst-Suppression-Muster, ca. 4–10 mg/kgKG/h) für 24 h	

### Intrahospitalphase

**Benzodiazepine.** In der Initialphase eines SGTKA werden als medikamentöse Ersttherapie im Krankenhaus ebenfalls Benzodiazepine empfohlen, allen voran Lorazepam i. v. (Tab. 1). Bei persistierendem Status kann die Lorazepam-Gabe wiederholt werden bis zu einer Maximaldosis von ca. 0,1 mg/kgKG. Alternativen können Diazepam, Midazolam oder Clonazepam sein. Neben der Evidenzlage hängt der Einsatz der gewählten Substanzen v. a. von der persönlichen Erfahrung des Anwenders und der Verfügbarkeit ab (z. B. im Notarztwagen).

**Phenytoin.** Persistiert der SGTKA auch trotz Benzodiazepin-Gabe, wird beim Eintreffen im Krankenhaus über einen separaten i. v. Zugang (wenn möglich ZVK) Phenytoin-Infusionskonzentrat mit einer Loading-Dosis von 20 mg/kgKG und einer Infusionsgeschwindigkeit von max. 50 mg/min empfohlen (Tab. 1). Im Allgemeinen korreliert der Erfolg der antikonvulsiven Therapie positiv mit der Anflutungsgeschwindigkeit des Pharmakons.

**Phenytoin sollte man hoch dosiert i. v. immer unter einer Intensivüberwachung von Blutdruck und EKG verabreichen.**

Eine Phenytoin-Gabe über die Magensonde ist wegen der häufig ungenügenden Resorption keine Alternative. Aufgrund der Gefahr von Gewebenekrosen bei Extravasation kommt der Sicherheit und Stabilität des i. v. Zugangs besondere Bedeutung zu.

**Weitere Antikonvulsiva.** Bei Kontraindikation für Phenytoin oder einer Persistenz des Status stehen zur i. v. Gabe Valproat, Phenobarbital oder Levetiracetam zur Verfügung (Tab. 1). Dabei sind jedoch folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Bei der Gabe von Valproat ist die Kontraindikation einer Mitochondriopathie in der Eigen- oder Fremdanamnese zu beachten.
- Bei der Gabe von Levetiracetam sollte die Nierenfunktion bekannt sein.
- Phenobarbital sollte man insbesondere bei höherer Gesamtdosis nur unter Intensivüberwachung inkl. Intubations- und Beatmungsbereitschaft verabreichen.

Neben den genannten Substanzen ist off-label auch Lacosamid in der i. v. Formulierung möglich. Da für Lacosamid aber derzeit nur sehr begrenzte Erfahrungen in der Statustherapie (Dosierung z. B. 5 mg/kgKG als Loading-Dosis) verfügbar sind, sind hierzu noch keine sicheren Empfehlungen möglich.

**Anästhetische Antikonvulsiva.** Bleibt ein SGTKA auch unter der Sekundärtherapie refraktär, sind nach 30–60 min anästhetische Antikonvulsiva zu erwägen (Tab. 1). Die Rationale hinter diesem aggressiven Vorgehen besteht darin, akute systemische (z. B. Lungenödem oder Herzrhythmusstörungen) und auch chronische neuronale Schäden zu verhindern.

In einem systematischen Review ließen sich auf der Basis retrospektiver Studien keine Unterschiede zwischen Barbituraten, Midazolam oder Propofol finden [24]. Die bisher einzige randomisierte Studie untersuchte die Wirksamkeit von Barbituraten vs. Propofol bei refraktärem Status epilepticus [25]. Die Studie musste wegen schleppender Rekrutierung vorzeitig abgebrochen werden, ohne dass ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Pharmaka erkennbar war. Daher lassen die bisher vorliegenden Daten keine Empfehlung eines der Wirkstoffe zu.

**Bei den anästhetischen Antikonvulsiva sind spezifische Nebenwirkungen zu beachten.**

Insbesondere ist bei einer Propofol-Dosis von über 5 mg/kgKG/h über mehr als 48 h das Propofol-Infusionssyndrom zu berücksichtigen (Herzinsuffizienz, metabolische Azidose, Rhabdomyolyse und Nierenversagen) [26].

In der Regel führt man die Anästhetika ohne sichere Evidenzlage nach einer Loading-Dosis in einer Erhaltungsdosis über mindestens 24 h weiter, die sich am Ziel eines Burst-Suppression-Musters im EEG und/oder einer Anfallskontrolle orientiert.

**Weitere Maßnahmen.** Hinsichtlich des weiteren therapeutischen Vorgehens bei refraktärem Status epilepticus gibt es nur kleinere Fallserien oder Fallberichte. Diese umfassen eine Vielzahl von Pharmaka oder Interventionen, deren Indikation man individuell prüfen muss und deren Erfolg variabel ist. Dazu gehören Thiamin, Inhalationsanästhetika, Magnesium (insbesondere bei Eklampsie), Pyridoxin, Steroide/Immuntherapie, ketogene Diät, Hypothermie, neurochirurgische Verfahren, Elektrokrampftherapie, Hirnstimulation und Lidocain [27].

Insbesondere der Therapie mit Steroiden und anderen Immunmodulatoren wird ein immer größerer Stellenwert eingeräumt – insbesondere beim Status „kryptogener“ Ursache, bei dem zugrunde liegende immunologische Prozesse vermutet werden. Neben Steroiden

setzt man hierzu verschiedene immunmodulierende Verfahren ein wie Plasmapherese oder Immunglobuline.

## Therapie fokaler konvulsiver und nonkonvulsiver Status epileptici

Für diese Statusformen gibt es bislang keine spezifischen, randomisierten oder kontrollierten Studien. Generell kann man analog den Empfehlungen zum konvulsiven Status epilepticus vorgehen. Allerdings ist der zeitliche Druck nicht so hoch wie beim SGTKA. Daher sollte man Anästhetika zurückhaltender und eher im Einzelfall einsetzen, da iatrogene Schädigungen gegenüber Folgeschäden einer anhaltenden epileptischen Aktivität abzuwägen sind.

## Therapie des Absencen-Status

Ein Absencen-Status ist in der Regel als gutartig einzustufen und ruft – soweit bekannt – keine strukturellen und funktionellen Hirnschäden hervor. Dennoch bedarf auch ein Patient im Absencen-Status einer kontinuierlichen Überwachung, um selbstgefährdendes Verhalten zu vermeiden und den Therapieeffekt zu kontrollieren. In der Regel reichen Benzodiazepine wie Lorazepam in niedriger Dosierung aus, um den Status zu durchbrechen. Darüber hinaus ist in Deutschland Valproat für den Absencen-Status zugelassen.

**Phenytoin und andere Antikonvulsiva, die überwiegend oder ausschließlich bei fokalen Epilepsien wirken, sind beim Absencen-Status wegen fehlender oder gar prokonvulsiver Wirkung nicht indiziert.**

## Prognose und Mortalität des Status epilepticus

Die Mortalität des SGTKA beträgt rund 20% und steigt beim prolongierten und refraktärem Status auf über 50% [28, 29]. Der Prognose eines Status epilepticus korreliert mit der zugrunde liegenden Ätiologie, dem Therapieversagen und dem Auftreten systemischer Komplikationen wie (Tachy-) Arrhythmien, metabolische Störungen (z. B. Hypoglykämie oder Laktazidose), Ateminsuffizienz (z. B. aufgrund eines Lungenödems) oder Rhabdomyolyse [30].

Je länger der Status epilepticus dauert, desto ungünstiger ist die Prognose. Daher lautet die Behandlungsdoktrin, dass schnell und in ausreichend hoher Dosierung behandelt werden muss.

Allerdings überlebt auch beim prolongierten refraktären Status epilepticus ein relevanter Teil der Patienten in einem zufriedenstellenden klinisch-neurologischen Zustand, sodass man auch beim refraktären Status epilepticus zunächst konsequent antikonvulsiv und intensivmedizinisch weitertherapieren sollte [31,32].

## Über die Autoren

### Burkhard S. Kasper



Priv. Doz. Dr. med. Jahrgang 1971. Studium der Humanmedizin in Erlangen. Promotion über Neuropathologie der Epilepsie bei Werner Paulus. 2006 Facharzt für Neurologie. Seither am Epilepsiezentrum Erlangen. 2010 Habilitation. Oberarzt des Epilepsiezentrum Erlangen.

### Hajo M. Hamer



Prof. Dr. med. Jahrgang 1966. Studium der Humanmedizin in Erlangen und Wien. Promotion über „Evozierte endogene Potenziale“. 1996–1998 Epilepsy Fellow an der Cleveland Clinic Foundation/USA. 2003 Habilitation in Fach Neurologie über „Pathophysiologie von Anfallsaktivität im prämotorischen Kortex“. Bis 2011 Stellvertretender Leiter des Epilepsiezentrum und leitender Oberarzt der Neurologischen Klinik der Philipps-Universität Marburg. Seit 04/2011 Leiter des Epilepsiezentrum an der Neurologischen Klinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Hajo M. Hamer  
Neurologische Klinik – Epilepsiezentrum  
Universitätsklinikum Erlangen  
Schwabachanlage 6  
91054 Erlangen  
Telefon: 091 31/85-391 16  
Fax: 091 31/85-364 69  
E-Mail: hajo.hamer@uk-erlangen.de

## Literatur

- 1 Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 1212–1218
- 2 Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854–859
- 3 Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120–122
- 4 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
- 5 Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ. Status epilepticus in older patients: epidemiology and treatment options. *Drugs Aging* 2001; 18: 133–142
- 6 deLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR et al. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 316–325
- 7 Rona S, Rosenow F, Arnold S et al. A semiological classification of status epilepticus. *Epileptic Disord* 2005; 7: 5–12
- 8 Heckmann JG, Lang CJ, Stefan H et al. The vegetarian who ate a sausage with curry sauce. *Lancet Neurol* 2003; 2: 62
- 9 Treiman DM, Walton NY, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 1990; 5: 49–60
- 10 Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol* 2007; 6: 329–339
- 11 Mayer SA, Claassen J, Lokin J et al. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002; 59: 205–210
- 12 Legriel S, Bruneel F, Sediri H et al. Early EEG monitoring for detecting postanoxic status epilepticus during therapeutic hypothermia: a pilot study. *Neurocrit Care* 2009; 11: 338–344
- 13 Sutter R, Fuhr P, Grize L et al. Continuous video-EEG monitoring increases detection rate of nonconvulsive status epilepticus in the ICU. *Epilepsia* 2011; 52: 453–457
- 14 Kuchta J, Klug N, Ernestus RI. Nonconvulsive status epilepticus as a possible cause of coma in neurosurgical intensive care. *Cen Eur Neurosurg* 2009; 70: 176–179
- 15 Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993; 43: 483–488
- 16 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
- 17 Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD003723
- 18 Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 253–255
- 19 Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD001905
- 20 Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14: 434–438
- 21 de Haan GJ, van der GP, Doelman G et al. A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia* 2010; 51: 478–482
- 22 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
- 23 Arya R, Gulati S, Kabra M et al. Intranasal versus intravenous lorazepam for control of acute seizures in children: a randomized open-label study. *Epilepsia* 2011; 52: 788–793
- 24 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
- 25 Rossetti AO, Milligan TA, Vulliemmoz S et al. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2011; 14: 4–10
- 26 Vasile B, Rasulo F, Candiani A et al. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1417–1425
- 27 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
- 28 Holtkamp M, Othman J, Buchheim K et al. A "malignant" variant of status epilepticus. *Arch Neurol* 2005; 62: 1428–1431
- 29 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
- 30 Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 1): S3–8
- 31 Drislane FW, Blum AS, Lopez MR et al. Duration of refractory status epilepticus and outcome: loss of prognostic utility after several hours. *Epilepsia* 2009; 50: 1566–1571
- 32 Cooper AD, Britton JW, Rabinstein AA. Functional and cognitive outcome in prolonged refractory status epilepticus. *Arch Neurol* 2009; 66: 1505–1509

## CME-Fragen

## CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Welche Zusatzdiagnostik ist beim Status epilepticus nur selten indiziert?

- A EEG
- B Notfall-CT
- C Labor inkl. Medikamentenspiegel bei bekannter Epilepsie
- D Toxikologie-Screening
- E CT-Angiografie

2

Welches Benzodiazepin sollte man beim Status epilepticus in der Initialtherapie aufgrund der besten Evidenzlage bevorzugt einsetzen?

- A Bromazepam
- B Diazepam
- C Lorazepam
- D Midazolam
- E Clonazepam

3

Worauf reagiert ein Absencen-Status in der Regel gut?

- A Phenytoin
- B Carbamazepin
- C Benzodiazepin
- D Lacosamid
- E Muskelrelaxans

4

Welche Aussage zur Dosierung von Antikonvulsiva in der Statustherapie ist richtig?

- A Man sollte schnell und in ausreichend hoher Dosierung behandeln.
- B Man sollte das Medikament vorsichtig einschleichen.
- C Eine initiale Kombinationstherapie ist in der Regel überlegen.
- D Phenytoin sollte man Benzodiazepin in der Initialtherapie vorziehen.
- E Die Statustherapie kann man in der Regel auf einer peripheren Station durchführen.

5

Welche Aussage zur EEG-Untersuchungen beim Status epilepticus ist richtig?

- A Auch beim konvulsiven Status epilepticus ist ein EEG umgehend durchzuführen.
- B Ein nonkonvulsiver Status epilepticus ist in vielen Fällen erst im EEG sicher zu diagnostizieren.
- C Der Absencen-Status weist in der Regel keine EEG-Veränderungen auf.
- D Beim „subtle status epilepticus“ findet man im EEG relativ wenig epilepsietypische Aktivität, aber starke motorische Entäußerungen.
- E Bei den meisten Statusformen kann man in der Regel auf eine EEG-Untersuchung verzichten.

# CME-Fragen

## Update Status epilepticus

6

Wie hoch ist die Inzidenz des tonisch-klonischen Status?

- A 0,5–1% der Bevölkerung
- B 1–2:100 000
- C 5–10% der Bevölkerung
- D 10–20:100 000/Jahr
- E 1:1 000 000

7

Wie lange muss ein Anfall andauern, um einen Status epilepticus zu diagnostizieren?

- A 20 min
- B 30 min
- C mehr als 60 min
- D mehr als 5–10 min
- E 40 min

8

Welche Aussage zum tonisch-klonischen Status ist falsch?

- A Er kann eine gravierende ZNS-Erkrankung anzeigen.
- B Er ist mit einer deutlichen Mortalität behaftet.
- C Nicht selten wird ein dissoziativer Status mit ihm verwechselt.
- D Er erfordert meist keine intensivmedizinischen Maßnahmen.
- E Die ursächliche Erkrankung muss nicht im ZNS liegen.

9

Welches Szenario ist als Ursache eines Status epilepticus eher selten?

- A Wirkverlust von Antikonvulsiva bei bekannter Epilepsie
- B Enzephalitis
- C Erstmanifestation einer Epilepsie
- D abruptes Absetzen bei Non-Compliance
- E Alkoholentzug

10

Welcher der genannten Begriffe bezeichnet keine Form des epileptischen Status?

- A Grand-Mal-Status
- B Aura continua
- C nonkonvulsiver Status
- D dissoziativer Status
- E einfach-fokaler Status