

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Therapie des Status epilepticus

Trinka E

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2009; 10 (3), 62-69

Homepage:

www.kup.at/

JNeurolNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



Therapie des Status epilepticus

E. Trinka

Kurzfassung: Der Status epilepticus (SE) ist nach dem Schlaganfall der häufigste neurologische Notfall. Er stellt als generalisierter konvulsiver SE (GKSE) die schwerste Ausprägung eines epileptischen Anfalls dar, der mit einer signifikanten Morbidität und einer ca. 20%igen Letalität verbunden ist. Nur bei der Hälfte der Patienten mit SE besteht zuvor eine Epilepsie; die meisten Fälle sind symptomatisch, wobei Schädel-Hirn-Traumata, zerebrovaskuläre Erkrankungen, ZNS-Infektionen und metabolische Ursachen führend sind. Bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie lässt sich eine frühe Phase des GKSE erkennen, in der die Anfälle crescendoartig zunehmen, bis sie in kontinuierliche Anfallsaktivität münden (etablierte Phase). Das Management eines GKSE verlangt rasches und beherrschtes Vorgehen. Neben der sofort einzuleitenden Therapie muss gleichzeitig die artdiagnostische Zuordnung des SE und die Ursache erkannt und behandelt werden. Als Therapie der ersten Wahl sind Benzodiazepine etabliert, wobei intravenösem (i.v.) Lorazepam gegenüber Diazepam der Vorzug zu geben ist. Versagt die Therapie mit Benzodiazepinen, muss rasch und konsequent nach einem Stufenschema vorgegangen werden. Phenytoin/Fosphenytoin, Valproinsäure, Levetiracetam und Lacosamid sind als i.v. Formulierung erhältliche Antiepileptika. Obwohl Vergleichsstudien hier fehlen, wird Phenytoin bevorzugt. Valproat und Levetiracetam

sind nicht sedierend und kardiovaskulär gut verträglich, sodass hier Alternativen zu Phenytoin vorhanden sind. Lacosamid ist eine neue Therapieoption, deren Stellenwert erst bestimmt werden muss. Versagt auch die zweite Therapiestufe, so muss der Patient intubiert und in Allgemeinanästhesie intensivmedizinisch behandelt werden. Dafür stehen Thiopental, Propofol oder hoch dosiertes Midazolam zu Verfügung. Durch den eklatanten Mangel an randomisierten Studien bleibt die Therapie des GKSE empirisch und durch den Off-label-Einsatz gekennzeichnet.

Abstract: Therapy of the Status Epilepticus.

The status epilepticus is – second to stroke – the most common neurological emergency situation. The generalized convulsive status epilepticus (GCSE), the most severe and extreme expression of an epileptic seizure, is associated with a significant morbidity and one out of five patients will not survive. Only half of the patients have pre-existing epilepsy and the majority is acutely or remotely symptomatic, with brain trauma, cerebrovascular insults, brain infections and metabolic diseases as the most common causes. In patients with previous epilepsy a phase of increasing seizure activity (premonitory status) often heralds overt GCSE in which continuous epileptic activity prevails. Management of established GCSE prompts

immediate and vigorous emergency treatment. Diagnostic workup should reveal the etiology of GCSE but must not delay treatment. Intravenous (IV) benzodiazepines are the treatment of choice in the early phases of GCSE. Randomized controlled trials have shown that i.v. lorazepam (4–8 mg) is superior to diazepam (10–20 mg). When seizures or ictal electroencephalographic activity persists after i.v. benzodiazepines a rapid infusion with antiepileptic drugs is necessary at this stage. Though randomized controlled studies are not available, i.v. phenytoin (1000–2000 mg at max 50 mg/min) is most often used. A clinically useful alternative devoid of cardiovascular and central depressant side effects are i.v. valproate (1000–2000 mg at max 6 mg/kg body weight/min) or i.v. levetiracetam (2000–3000 mg at 300 mg/min). I.v. lacosamide has recently been marketed, but its clinical usefulness has to be determined. Failure to respond to i.v. antiepileptic drugs should lead to general anaesthesia in the intensive care setting without any delay. High-dose continuous midazolam, propofol or thiopental are the most frequently used anaesthetics at this so-called refractory stage. Due to the obvious lack of randomised controlled trials the treatment of GCSE remains empiric and includes often drugs not licensed for this indication posing serious medicolegal problems on the treating physician. **J Neurol Neurochir Psychiatr 2009; 10 (3): 62–9.**

■ Einleitung

Der Status epilepticus (SE) ist die schwerste und extremste Ausprägung eines epileptischen Anfalls. Jeder fünfte Patient mit SE verstirbt und viele überleben nur mit schweren neurologischen Ausfällen. Im deutschen Sprachraum erleiden pro Jahr ca. 17.000 Menschen einen SE. Zählt man alle Formen akut symptomatischer Status epilepticus hinzu, so sind ca. 40.000 Menschen pro Jahr betroffen. In der vorliegenden Übersichtsarbeit werden die praxisrelevanten Aspekte in der Therapie des generalisierten konvulsiven SE im Erwachsenenalter besprochen. Beiträge zur aktuellen Diskussion der Klassifikation und Diagnose, zu den verschiedenen Formen des nicht konvulsiven SE, und SE bei Kindern finden sich in hervorragenden rezenten Übersichtsarbeiten [1–5] (Tab. 1).

Obwohl die erste Erwähnung eines SE bereits auf den neobabylonischen Sakikku-Tafeln (718–612 v. Chr.) in Keil-

schrift zu finden ist [6], erfolgten die ersten detaillierten klinischen Beschreibungen ab dem 19. Jahrhundert [7, 8]. Die Bezeichnung „état de mal“ wurde von den Patienten der Salpêtrière verwendet und fand durch Louis Calmeils Dissertation [9] Einzug in die medizinische Literatur. Brozier latinisierte den Begriff und führte 1867 die Bezeichnung Status epilepticus ein. Eine auch heute noch klinisch praktikable Einteilung des konvulsiven SE geht auf die klassischen Arbeiten von Clark und Prout zurück, die 3 Phasen eines konvulsiven SE unterschieden [7, 10–13]: (1) Bei Patienten mit Epilepsie lässt sich eine Frühphase (Synonym: drohender SE; engl.: premonitory, impending, heraldic, early status epilepticus) erkennen, in der die Frequenz und Stärke der Anfälle crescendoartig zunimmt. Bei Patienten ohne vorbestehende Epilepsie kann dieses Stadium jedoch fehlen und der SE beginnt abrupt. (2) In der Phase des etablierten SE bestehen kontinuierliche Konvulsionen oder die Patienten erlangen das Bewusstsein zwischen den Anfällen nicht mehr. Mit zunehmender Dauer nimmt die motorische Symptomatik ab und es beginnt die (3) Phase des fortgeschrittenen SE (Synonym: refraktärer SE; engl.: subtle SE, stuporous SE, advanced SE). Ungeachtet der nicht einheitlichen und allgemeingültigen Definition von SE und Zeitgrenzen folgen alle Therapiestrategien einer stufenweisen Einteilung des SE, die den von Clark und Prout beschriebenen Phasen entspricht.

Aus dem Klinischen Bereich Epileptologie, Univ.-Klinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. med. Mag. Eugen Trinka, Klinischer Bereich Epileptologie, Univ.-Klinik für Neurologie, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: eugen.trinka@uki.at

Tabelle 1: ILAE-Klassifikation des Status epilepticus (2006)

1. Epilepsia partialis continua (EPC): In Zusammenhang mit
 - a. Rasmussen-Syndrom
 - b. fokalen Läsionen (dysplastisch, vaskulär, tumorös)
 - c. angeborenen Stoffwechselstörungen
2. Status epilepticus mit Anfällen aus der supplementär-motorischen Area (SMA)
3. Aura continua
4. Dyskognitiver fokaler SE (status psychomotoricus)
5. Tonsch-klonischer Status epilepticus
6. Absencenstatus
 - a. typisch
 - b. atypisch
 - c. myoklonisch
7. Myoklonischer Status epilepticus
8. Tonscher Status epilepticus
9. Subtler Status epilepticus

■ Definitionen – Begriffsbestimmungen – konzeptioneller Hintergrund

Früher oder drohender Status epilepticus

Auf dem Marseille-Colloquium von 1962 definierte Henri Gastaut SE als „andauernden epileptischen Zustand“ („epileptic seizures which are so frequently repeated, and so prolonged, as to create a fixed and enduring epileptic condition“) [14]. Wie lange es dauert, bis ein „fixierter und andauernder Zustand“ erreicht wird, ließ diese Definition offen. In den nachfolgenden Jahren führte man operationale Zeitgrenzen ein: Ausgehend von der 30-Minuten-Grenze der „Epilepsy Foundation of America’s Working Group on Status Epilepticus“ [15], über 20 Minuten [16] und 10 Minuten [17], bis zu der jetzt weitgehend angewandten pragmatischen Definition, dass jeder generalisiert tonsch-klonische Anfall als konvulsiver SE zu bezeichnen und zu behandeln ist, wenn er die Dauer von 5 Minuten übersteigt [18–20]. Diese Definition ist für den klinischen Gebrauch nützlich, weil sie den Therapiebeginn bestimmt. Eine Video-EEG-Analyse von sekundär generalisiert tonsch-klonischen Anfällen (n = 50) hat gezeigt, dass die Dauer im Mittel $52,9 \pm 14$ Sekunden beträgt und 2 Minuten nicht überschreitet [21]. Primär generalisierte tonsch-klonische Anfälle (n = 34) dauern zwar im Mittel auch nur etwas mehr als eine Minute (Median 64 Sekunden), die Variabilität ist jedoch deutlich größer (Spannweite 39–227 Sekunden) als bei sekundär generalisierten Anfällen [22], liegt aber immer noch deutlich unter der 5-Minuten-Grenze. Selbst diese kurze Zeitspanne von 5 Minuten liegt mehrere Standardabweichungen über der „normalen“ Dauer eines generalisiert tonsch-klonischen Anfalls und weist dadurch auf den fundamentalen biologischen Unterschied zwischen selbstlimitierten Anfällen und einem SE hin. Außerdem reflektiert die 5-Minuten-Grenze die gängige Praxis, alle Patienten, die mit Anfällen in die Notfallaufnahme kommen, faktisch wie einen SE mit i.v. Antiepileptika zu behandeln.

Daher gilt im klinischen Alltag, dass jede Anfallsaktivität, die länger als 5 Minuten dauert, als früher oder drohender SE definiert wird und rasch mit i.v. Antiepileptika unterbrochen werden muss (Tab. 2). Eine Abgrenzung zum etablierten Status ist jedoch weiterhin notwendig, da sich erhebliche prognostische Unterschiede zeigen. Daten der populationsbezoge-

Tabelle 2: Definitionen

Früher (drohender) Status epilepticus

Zustand mit kontinuierlichen generalisierten konvulsiven Anfällen für mindestens 5 Minuten Dauer, oder kontinuierliche elektroenzephalographische Anfallsaktivität bei einem bewusstseinsgetrübten Patienten, oder 2 generalisiert tonsch-klonische Anfälle, zwischen denen der Patient das Bewusstsein nicht wiedererlangt.

Etablierter Status epilepticus

Zustand mit kontinuierlichen generalisierten konvulsiven Anfällen für mindestens 30 Minuten Dauer, oder kontinuierliche elektroenzephalographische Anfallsaktivität bei einem bewusstseinsgetrübten Patienten, oder 2 generalisiert tonsch-klonische Anfälle, zwischen denen der Patient das Bewusstsein über mehr als 30 Min. nicht wiedererlangt.

Refraktärer Status epilepticus

Fortbestehen von konvulsiven Anfällen mit oder ohne abnehmende motorische Aktivität, oder Koma mit fortdauernder elektroenzephalographischer Anfallsaktivität, nach der initialen Verabreichung von Benzodiazepinen und Phenytoin oder Valproat (= Versagen der Therapien der 1. und 2. Stufe).

nen Studie aus Richmond, Virginia, zeigen, dass Patienten mit einem frühen SE in mehr als 40 % noch vor der 30-Minuten-Grenze auch ohne Therapie zum Sistieren kommen. Die Sterblichkeit in dieser Gruppe ist auch signifikant niedriger als in der etablierten Phase des SE (2,6 % vs. 19 %; $p < 0,001$) [23]. Aus derselben Arbeit geht aber auch hervor, dass ca. 60 % der Patienten in einen etablierten SE übergehen, wodurch eine konsequente Therapie mit i.v. Antiepileptika gerechtfertigt ist.

Etablierter Status epilepticus

Obwohl der frühe und der etablierte SE ein Kontinuum darstellen, so ist dennoch ab einer Zeitdauer von ca. 30 Minuten von einer fundamentalen biologischen Änderung auszugehen, die auch unmittelbare Auswirkungen auf die therapeutischen Strategien hat. Spätestens nach 30 Minuten ist tierexperimentell ein (1) neuronaler Schaden manifest [24], (2) der SE setzt sich selbsterhaltend fort [25] und (3) es entwickelt sich eine Pharmakoresistenz mit Versagen der GABAergen Mechanismen [26–28]. Eine Therapie in der Frühphase (< 30 min.) des SE ist viel erfolgreicher als in der etablierten Phase (> 30 min.), wie sich deutlich aus einer großen randomisierten klinischen Studie erkennen lässt [17]. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass nach 30 Minuten ca. 60 % der Patienten mit einem frühen oder drohenden SE in einen etablierten SE übergegangen sind [23]. Unter der Annahme einer exponentiellen Zuwachsrates entspricht das der Zeitkonstante. Der Übergang des frühen zum etablierten SE ist also klinisch durch das Auftreten von Therapieresistenz und experimentell durch das GABAerge Versagen gekennzeichnet. Aus diesem Grund kommen in der etablierten Phase Antiepileptika zu Einsatz, die einen anderen Wirkmechanismus aufweisen, wie beispielsweise Phenytoin und Fosphenytoin als klassische Natriumkanalblocker, Valproat mit multiplen Wirkmechanismen, Levetiracetam als SV2A-Ligand und seit Kurzem auch Lacosamid mit Verstärkung der langsamen Deaktivierung von spannungsabhängigen Natriumkanälen.

Fortgeschrittener Status epilepticus

Synonym: Refraktärer Status epilepticus; engl.: subtle status epilepticus, stuporous status epilepticus. Der Begriff „subtle status epilepticus“ (subtle, engl.: zart, dünn) wurde 1990 von Treiman eingeführt und lässt sich im Deutschen nur im übertragenen Sinn als fortgeschrittener oder refraktärer SE bezeichnen (Anmerkung des Autors: Die Bezeichnung „subtiler SE“ gibt es im Deutschen nicht). Bereits Clark und Prout haben detailliert beschrieben, wie die motorische Aktivität abnimmt und der konvulsive SE in einen nicht konvulsiven SE beim bewusstseinsgetrübten („stuporous SE“) Patienten übergeht [11–13]. Später wurde dieser Übergang mit anhaltender ichtaler EEG-Aktivität als elektromechanische Dissoziation bezeichnet [7, 29]. Dennoch bleiben hier die diagnostischen und therapeutischen Implikationen des konvulsiven SE bestehen. Eine scharfe Abgrenzung zu schweren diffusen Enzephalopathien, wie z. B. nach kardiopulmonaler Reanimation, die mit epileptiformen EEG-Mustern einhergehen, ist mitunter schwierig, aber notwendig: Ersterer ist ein therapierbarer epileptologischer Notfall, während letztere ein prognostisch meist infaustes elektroenzephalographisches Bild eines schwerst geschädigten – sterbenden – Gehirns darstellt und eine invasive Therapie frustriert verläuft [30–33].

Ätiologie und Prognose

Die Ursachen eines SE sind vielgestaltig. Populationsbezogene Untersuchungen konnten zeigen, dass nur etwa die Hälfte aller Patienten zuvor Epilepsie hatten und Mehrheit aller SE symptomatisch ist [34–37]. Zu den häufigsten Ursachen in Europa und Nordamerika zählen zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schädel-Hirn-Traumata, Alkoholerkrankung und metabolische Ursachen. Weitere Ursachen sind ZNS-Infektionen, Sepsis und Tumoren. Bei Patienten mit Epilepsie sind niedrige Serumspiegel der Antiepileptika mit bis zu 34 % eine häufige Ursache [35, 37]. In Ländern mit limitierten Ressourcen sind hingegen ZNS-Infektionen die häufigsten Ursachen. Die Kenntnis der Ätiologie ist von praktischer Bedeutung, da sie eine wesentliche Determinante des Therapieerfolges darstellt. So ist beispielsweise die Prognose bei Patienten, die einen SE aufgrund zu niedriger Antiepileptika-Serumspiegel erleiden, sehr gut, wenn diese rasch korrigiert werden [35].

Die Gesamtsterblichkeit liegt beim Erwachsenen zwischen 11 % und 34 % und hängt neben der Ätiologie auch von Alter und Begleiterkrankungen des Patienten ab. In der Altersgruppe > 60 Jahre liegt die Sterblichkeit mit 40 % deutlich über allen anderen Altersgruppen [35]. In einer deutschen populationsbezogenen Studie lag die Gesamtsterblichkeit mit ca. 10 % unter den Resultaten der US-amerikanischen Untersuchung, was auf verschiedene Einschlusskriterien zurückzuführen ist [37]. Prolongierter SE mit Therapieresistenz ist mit einer schlechten Prognose verbunden und wurde in seiner schwersten Ausprägung auch als maligner SE bezeichnet [38, 39]. Etwa 20 % der Patienten, bei denen die erste Therapie mit Benzodiazepinen versagt, entwickeln einen malignen SE. Jüngerer Erwachsenenalter und Enzephalitis können als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Maligne SE sind mit einer signifikant längeren Dauer des SE, einem längeren Krankenhausaufenthalt und einer häufigeren neurologischen Ausfallsymptomatik bei den Überlebenden verbunden [38].

Tabelle 3: Allgemeine Therapiemaßnahmen

1. Lagerung (Schutz vor Selbst- und Fremdverletzung und Freihalten der Atemwege)
2. Entfernen von Zahnersatz
3. Überwachung von
 - a. Puls, EKG
 - b. Blutdruck
 - c. Atmung, Pulsoxymetrie
4. Legen eines venösen Zuganges mit 0,9 % NaCl-Lösung
5. Sauerstoff 6 l/min
6. Beginn der Akutdiagnostik
 - a. Glukose (Bei Epilepsiepatienten Antiepileptikaspiegel)
 - b. Blutbild, Elektrolyte, CRP, Leber- und Nierenfunktion, CK
 - c. Schilddrüsenhormone, Kreatinin, Lipase, Amylase
 - d. Erweiterte Labordiagnostik: Vitaminstatus (B₁, B₆, B₁₂, Folat), NH₃, Blutgase, Toxikologie-Screening, Ethanol
 - e. CCT, MRI, EEG

Therapie

Die Therapiestrategie umfasst 3 Ziele: (1) Aufrechterhalten der Vitalfunktion, (2) Identifizieren der Ursache und der auslösenden Faktoren und (3) prompte Kontrolle der Anfallsaktivität.

Das Management eines Patienten mit SE umfasst alle Standardprozeduren und -maßnahmen eines medizinischen Notfalls, die hier der Kürze halber nur cursorisch abgehandelt werden können (Tab. 3). Hyperthermie, Tachykardie, systemische und pulmonale Hypertonie, später systemische Hypotonie, Lungenödem, Herzversagen („high output failure“), kardiale Arrhythmien, metabolische Azidose, Hypoxämie, Hyperkaliämie, Hyper- oder Hypoglykämie und Leukozytose sind systemische Folgen bzw. Komplikationen eines konvulsiven SE, deren Beachtung und Korrektur intensivmedizinisches Vorgehen verlangen [3, 40, 41].

Besondere Bedeutung kommt dem EEG-Monitoring zu, ohne das es nicht möglich ist, den Therapieerfolg zu prüfen [42–50]. Das EEG-Monitoring kann weiter bestehende elektroenzephalographische Aktivität nach scheinbar erfolgreicher therapeutischer Intervention mit Sistieren der motorischen Aktivität nachweisen und eine entsprechende Therapie leiten (Abb. 1, 2). In einer Untersuchung zeigte fast die Hälfte aller Patienten 24 Stunden nach Durchbrechen der motorischen Aktivität nach wie vor ichtale EEG-Muster [52], was die Notwendigkeit eines EEG-Monitorings deutlich unterstreicht. Ungeklärt ist, ob das EEG-Monitoring kontinuierlich oder intermittierend erfolgen soll. Unmittelbar in diesem Zusammenhang ist auch das Problem der mangelnden Verfügbarkeit eines EEG-Monitorings in vielen nicht neurologisch geführten Intensivstationen zu diskutieren. Eine Verbesserung dieser Situation kann nur durch eine enge Zusammenarbeit zwischen Intensivmedizinern und Neurologen erfolgen. Eine weitere Notwendigkeit für ein EEG-Monitoring ergibt sich aus der Bestimmung der Narkosetiefe beim Einsatz von Barbituraten oder Propofol. Generell wird das Erreichen eines „Burst Suppression“-Musters im EEG empfohlen, aber in letzter Zeit kontroversiell diskutiert [53, 54]. Nur prospektive Studien werden letztlich die Frage beantworten können, ob die Tiefe der Narkose bis zum Sistieren der ichtalen elektroenzephalographischen Aktivität bis zum Burst Suppression-Muster oder noch tiefer erfolgen soll und damit das Outcome verbessert wird.

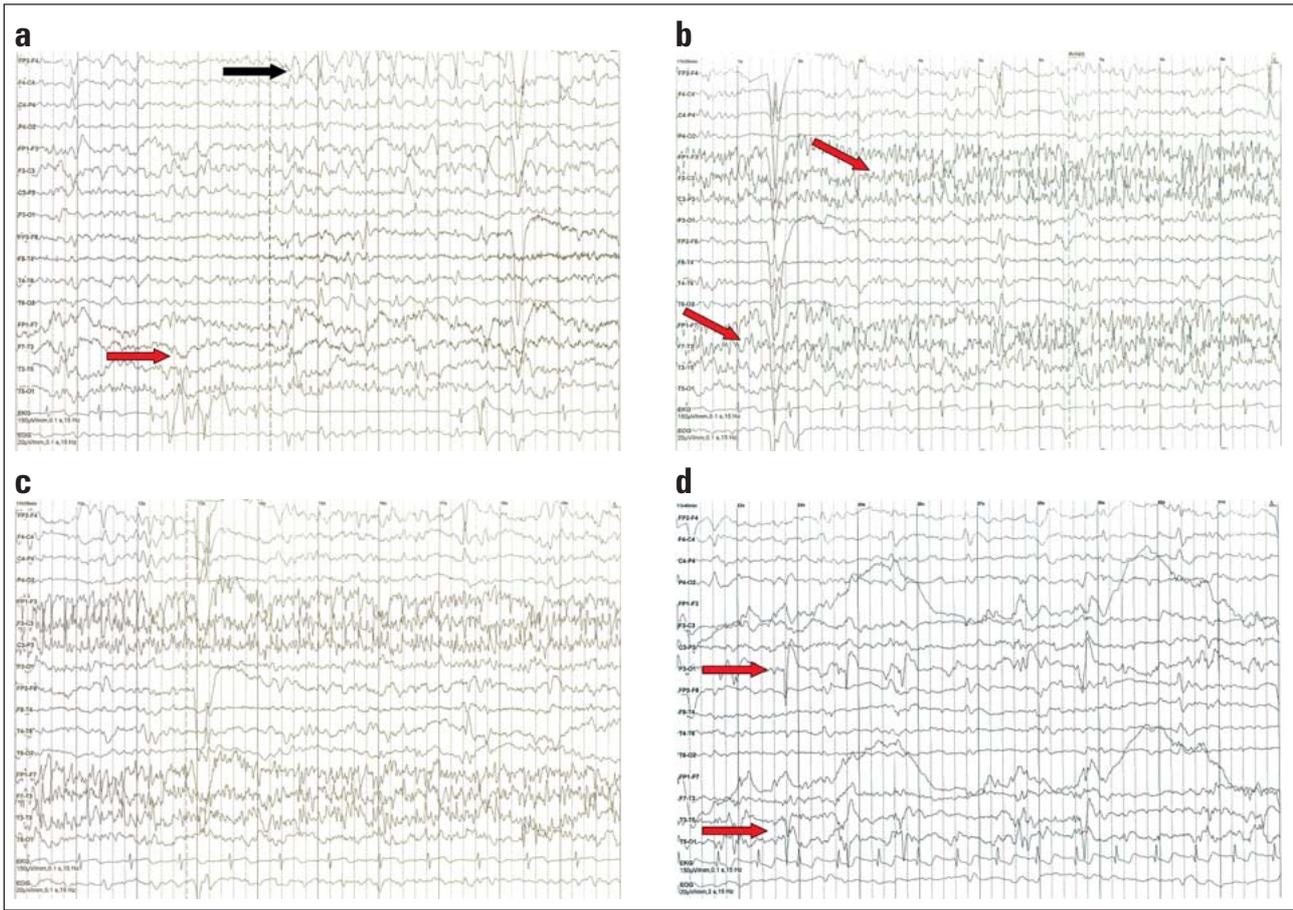


Abbildung 1: (a) 41-jähriger Mann nach einem generalisiert konvulsiven SE. Therapie initial mit 6 mg Lorazepam i.v. Patient soporös. Das EEG zeigt rechts frontale periodische lateralisierte epileptiforme Entladungen (PLED) mit irregulärer Frequenz (Pfeil schwarz) und schnellere Aktivität links temporal Mitte (Pfeil rot). (b) Zunahme der Amplitude und Abnahme der Frequenz sowie Ausbreitung über der linken Hemisphäre (Pfeil rot). Patient soporös. (c) Blickdeviation nach rechts und irregulärer Nystagmus bei komatösem Patienten. (d) Nach 1000 mg Phenytoin i.v. über 20 Minuten Patient komatös. Im EEG PLED links okzipital als Hinweis weiter andauernder epileptiformer Aktivität. Status nicht durchbrochen, daher Intubation und Einleitung von hochdosierter Midazolam-Narkose.

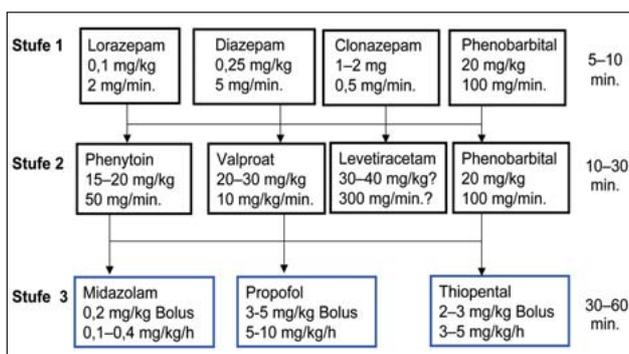


Abbildung 2: Stufenplan in der Therapie des konvulsiven Status epilepticus. Mod. nach [41, 51].

■ Allgemeine Therapieprinzipien

Die symptomatische Therapie eines konvulsiven SE soll jegliche Anfallsaktivität – klinisch und elektroenzephalographisch – rasch durchbrechen. Das Antiepileptikum sollte idealerweise einfach und schnell zu verabreichen sein, rasch seine Wirkung entfalten, frei von sedierenden oder kardiorespiratorischen Nebenwirkungen und frei von Arzneimittelwechselwirkungen sein. Dies erfüllt keines der derzeit für den SE zugelassenen Medikamente. Obwohl die optimale Therapie erst in gut geplanten randomisierten klinischen Studien

definiert werden muss, haben sich in den vergangenen Jahren einige Therapieprinzipien herauskristallisiert:

1. Der frühe und rasche Einsatz von i.v. Benzodiazepinen ist essenziell für den Therapieerfolg („time is brain“). Das Outcome wird mit zunehmender Dauer des SE schlechter [55]. Experimentelle Untersuchungen zeigen ebenfalls ein schlechteres Ansprechen auf die GABAergen Benzodiazepine mit zunehmender Dauer des SE [27, 56]. Dies wird mit einem zeitabhängigen Verlust der an der synaptischen Membran zu Verfügung stehenden GABA-Rezeptoren verbunden [26, 57]. Das Zeitfenster, in dem eine GABAerge Therapie erfolgreich sein kann, ist also nur sehr kurz. Mit einer unterdosierten verzögerten Therapie verliert man wertvolle Minuten und verschlechtert dadurch das Outcome. Versagt die Therapie mit Benzodiazepinen, sollte rasch (ca. 10 Minuten) zur nächsten Stufe (z. B. Phenytoin/Fosphenytoin, Valproat) ohne weiteren Zeitverlust übergegangen werden. Das Prinzip eines raschen und konsequenten stufenweise Vorgehens nach einem strikten Zeitplan findet sich in allen publizierten Therapieschemata (Abb. 2).
2. Die Beachtung der allgemeinen Notfalltherapieprinzipien mit Aufrechterhaltung der kardiorespiratorischen Funktionen, ausreichender Zufuhr von Sauerstoff, Glukose und Ausgleich systemischer Faktoren wie Hypotonie, metabolischer Azidose und Hyperthermie ist essenziell.

3. Diagnostik und ätiologische Zuordnung des SE sind notwendig, um eine ursachenspezifische Therapie einzuleiten (z. B. Enzephalitis, Intoxikation etc.). Dadurch darf aber keinesfalls die symptomatische antiepileptische Therapie verzögert werden. Ein Kliniker muss in der Lage sein, einen drohenden SE rasch zu erkennen und die Therapie gleichzeitig mit der Korrektur der auslösenden Faktoren (z. B. niedrige Serumspiegel der Antiepileptika, ZNS-Infektionen, Alkoholentzug, Intoxikationen etc.) einzuleiten. Besondere Aufmerksamkeit sollte der wichtigen Differenzialdiagnose eines psychogenen nicht-epileptischen Status gewidmet werden [58, 59], um unnötige „Übertherapie“ mit iatrogenen Schäden zu vermeiden.
4. Große interindividuelle Varianz in der bevorzugten Therapie und ein fehlendes Therapieprotokoll in vielen Notfallaufnahmen oder Intensivstationen sind möglicherweise die Ursache, warum häufig zu niedrig dosiert und nur zögerlich therapiert wird („too low – too slow“) [10, 60, 61]. Die Etablierung eines Therapieprotokolls erscheint mindestens ebenso wichtig wie die Wahl des Antiepileptikums und die Bekämpfung der zugrunde liegenden Ursache eines SE. In einem rezent abgehaltenen internationalen Workshop im Rahmen des London-Colloquium über den Status epilepticus wurde die Einführung eines verbindlichen Therapieprotokolls in den Versorgungskliniken und im Notarztsystem als eine der wichtigsten Maßnahmen gesehen, um die Therapievarianz und die damit verbundene Therapieverzögerung zu reduzieren und dadurch die Versorgung zu verbessern [60].

■ Pharmakotherapie des SE in der Früh- und etablierten Phase

Benzodiazepine

Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam, Clonazepam und Midazolam) sind potente und schnell wirksame Antiepileptika, die als initiale Therapie eingesetzt werden [62]. Die primäre pharmakologische Wirkung entfalten sie an der Benzodiazepinbindungsstelle am GABA_A-Rezeptor [63, 64] über eine Verstärkung der GABAergen Transmission. In höheren Konzentrationen hemmen sie auch ähnlich dem Carbamazepin oder Phenytoin die repetitive exzessive neuronale Aktivität [65], was für die Wirkung der hochdosierten Benzodiazepininfusion (Midazolam) trotz GABAergem Versagen beim fortgeschrittenen SE mitverantwortlich sein könnte [19]. Lorazepam ist weniger fettlöslich als Diazepam und unterliegt daher in geringerem Maße einer Umverteilung ins Fettgewebe mit Redistribution und der damit verbundenen Gefahr einer prolongierten Sedierung nach wiederholter Verabreichung. Die Wirkdauer von Lorazepam ist mit 12–24 Stunden deutlich länger als die von Diazepam (15–30 Minuten). Die Ergebnisse der vorliegenden randomisierten klinischen Studien [17, 66, 67] zeigen eine Überlegenheit von Lorazepam gegenüber Diazepam (Durchbrechen des SE und Vermeiden von Anfallsrezidiven innerhalb von 24 h), sodass Lorazepam i.v. als Mittel erster Wahl angesehen werden kann [68].

Obwohl traditionell in manchen Ländern Europas Clonazepam schon lange in der Therapie des SE eingesetzt wird und die lange Halbwertszeit der Substanz auch eine lange biologische Wirkung nahe legt, gibt es keine Vergleichsstudien mit

anderen Benzodiazepinen [69]. Midazolam als i.v. Therapie ist aufgrund der sehr kurzen Wirkung und der damit verbundenen sehr hohen Rückfallrate in der Initialtherapie nicht zu empfehlen.

Phenytoin/Fosphenytoin

Phenytoin i.v. ist eine wirksame Therapie in der Behandlung des SE. Aufgrund der verzögerten Wirkung, die durch die langsame Infusionsrate bedingt ist, wird Phenytoin nicht als Initialtherapie eingesetzt, sondern als Erhaltungstherapie, um Anfallsrezidive zu vermeiden (z. B. nach Diazepam) oder nach Versagen der Initialtherapie mit Benzodiazepinen. Maximale Wirkspiegel im ZNS werden erst nach Ende der Infusion (ca. 30 min.) erreicht [70]. Die empfohlene Dosierung beträgt 20 mg/kg Körpergewicht (KG) für Erwachsene (15 mg/kg KG bei älteren Menschen > 65 Jahre) mit einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 50 mg/min. Phenytoin ist nicht sedierend. Auch bei Einhaltung der langsamen Infusionsgeschwindigkeit komplizieren arterielle Hypotonie in 28–50 % und kardiale Arrhythmien in 2 % die Therapie [71, 72]. Patienten > 50 Jahre und Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung sind dabei besonders gefährdet. Phenytoin kann nur durch die Verwendung von Polypropylenglykol in einer alkalischen Lösung flüssig gehalten werden, was häufig zu lokalen Verträglichkeitsproblemen (Thrombophlebitis, Nekrosen, „Purple Glove Syndrome“) führt [73, 74].

Fosphenytoin ist eine wasserlösliche Vorläufersubstanz, die im Körper rasch durch unspezifische Phosphatasen zu Phenytoin konvertiert wird. Die Dosierung wird in Phenytoinäquivalenten angegeben. Die Vorteile des Fosphenytoin sind eine schnellere Infusionsrate von 150 mg/min. und eine bessere lokale Verträglichkeit [75, 76]. Aufgrund der Konvertierungshalbwertszeit von ca. 15 Minuten ist jedoch eine ähnlich verzögerte Wirkung wie bei Phenytoin anzunehmen, sodass dies den Vorteil der schnelleren Infusionsrate relativiert [19]. Aufgrund der hohen Kosten kommt Fosphenytoin in vielen Spitälern nicht zum Einsatz.

Valproat

Valproat ist weltweit das am häufigsten verschriebene Antiepileptikum [77]. Es besitzt ein breites Wirkungsspektrum gegen alle Anfallstypen und ist guter verträglich bei einem über viele Jahre bekannten Nebenwirkungs- und Risikoprofil [77–82]. Es liegen zahlreiche Studien zur Pharmakokinetik von VPA bei gesunden Probanden und Patienten mit Epilepsien vor [83–89]. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von wenigen Minuten erreicht. Valproat ist zu über 90 % an Plasmaproteine gebunden und wird ausgiebig in der Leber metabolisiert (Glukuronidierung und Beta-Oxydation). Die terminale Halbwertszeit beträgt 12 h. Im Tierexperiment zeigte Valproat einen sehr schnellen Wirkungseintritt und eine verlässliche Wirksamkeit [90, 91]. Seit der Einführung der i.v. Lösung in Europa und den USA haben 18 retrospektive, eine nicht randomisierte prospektive [92] und eine randomisierte prospektive [93] klinische Untersuchungen an 533 Patienten aller Altersgruppen mit unterschiedlichen Formen des SE eine gute Wirksamkeit mit einer globalen Ansprechrate von ca. 70 % bei guter Verträglichkeit gezeigt (Überblick in [94, 95]). Die empfohlenen Dosierungen betragen 20–30 mg/kg KG beim Erwachsenen mit maximaler

Infusionsgeschwindigkeit bis zu 10 mg/kg/min. [96–98]. Valproat ist nicht sedierend und wird auch bei kreislaufinstabilen Patienten [87] und bei schnellen Infusionsraten bis zu 30 mg/kg/min. sehr gut vertragen [99].

Die in Kasuistiken [100] berichteten Blutungskomplikationen unter Valproat-Therapie konnten in 3 größeren Studien nicht bestätigt werden [101–103]. Fallberichte von akute Pankreatitiden [79, 104], Enzephalopathien [105] und Hepatopathien [80, 81, 106] werden mit der Valproat-Therapie in Zusammenhang gebracht und müssen bei der Therapieentscheidung beachtet werden.

Valproat ist in einigen Ländern für die Therapie des SE bereits zugelassen und kann aufgrund der klinischen Gleichwertigkeit („clinical equipoise“) nach dem Versagen von Benzodiazepinen als Therapie der 2. Stufe eingesetzt werden [41].

Levetiracetam

Levetiracetam ist ein wirksames und gut verträgliches Antiepileptikum [107] mit breitem Wirkungsspektrum und niedrigem Interaktionspotenzial [108] aufgrund fehlender hepatischer Metabolisierung und niedriger Plasmaproteinbindung (< 10 %) [109]. Seit 2006 ist Levetiracetam auch als Infusionslösung erhältlich. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigen sich Hinweise auf eine überadditive Wirkung von Levetiracetam und Diazepam beim SE [110]. Retrospektive Fallserien bei unterschiedlichen Formen des SE zeigen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit [95, 111–119]. Aufgrund der Datenlage (nur Klasse-IV-Daten) [120] und des klinischen Gebrauchs kann auch hier von Gleichwertigkeit (equipoise) zu i.v. Phenytoin und Valproat in der Stufe II gesprochen werden.

Phenobarbital

In einer kleinen randomisierten Studie war i.v. Phenobarbital genauso effektiv wie die Kombination Diazepam und Phenytoin [121]. In der VA-Studie war Phenobarbital dem i.v. Lorazepam in der initialen Therapie nicht unterlegen [17]. Die zentral depressiven Wirkungen von Phenobarbital, insbesondere nach der Gabe von Benzodiazepinen, lassen das Medikament nur noch als Reservemittel erscheinen. Eine engmaschige Kontrolle von Atmung und Blutdruck ist unumgänglich [19].

Lacosamid

Lacosamid ist ein seit 2008 in der EU für die Behandlung fokaler Epilepsien zugelassenes Antiepileptikum [122]. Bioäquivalenzstudien liegen bei Gesunden und Epilepsiepatienten vor [123]. Erste Fallberichte von Lacosamid in der erfolgreichen Behandlung eines nicht-convulsiven Status epilepticus sind bereits verfügbar [124]. Die klinischen Erfahrungen sind jedoch keineswegs ausreichend, um eine Beurteilung dieser neuen Substanz zu ermöglichen.

■ Pharmakotherapie des refraktären Status epilepticus

Die Therapie der ersten (Benzodiazepine) und zweiten Stufe (Phenytoin oder Valproat) versagt in 31–43 % [39, 125]. In dieser Phase stehen die i.v. Anästhetika Thiopental, Midazo-

lam und Propofol zu Verfügung (In den USA wird der Hauptmetabolit von Thiopental, Pentobarbital, verwendet). Die Therapieempfehlungen in dieser Phase des SE basieren ausschließlich auf retrospektiven Fallserien und nicht kontrollierten prospektiven Studien (Übersichten in [126–128]), wodurch die Heterogenität der Therapiestrategien in den USA und Europa verständlich wird [129, 130]. In 3 rezenten prospektiven Studien werden hochdosierte Midazolam-Infusion [131], Propofol [132] und Thiopental [133] untersucht. In einer systematischen Übersichtsarbeit zeigt sich, dass keine der untersuchten Strategien in der Therapie des refraktären SE über- oder unterlegen ist [134]. Das gefürchtete Propofol-Infusionssyndrom ist durch Herzversagen, metabolische Azidose, Rhabdomyolyse und Nierenversagen gekennzeichnet [135]. Eine Therapiedauer von < 48 h wird bei Dosierungen von mehr als 5 mg/kg KG/h empfohlen [136].

Intravenös verabreichte Antiepileptika weisen ein hohes Nebenwirkungsrisiko (z. B. Sedierung, Atemstillstand, lokale Injektionsverletzungen, Herzrhythmusstörungen, allergische Reaktionen) auf. Singuläre Anfälle, deren Dauer 2–3 Minuten nicht überschreiten, bedürfen keiner invasiven Therapiemaßnahmen.

Vor der Einleitung der invasiven Therapie des SE muss Sicherheit bestehen, dass es sich tatsächlich um einen epileptischen Status handelt. Eine der häufigsten Fehldiagnosen in Notfallaufnahmen ist der psychogene, nicht-epileptische Status (PNES, Syn.: Pseudostatus). So hatten in einer britischen Studie tatsächlich nur die Hälfte der Patienten, die an eine Intensivstation transferiert wurden, einen SE, während je ein Viertel an einer diffusen Enzephalopathie litt oder einen PNES hatte [137]. Neben der Kenntnis der Semiologie psychogener und epileptischer Attacken ist das EEG während des Anfalls der Goldstandard. Weitere klinische Zeichen für einen PNES sind: wildes Umherschlagen, zugekniffene Augen und „arc de cercle“. Häufig sind diese Patienten auch mit einem Port-System versorgt, die Kreatinkinase ist auffallend niedrig und sehr hohe Benzodiazepindosen werden benötigt, um die motorischen Aktivitäten zum Stillstand zu bringen (oder bis Atemsuppression auftritt) [58, 137].

■ Relevanz für die Praxis

- Der Status epilepticus ist einer der häufigsten neurologischen Notfälle mit einer Inzidenz von bis zu 40/100.000 pro Jahr und einer Letalität um 20 %.
- Bei mehr als der Hälfte der Patienten ist der Status epilepticus Ausdruck einer akuten neurologischen Hirnerkrankung. Nur die Hälfte der Patienten hatte zuvor Epilepsie.
- Das oberste Therapieprinzip ist die rasche und vollständige Kontrolle der Anfallsaktivität mit parenteralen Antiepileptika, um eine irreversible Hirnschädigung zu vermeiden.
- Zeitgleich muss die Ursache des Status erkannt und rasch behandelt werden, da dies wesentlich die Prognose bestimmt.
- Der Therapieerfolg kann nur durch eingehende klinische Untersuchung und EEG überprüft werden.

- Als Therapie der ersten Stufe ist intravenöses Lorazepam (0,1 mg/kg, max. 2 mg/min.) allen anderen Therapiemöglichkeiten überlegen. In der zweiten Stufe, nach Versagen von Benzodiazepinen, stehen intravenöse Formulierungen von Phenytoin, Valproinsäure und Levetiracetam zur Verfügung. Randomisierte Studien, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Substanzen vergleichen, wurden bisher nicht durchgeführt.
- Für die Praxis sind eine rasche Intervention mit Benzodiazepinen (bevorzugt Lorazepam) und ein rascher Weitertransport ins Spital notwendig. Dort sollte eine neurologische Akutdiagnostik und Versorgung des Patienten, einschließlich EEG-Monitoring und intensivmedizinischer Behandlung bei Versagen der Stufen 1 und 2 gewährleistet sein.

Literatur:

1. Luders HO, Rona S, Rosenow F, Arnold S, Carreno M, Diehl B, Ebner A, Fritsch B, Hamer H, Holthausen H, Knake S, Noachtar S, Pieper S, Tuxhorn I. A semiological classification of status epilepticus. *Epileptic Disord* 2005; 7: 149–50.

2. Neville BG, Chin RF, Scott RC. Childhood convulsive status epilepticus: epidemiology, management and outcome. *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 21–4.

3. Rosenow F, Arzimanoglou A, Baulac M. Recent developments in treatment of status epilepticus: a review. *Epileptic Disord* 2002; 4 (Suppl 2): S41–S51.

4. Shorvon S. The classification of status epilepticus. *Epileptic Disord* 2005; 7: 1–3.

5. Walker M, Cross H, Smith S, Young C, Aicardi J, Appleton R, Aylett S, Besag F, Cock H, DeLorenzo R, Drislane F, Duncan J, Ferrie C, Fujikawa D, Gray W, Kaplan P, Koutroumanidis M, O'Regan M, Plouin P, Sander J, Scott R, Shorvon S, Treiman D, Wasterlain C, Wiesemann U. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation workshop reports. *Epileptic Disord* 2005; 7: 253–96.

6. Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist* 1990; 34: 185–98.

7. Shorvon S. Status epilepticus – its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge University Press, Cambridge, 1994.

8. Temkin O. The falling sickness. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1971.

9. Calmeil LF. De l'épilepsie, études sous le rapport de son siège et de son influence sur la production de l'alienation mentale. Université de Paris, 1824.

10. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006; 5: 246–56.

11. Clark LP, Prout TP. Status epilepticus: a clinical and pathological study in epilepsy (pt 2). *Am J Insanity* 1903; 60: 645–75.

12. Clark LP, Prout TP. Status epilepticus: a clinical and pathological study in epilepsy (pt 1). *Am J Insanity* 1903; 60: 291–306.

13. Clark LP, Prout TP. Status epilepticus: a clinical and pathological study in epilepsy (pt 3). *Am J Insanity* 1904; 61: 81–108.

14. Gastaut H. A propos d'une classification symptomatologique des états de mal épileptiques. In: Gastaut H, Roger J, Lob H (eds). *Les états de mal épileptiques*. Masson, Paris, 1967; 1–8.

15. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854–9.

16. Bleck TP. Convulsive disorders: status epilepticus. *Clin Neuropharmacol* 1991; 14: 191–8.

17. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, Handforth A, Faught E, Calabrese VP, Uthman BM, Ramsay RE, Mamdani MB. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 792–8.

18. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 120–2.

19. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 338: 970–6.

20. Meldrum BS. The revised operational definition of generalised tonic-clonic (TC) status epilepticus in adults. *Epilepsia* 1999; 40: 123–4.

21. Theodore WH, Porter RJ, Albert P, Kelley K, Bromfield E, Devinsky O, Sato S. The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. *Neurology* 1994; 44: 1403–7.

22. Aichner F. Semilogie der Grand mal Anfälle. Dissertation, Medizinische Universität Innsbruck, 2005.

23. Delorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, Choudhry MA, Barnes T, Ko D. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40: 164–9.

24. Fujikawa DG. The temporal evolution of neuronal damage from pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain Res* 1996; 725: 11–22.

25. Mazarati AM, Wasterlain CG, Sankar R, Shin D. Self-sustaining status epilepticus after brief electrical stimulation of the perforant path. *Brain Res* 1998; 801: 251–3.

26. Kapur J, Lothman EW, Delorenzo RJ. Loss of GABAA receptors during partial status epilepticus. *Neurology* 1994; 44: 2407–8.

27. Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn2+ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABAA receptors. *J Neurosci* 1997; 17: 7532–40.

28. Mazarati AM, Baldwin RA, Sankar R, Wasterlain CG. Time-dependent decrease in the effectiveness of antiepileptic drugs during the course of self-sustaining status epilepticus. *Brain Res* 1998; 814: 179–85.

29. Lothman EW, Bertram EH, Kapur J, Stringer JL. Recurrent spontaneous hippocampal seizures in the rat as a chronic sequela to limbic status epilepticus. *Epilepsy Res* 1990; 6: 110–8.

30. Bauer G, Bauer R, Pfausler B, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epileptologia* 2006; 14: 195–206.

31. Bauer G, Niedermeyer E. Acute convulsions. *Clin Electroencephalogr* 1979; 10: 127–44.

32. Lowenstein DH, Aminoff MJ. Clinical and EEG features of status epilepticus in comatose patients. *Neurology* 1992; 42: 100–4.

33. Suter C, Brush J. Clinical problems of brain death and coma in intensive care units. *Ann NY Acad Sci* 1978; 315: 398–416.

34. Delorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 316–25.

35. Delorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L, Garnett L, Fortner CA, Ko D. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46: 1029–35.

36. Jallon P, Coeytaux A, Galobardes B, Morabia A. Incidence and case-fatality rate of status epilepticus in the Canton of Geneva. *Lancet* 1999; 353: 1496.

37. Knake S, Rosenow F, Vescovi M, Oertel WH, Mueller HH, Wirbatz A, Katsarou N, Hamer HM. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42: 714–8.

38. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Masuhr F, Schielke E, Meierkord H. A "malignant" variant of status epilepticus. *Arch Neurol* 2005; 62: 1428–31.

39. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 534–9.

40. Rosenow F, Trinka E. Status epilepticus. In: Sitzer M, von Stuckrad-Barre S, Schmutzhard E (Hrsg). *Neurologische Notfall- und Intensivmedizin. Elsevier-Urban und Fischer, München-Jena, 2004; 197–202.*

41. Shorvon S, Baulac M, Cross H, Trinka E, Walker M. The drug treatment of status epilepticus in Europe: consensus document from a workshop at the first London Colloquium on Status Epilepticus. *Epilepsia* 2008; 49: 1277–85.

42. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2001; 57: 1036–42.

43. Hirsch LJ. Brain monitoring: the next frontier of ICU monitoring. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 305–6.

44. Hirsch LJ. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit: an overview. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 332–40.

45. Hirsch LJ, Kull LL. Continuous EEG monitoring in the intensive care unit. *Am J Electro-neurodiagnostic Technol* 2004; 44: 137–58.

46. Jaitly R, Sgro JA, Towne AR, Ko D, Delorenzo RJ. Prognostic value of EEG monitoring after status epilepticus: a prospective adult study. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 326–34.

47. Jette N, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in critically ill patients. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5: 312–21.

48. Kalita J, Misra UK, Patel R. Initial EEG in status epilepticus is helpful in predicting seizure recurrence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 2006; 46: 139–44.

49. Pandian JD, Cascino GD, So EL, Manno E, Fulgham JR. Digital video-electroencephalographic monitoring in the neurological-neurosurgical intensive care unit: clinical features and outcome. *Arch Neurol* 2004; 61: 1090–4.

50. Wittman JJ Jr, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the critically ill. *Neurocrit Care* 2005; 2: 330–41.

51. Trinka E. Notfälle im Bereich der Epilepsien – Was tun und was lassen? *Nervenheilkunde* 2007; 26: 981–92.

52. Delorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA, Brown A, Garnett L. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39: 833–40.

53. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 1999; 40: 759–62.

54. Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. Refractory status epilepticus: effect of treatment aggressiveness on prognosis. *Arch Neurol* 2005; 62: 1698–702.

55. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993; 43: 483–8.

56. Walton NY, Treiman DM. Response of status epilepticus induced by lithium and pilocarpine to treatment with diazepam. *Exp Neurol* 1988; 101: 267–75.

57. 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: 7724–33.

58. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Diagnosis of psychogenic non-epileptic status epilepticus in the emergency setting. *Neurology* 2006; 66: 1727–9.

59. Howell SJ, Owen L, Chadwick DW. Pseudo-status epilepticus. *Q J Med* 1989; 71: 507–19.

60. Shorvon S, Trinka E, Walker M. First London Colloquium on status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48: 1–3.

61. Walker MC, Smith SJ, Shorvon SD. The intensive care treatment of convulsive status epilepticus in the UK. Results of a national survey and recommendations. *Anaesthesia* 1995; 50: 130–5.

62. Trinka E. Benzodiazepines used primarily for emergency treatment (diazepam, lorazepam, and midazolam). In: Shorvon SD, Perucca E, Engel J Jr (eds). *Treatment of Epilepsies*. 3rd ed. Blackwell Publishing, Oxford, 2009; 470–84.

63. Braestrup C, Nielsen M, Squires RF, Laurberg S. Benzodiazepine receptor in brain. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1978; 274: 27–32.

64. Mohler H, Okada T. Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science* 1977; 198: 849–51.

65. McLean MJ, Macdonald RL. Benzodiazepines, but not beta carbolines, limit high frequency repetitive firing of action potentials of spinal cord neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 789–95.

66. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, Gottwald MD, O'Neil N, Neuhaus JM, Segal MR, Lowenstein DH. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345: 631–7.

67. Leppik IE, Derivan AT, Homan RW, Walker J, Ramsay RE, Patrick B. Double-blind study of lorazepam and diazepam in status epilepticus. *JAMA* 1983; 249: 1452–4.

68. Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Gocke K, Shorvon S, Tinuper J, Holtkamp M. EFNS guideline on the management of status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006; 13: 445–50.

69. Prasad K, Al Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD003723.

70. Wilder BJ, Ramsay RE, Willmore LJ, Feussner GF, Perchalski RJ, Shumate JB Jr. Efficacy of intravenous phenytoin in the treatment of status epilepticus: kinetics of central nervous system penetration. *Ann Neurol* 1977; 1: 511–8.

71. Cranford RE, Leppik IE, Patrick B, Anderson CB, Kostick B. Intravenous phenytoin in acute treatment of seizures. *Neurology* 1979; 29: 1474–9.

72. Leppik IE, Patrick BK, Cranford RE. Treatment of acute seizures and status epilepticus with intravenous phenytoin. *Adv Neurol* 1983; 34: 447–51.

73. Burneo JG, Anandan JV, Barkley GL. A prospective study of the incidence of the purple glove syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 1156–9.

74. O'Brien TJ, Cascino GD, So EL, Hanna DR. Incidence and clinical consequence of the purple glove syndrome in patients receiving

- intravenous phenytoin. *Neurology* 1998; 51: 1034–9.
75. Knapp LE, Kugler AR. Clinical experience with fosphenytoin in adults: pharmacokinetics, safety, and efficacy. *J Child Neurol* 1998; 13 (Suppl 1): S15–S18.
76. Wilder BJ, Campbell K, Ramsay RE, Garnett WR, Pellock JM, Henkin SA, Kugler AR. Safety and tolerance of multiple doses of intramuscular fosphenytoin substituted for oral phenytoin in epilepsy or neurosurgery. *Arch Neurol* 1996; 53: 764–8.
77. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002; 16: 695–714.
78. Genton P, Semah F, Trinka E. Valproic acid in epilepsy: pregnancy-related issues. *Drug Saf* 2006; 29: 1–21.
79. Gerstner T, Busing D, Bell N, Longin E, Kasper JM, Klostermann W, Hebing B, Hanefeld F, Eckel U, Hoffmann R, Bettendorf U, Weidner B, Wiemer-Kruel A, Brockmann K, Neumann FW, Sandrieser T, Wolff M, König S. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol* 2007; 42: 39–48.
80. König SA, Schenk M, Sick C, Holm E, Heubner C, Weiss A, König I, Heilmann R. Fatal liver failure associated with valproate therapy in a patient with Friedrich's disease: review of valproate hepatotoxicity in adults. *Epilepsia* 1999; 40: 1036–40.
81. König SA, Siemes H, Blaker F, Boenigk E, Gross-Selbeck G, Hanefeld F, Haas N, Kohler B, Koelken W, Korinthenberg R. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia* 1994; 35: 1005–15.
82. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007; 48: 1223–44.
83. Hussein Z, Mukherjee D, Lamm J, Cavanaugh JH, Granneman GR. Pharmacokinetics of valproate after multiple-dose oral and intravenous infusion administration: gastrointestinal-related diurnal variation. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 754–9.
84. Hussein Z, Patterson KJ, Lamm JE, Cavanaugh JH, Granneman GR. Effect of infusion duration on valproate pharmacokinetics. *Biopharm Drug Dispos* 1993; 14: 389–99.
85. Naritoku DK, Mueed S. Intravenous loading of valproate for epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1999; 22: 102–6.
86. Ramsay RE, Cantrell D, Collins SD, Walch JK, Naritoku DK, Cloyd JC, Sommerville K. Safety and tolerance of rapidly infused Depacon. A randomized trial in subjects with epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 52: 189–201.
87. Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000; 55: 722–4.
88. Venkataraman V, Wheless JW. Safety of rapid intravenous infusion of valproate loading doses in epilepsy patients. *Epilepsy Res* 1999; 35: 147–53.
89. Wheless JW, Vazquez BR, Kanner AM, Ramsay RE, Morton L, Pellock JM. Rapid infusion with valproate sodium is well tolerated in patients with epilepsy. *Neurology* 2004; 63: 1507–8.
90. Honack D, Loscher W. Intravenous valproate: onset and duration of anticonvulsant activity against a series of electroconvulsions in comparison with diazepam and phenytoin. *Epilepsy Res* 1992; 13: 215–21.
91. Walton NY, Treiman DM. Valproic acid treatment of experimental status epilepticus. *Epilepsy Res* 1992; 12: 199–205.
92. Überall MA, Trollmann R, Wunsiedler U, Wenzel D. Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology* 2000; 54: 2188–9.
93. Misra UK, Kalita J, Patel R. Sodium valproate vs phenytoin in status epilepticus: a pilot study. *Neurology* 2006; 67: 340–2.
94. Larch J, Trinka E. Intravenous valproate in status epilepticus. A systematic review of the evidence. *Epilepsia* 2006; 47 (Suppl 3): 39.
95. Trinka E. The use of valproate and new anti-epileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia* 2007; 48: 49–51.
96. Kramer G, Bergmann A, Deshpande LS, König S, Kurth C, Kurlmann G, Loscher W, Luef G, Meierkord H, Noachtar S, Pohlmann-Eden B, Rosenow F, Ruegg SJ, Runge U, Schmidt D, Schmitt B, Siegel A, Stefan H, Stodieck SR, Tauboll E, Trinka E, Überall M. Current place of intravenous valproic acid in the treatment of generalized tonic-clonic status epilepticus. *Aktuelle Neurologie* 2005; 32: 263–74.
97. Limdi NA, Shimpi AV, Faught E, Gomez CR, Burneo JG. Efficacy of rapid IV administration of valproic acid for status epilepticus. *Neurology* 2005; 64: 353–5.
98. Limdi NA, Faught E. The safety of rapid valproic acid infusion. *Epilepsia* 2000; 41: 1342–5.
99. Limdi NA, Knowlton RK, Cofield SS, Ver Hoef LW, Paige AL, Dutta S, Faught E. Safety of rapid intravenous loading of valproate. *Epilepsia* 2007; 48: 478–83.
100. Teich M, Longin E, Dempfle CE, König S. Factor XIII deficiency associated with valproate treatment. *Epilepsia* 2004; 45: 187–9.
101. Anderson GD, Lin YX, Berge C, Ojemann GA. Absence of bleeding complications in patients undergoing cortical surgery while receiving valproate treatment. *J Neurosurg* 1997; 87: 252–6.
102. Beenen LF, Lindeboom J, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Heimans JJ, Snoek FJ, Touw DJ, Ader HJ, van Alphen HA. Comparative double blind clinical trial of phenytoin and sodium valproate as anticonvulsant prophylaxis after craniotomy: efficacy, tolerability, and cognitive effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 474–80.
103. Ward MM, Barbaro NM, Laxer KD, Rampil IJ. Preoperative valproate administration does not increase blood loss during temporal lobectomy. *Epilepsia* 1996; 37: 98–101.
104. Andersen V, Sonne J, Andersen M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57: 517–21.
105. Embacher N, Karner E, Wanschitz J, Beer R, Trinka E. Acute encephalopathy after intravenous administration of valproate in non-convulsive status epilepticus. *Eur J Neurol* 2006; 13: e5–e6.
106. Scheffner D, König S, Rauterberg-Ruland I, Kochen W, Hofmann WJ, Unkelbach S. Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia* 1988; 29: 530–42.
107. Otoul C, Arrigo C, van Rijckevorsel K, French JA. Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28: 72–8.
108. Gidal BE, Baltes E, Otoul C, Perucca E. Effect of levetiracetam on the pharmacokinetics of adjunctive antiepileptic drugs: a pooled analysis of data from randomized clinical trials. *Epilepsy Res* 2005; 64: 1–11.
109. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 707–24.
110. Mazarati AM, Baldwin R, Klitgaard H, Matagne A, Wasterlain CG. Anticonvulsant effects of levetiracetam and levetiracetam-diazepam combinations in experimental status epilepticus. *Epilepsy Res* 2004; 58: 167–74.
111. Berning S, Boesebeck F, van Baalen A, Kellinghaus C. Intravenous levetiracetam as treatment for status epilepticus. *J Neurol* 2009 [Epub ahead of print].
112. Knake S, Gruener J, Hattmer K, Klein KM, Bauer S, Oertel WH, Hamer HM, Rosenow F. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine-refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 588–9.
113. Moddel G, Bunten S, Dobis C, Kovac S, Dogan M, Fischera M, Dziewas R, Schabitz WR, Evers S, Happe S. Intravenous levetiracetam: a new treatment alternative for refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 689–92.
114. Patel NC, Landan IR, Levin J, Szafarski J, Wilner AN. The use of levetiracetam in refractory status epilepticus. *Seizure* 2006; 15: 137–41.
115. Rossetti AO, Bromfield EB. Levetiracetam in the treatment of status epilepticus in adults: a study of 13 episodes. *Eur Neurol* 2005; 54: 34–8.
116. Rossetti AO, Bromfield EB. Determinants of success in the use of oral levetiracetam in status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 651–4.
117. Ruegg 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: 477–80.
118. Rupperecht S, Franke K, Fitzek S, Witte OW, Hagemann G. Levetiracetam as a treatment option in non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 2007; 73: 238–44.
119. Schulze-Bonhage A, Hefft S, Oehl B. Termination of complex partial status epilepticus by intravenous levetiracetam. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 931–3.
120. Trinka E, Dobesberger J. New treatment options in status epilepticus: a critical review on levetiracetam. *Therap Adv Neurol Dis* 2009; 2: 79–91.
121. Shaner DM, McCurdy SA, Herring MO, Gabor AJ. Treatment of status epilepticus: a prospective comparison of diazepam and phenytoin versus phenobarbital and optional phenytoin. *Neurology* 1988; 38: 202–7.
122. Ben Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 1308–17.
123. Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J, Fountain NB, Vaicene N, Rudd GD. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2008; 49: 418–24.
124. Kellinghaus C, Berning S, Besselmann M. Intravenous lacosamide as successful treatment for nonconvulsive status epilepticus after failure of first-line therapy. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 429–31.
125. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002; 59: 205–10.
126. Holtkamp M. The anaesthetic and intensive care of status epilepticus. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 188–93.
127. Kalviainen R, Eriksson K, Parviainen I. Refractory generalised convulsive status epilepticus: a guide to treatment. *CNS Drugs* 2005; 19: 759–68.
128. Rossetti AO. Which anaesthetic should be used in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 8): 52–5.
129. Claassen J, Hirsch LJ, Mayer SA. Treatment of status epilepticus: a survey of neurologists. *J Neurol Sci* 2003; 211: 37–41.
130. Holtkamp M, Masuhr F, Harms L, Einhaupl KM, Meierkord H, Buchheim K. The management of refractory generalised convulsive and complex partial status epilepticus in three European countries: a survey among epileptologists and critical care neurologists. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1095–9.
131. Ulvi H, Yoldas T, Mungen B, Yigiter R. Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalised convulsive status epilepticus. *Neurol Sci* 2002; 23: 177–82.
132. Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R, Mervaala E, Ruokonen E. Propofol in the treatment of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1075–9.
133. Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R, Kaukanen E, Mervaala E, Ruokonen E. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology* 2002; 59: 1249–51.
134. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002; 43: 146–53.
135. Niermeijer JM, Uiterwaal CS, Van Donselaar CA. Propofol in status epilepticus: little evidence, many dangers? *J Neurol* 2003; 250: 1237–40.
136. Vasile B, Rasulo F, Candiani A, Latronico N. The pathophysiology of propofol infusion syndrome: a simple name for a complex syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1417–25.
137. Walker MC, Howard RS, Smith SJ, Miller DH, Shorvon SD, Hirsch NP. Diagnosis and treatment of status epilepticus on a neurological intensive care unit. *QJM* 1996; 89: 913–20.

Univ.-Doz. Dr. med. Mag. Eugen Trinka

Geboren 1963. Studium der Humanmedizin an der Universität Wien, 1991–1999 Facharztausbildung an der Univ.-Klinik für Neurologie, Christian-Doppler-Klinik Salzburg, 1998 Facharzt für Neurologie und Psychiatrie. 1998/1999 Forschungsaufenthalt am Montreal Neurological Institute, Kanada. Seit 1999 an der Univ.-Klinik für Neurologie der Medizinischen Universität Innsbruck, Leiter der Epilepsiemonitoring-Einheit der Univ.-Klinik für Neurologie, Innsbruck und Leiter des epilepsiechirurgischen Programms. Seit 2002 Organisationsmanager und geschäftsführender Oberarzt der Klinik, 2003 Habilitation und Verleihung der Venia legendi für das Fach Neurologie, seit 2004 Leiter der Arbeitsgruppe klinische Epileptologie, EEG und Anfalls Erkrankungen, 2005 Sponsoring zum Magister der Gesundheitswissenschaften an der UMIT, seit 2007 Vorsitzender der Österreichischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (ÖGKN), seit 2009 Mitglied der Commission on European Affairs der Internationalen Liga gegen Epilepsie (CEA-ILAE).



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)