

KAPITEL
Anfälle und Bewusstseinsstörungen

Status epilepticus im Erwachsenenalter

Entwicklungsstufe: S2k
Stand: September 2012
Gültig bis: 2014
AWMF-Registernummer : 030/079
[COI-Erklärung](#)
[Clinical Pathway](#)

Federführend
Prof. Dr. Felix Rosenow , Marburg
rosenow@staff.uni-marburg.de

Was gibt es Neues?

Zum Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (SGTKA)

Die Datenlage zu Levetiracetam ist mittlerweile so robust, dass diese Substanz als alternatives Medikament in der 2. Therapiestufe (nach Gabe eines Benzodiazepins) in Betracht gezogen werden kann. Dies gilt insbesondere für die Verträglichkeit. Retrospektive Vergleichsstudien zur relativen Wirksamkeit sind sehr selten (Alvarez et al. 2011) und randomisierte Studien stehen weiterhin aus.

Zu anderen Formen des Status epilepticus

Zur Behandlung von akuten nicht selbst terminierenden Anfällen, insbesondere im Kindes- und Jugendalter, wurden seit der letzten Ausgabe der Leitlinien einige Studien publiziert, die dafür sprechen, dass die bukkale oder intranasale Applikation von Midazolam oder Lorazepam der intravenösen Gabe dieser Substanzen in dieser Situation und Altersgruppe gleichwertig ist (Appleton et al. 2008, Ashrafi et al. 2010, de Haan et al. 2010, McMullan et al. 2010, Arya et al. 2011). Es liegen allerdings nur wenige Daten zu Erwachsenen vor (Nakken u. Lossius 2011) und die Frage der Übertragbarkeit der Daten bei Kindern und Jugendlichen auf Erwachsene ist nicht geklärt. Bukkales Midazolam ist inzwischen in Deutschland erhältlich, und zwar in 2 Formen: als Maleat und als Hydrochlorid.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Für die Initialtherapie (Stufe 1) aller Statusformen wird weiterhin die Gabe eines Benzodiazepins, präferenziell Lorazepam i.v. empfohlen. Wenn eine i.v. Gabe, z. B. durch Laien, nicht möglich ist, wird die Gabe von Midazolam (oder Lorazepam) intranasal oder bukkal, alternativ Diazepam rektal empfohlen.

In der Sekundärtherapie (Stufe 2) von Status, die auf die initiale Gabe von Benzodiazepinen nicht reagieren, kommen Phenytoin, Valproat (cave Mitochondriopathien), Levetiracetam und Phenobarbital infrage.

Patienten mit SGTKA müssen auf einer (präferenziell neurologischen) Intensivtherapiestation behandelt und überwacht werden. In jedem Fall muss neurologische Fachkompetenz mit Erfahrung in der Therapie des Status epilepticus (SE) vor Ort sein. Wenn der SE durch die Initial- oder Sekundärtherapie nicht durchbrochen werden kann, sollte nach 30 Minuten, spätestens aber nach 60 Minuten die Intubation und eine Narkose durch die Gabe von Midazolam, Propofol oder Thiopental erfolgen.

Einführung

Der Status epilepticus stellt einen der häufigsten, lebensbedrohlichen Notfälle in der Neurologie dar, der mit erheblicher Letalität und Morbidität assoziiert ist (Knake et al. 2001). Zur Therapie der verschiedenen Statusformen steht eine große Zahl von antikonvulsiven Substanzen zur Verfügung, die in sehr unterschiedlichen Therapieregimen eingesetzt werden. Die vorliegende Evidenzbasis, die unser therapeutisches Management bestimmt, besteht mit wenigen Ausnahmen aus kleineren Studien mit niedriger Evidenzklasse, weshalb eine konsensbasierte S2k-Leitlinie erforderlich ist.

Definition und Klassifikation

Begriffsdefinition

Ein Status epilepticus (SE) ist ein prolongierter epileptischer Anfall bzw. durch rezidivierende, d.h. mindestens 2 epileptische Anfälle ohne zwischenzeitliche Wiedererlangung des vorbestehenden neurologischen Befundes in einem umschriebenen Zeitraum gekennzeichnet. Dies gilt für alle semiologischen Formen des SE. Es gibt operationale und konzeptionelle Definitionen, wie lange ein epileptischer Anfall dauern muss, um einem SE zu entsprechen. In epidemiologischen Studien wird in der Regel eine Mindestdauer von 30 Minuten gefordert, um eine hohe diagnostische Sicherheit zu erzielen. Im klinischen Alltag ist jedoch eine operationale Definition sinnvoller, nach der ein epileptischer Anfall bereits nach 5 Minuten Dauer einen SE definiert. Da eine spontane Terminierung eines epileptischen Anfalls nach dieser Dauer zunehmend unwahrscheinlich wird, sollte eine pharmakologische Intervention spätestens 5 Minuten nach Beginn des SE erfolgen.

Das hat für Laienhelfer zur Konsequenz, dass sie, wenn der Anfall nicht nach 5 Minuten aufhört oder ungewöhnlich lange anhält oder sich häufig wiederholt, den Notarzt verständigen sollten und, insbesondere bei Vorliegen eines Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle, ein Notfallmedikament entsprechend dieser Leitlinien verabreichen sollten (► [siehe dort](#)), sofern sie in der Applikation und Dosierung bei dem betroffenen Patienten erfahren sind und über das entsprechende Notfallmedikament verfügen, dieses Vorgehen vorab mit dem betreuenden Arzt für Neurologie besprochen wurde und, sofern möglich, das Einverständnis des Betroffenen vorliegt.

Es werden 3 Stadien eines SE unterschieden: initialer, etablierter und refraktärer SE (Einzelheiten s.u.). Diese Stadien eines SE sind eng mit den 3 im Folgenden genannten Behandlungsstufen korreliert.

Klassifikation

Jegliche Form fokaler und generalisierter Anfälle kann auch als Status epilepticus auftreten und die Evolution eines SE kann mehrere Anfallsformen beinhalten und damit hoch komplex sein. Der letzte Vorschlag der ILAE Core Group on Classification (Engel 2006) ist derzeit in Überarbeitung. In dieser Leitlinie wird die traditionelle und in der klinischen Anwendung häufig genutzte Einteilung verwendet. Im Folgenden werden 3 häufige SE-Formen behandelt:

1. Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (SGTKA)

1.a Konvulsiver SGTKA

Es werden 3 Stadien unterschieden:

1. Die Initialphase eines SE (die ersten 10 Minuten): Es besteht noch eine relevante Wahrscheinlichkeit des spontanen Sistierens. Vorausgehen kann eine Phase mit für einen gegebenen Patienten ungewöhnlich häufigen Anfällen, die auch als drohender SE (engl. impending SE) bezeichnet wird.
2. Ein etablierter SGTKA von mehr als 10 Minuten, meist bis 30, maximal 60 Minuten Dauer, der nicht auf die Initialtherapie mit Benzodiazepinen angesprochen hat.
3. Ein refraktärer SGTKA, der nicht auf adäquat dosierte Initial- und Sekundärtherapie mit einer zweiten Substanz (Phenytoin, Valproat, Levetiracetam oder Phenobarbital) angesprochen hat und beim SGTKA in der Regel eine Dauer von mehr als 30–60 Minuten aufweist (Kurthen u. Schneider 2011).

Der SGTKA ist ein allein klinisch zu diagnostizierender, lebensbedrohlicher neurologischer Notfall und verlangt ein dementsprechend aggressives Management (siehe Abschnitt „Therapie“) mit geeigneter Intensivüberwachung sowie Intubations- und Beatmungsmöglichkeit. SGTKA sollten auf einer – möglichst neurologischen – Intensivtherapiestation (mit EEG-Überwachung, neuroradiologischer Bildgebung, Expertise in der Behandlung epileptischer Status) behandelt werden.

1.b „Subtle“ Status als Sonderform des Stadiums 3 des SGTKA

Unter einem subtle SE versteht man eine klinisch unterscheidbare Sonderform des SGTKA mit einer üblicherweise längeren Dauer sowie elektromechanischer Entkopplung. Das heißt, bei sehr aktivem EEG mit kontinuierlich nachweisbarer epilepsietypischer Aktivität (generalisiertes Anfallsmuster oder epilepsietypische Einzelpotenziale) besteht gleichzeitig eine fehlende oder nur geringe motorische Aktivität (z.B. sehr leichte [„subtle“] Myokloni periorbital

oder im Bereich der distalen Extremitäten). Diese Sonderform des SGTKA ist in der Regel refraktär gegenüber Antikonvulsiva und mit einer ungünstigen Prognose behaftet (Treimann et al. 1998). Differenzialdiagnostisch muss diese Form eines SGTKA von posthypoxischen, septischen und metabolischen Enzephalopathien abgegrenzt werden (s.u.).

Die Diagnosestellung und Therapie des „subtle status epilepticus“ sind unter EEG-Monitoring vorzunehmen. Aufgrund der Vergesellschaftung mit Bewusstseinsstörung und/oder akuter symptomatischer Ätiologie befinden sich diese Patienten meist ohnehin auf einer Intensivtherapiestation.

Für alle SE-Formen gilt, dass im Falle einer symptomatischen Verursachung (besonders häufig beim SGTKA und beim „subtle status epilepticus“) unverzüglich auch die akute fachspezifische Erstbehandlung der Grunderkrankung einzusetzen hat.

2. Fokaler konvulsiver und nonkonvulsiver Status epilepticus (einfach- und komplex-fokaler SE)

Ein fokaler konvulsiver oder nonkonvulsiver SE ist ein andauernder fokaler Anfall mit oder ohne Bewusstseinsstörung und mit bzw. ohne fokale motorische Symptome. Vor allem beim nonkonvulsiven Erscheinungsbild geht er klinisch oft mit fluktuierender psychomotorischer Verlangsamung, Desorientiertheit, anderen kognitiven Defiziten und motorischen Automatismen einher („dyskognitiver“ Status epilepticus). Nonkonvulsive fokale SE können auch als einfach-fokale Status ohne Bewusstseinsstörung in Erscheinung treten, z.B. mit isolierten sensorischen (Aura continua), dysphasischen oder autonomen Phänomenen.

3. Absence-Status (nonkonvulsiver generalisierter SE)

Der Absence-Status ist ein SE mit Bewusstseinsstörung und fakultativ subtilen motorischen Phänomenen bei typischerweise generalisierter bilateraler, im Verlauf irregulärer Spike-Wave-Aktivität im EEG. Eine Abgrenzung gegenüber dem nonkonvulsiven fokalen SE mit Bewusstseinsstörung ist in der Regel nur mittels EEG möglich.

Absence-Status sind primär nicht lebensbedrohlich. Die Unterbrechung des Status erfolgt hier mit den Zielen der Wiederherstellung der Handlungskontrolle und des Vermeidens von akuten (z.B. Verletzungen durch unwillkürliche Bewegungen) Folgeschäden. Die sichere Diagnose und Therapiekontrolle sind nur durch ein EEG möglich. Hierzu sind nach individueller Abwägung des Schweregrades zeitliche Verzögerungen des Behandlungsbeginns in Kauf zu nehmen. Trotz fehlender EEG-Diagnostik muss bei dringendem klinischem Verdacht zügig die medikamentöse Behandlung eingeleitet werden. Auch wenn klinisch unklar ist, ob es sich um einen Absence-Status oder Status epilepticus komplex-fokaler Anfälle handelt, muss mit Medikamenten, die auch bei einem Absence-Status wirksam sind (sogenannten „Breitspektrum“ Antikonvulsiva), behandelt werden.

Abgrenzung von Differenzialdiagnosen

Nicht epileptische Status

Nicht epileptische Anfälle unterscheiden sich von epileptischen Anfällen neben ihrer Semiologie vor allem durch das fehlende oder paradoxe Ansprechen gegenüber Benzodiazepinen und anderen Antikonvulsiva sowie häufig durch eine längere Dauer. Daher steigt mit der Dauer eines Anfalls die Wahrscheinlichkeit, dass dieser nicht epileptischer Genese ist, sodass nicht epileptische Anfälle eine wichtige Differenzialdiagnose des SE darstellen, an die stets zu denken ist, um iatrogene Schäden, z.B. als Folge einer aggressiven Pharmakotherapie, zu vermeiden.

Hypoxische, metabolische, septische Enzephalopathien (z.B. mit rhythmischen EEG-Mustern)

Von einem SE abzugrenzen sind enzephalopathische Krankheitsbilder, die metabolischer, septischer oder hypoxischer Genese sein können (Bauer u. Trinka 2010). Am häufigsten sind posthypoxische Enzephalopathien, die klinisch in der Regel durch Koma und häufig durch Stimulus-sensitive periorale und Extremitäten-Myoklonien (induziert z. B. durch Absaugen aus dem Tubus oder Waschen und Lagerung durch das Pflegepersonal, Berühren durch Angehörige etc.) gekennzeichnet sind (Janzen et al. 1985, Haupt et al. 2000, Müllges u. Stoll 2002). Im EEG finden sich häufig generalisierte rhythmische und periodische Entladungen mit spitzer Morphologie und einer Frequenz von 1–2/s, ohne dass sich eine Hintergrundaktivität abgrenzen lässt. Diese elektroklinischen Veränderungen unterscheiden sich bezüglich Ätiologie, Pathophysiologie, Ansprechen auf die antikonvulsive Therapie und Prognose von einem SE. Sehr selten lassen sich während solcher EEG-Muster rhythmische regionale oder generalisierte Entladungssequenzen mit einer eindeutigen Frequenzzunahme und -abnahme erkennen (Hirsch et al. 2005, Treiman u. Walker 2006). Bei diesen EEG-Mustern ist ein nonkonvulsiver SE nicht auszuschließen. Aufgrund der Seltenheit dieser Konstellation wird darauf im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Es ist hervorzuheben, dass die oben beschriebenen posthypoxischen Frühmyoklonien zur Entlastung des Pflegepersonals und der Angehörigen pharmakologisch durch Substanzen wie Levetiracetam, Piracetam, Clonazepam oder Valproat behandelt werden können. Der Einsatz von Anästhetika wie Propofol und Thiopental ist seltenen Situationen vorbehalten, in denen die Stimulus-sensitiven Myoklonien eine adäquate mechanische Beatmung des Patienten beeinträchtigen. Teilweise ist hier zusätzlich eine Muskelrelaxation erforderlich. Die

Prognose von Patienten mit posthypoxischen Myoklonien ist meist, aber nicht immer sehr ungünstig. Überlebende Patienten entwickeln häufig in den folgenden Wochen ein Lance-Adams-Syndrom mit bewegungsinduzierten Spätmyoklonien (Lance u. Adams 1963).

Diagnostik

Die Akutdiagnose eines Status epilepticus erfolgt durch Verhaltensbeobachtung der typischen klinischen Symptome bzw. die klinische Untersuchung. Wichtig ist die Bestimmung des Grades der initialen Bewusstseinsstörung, weil diese (zusammen mit Alter, Anfallstyp und dem Vorbestehen einer Epilepsie) signifikant mit dem Verlauf korreliert (Rossetti et al. 2008). Das weitere Vorgehen hängt davon ab, ob eine Epilepsie bekannt ist oder nicht:

- bei vordiagnostizierter Epilepsie: unmittelbare Therapieeinleitung mit Legen eines i.v. Zugangs und einer (möglichst vor Medikamentengabe durchzuführenden) Blutentnahme, u.a. zur Serumspiegelbestimmung der Antikonvulsiva. Die weitere Diagnostik ist kontextabhängig.
- bei Erstmanifestation bzw. nicht bekannter Epilepsie:
 - Mit Therapieeinleitung erfolgt eine Blutentnahme zur Routine-Labordiagnostik (sofortiger Glukose-Schnelltest, Blutbild, Differenzialblutbild, Bestimmung von BSG, CRP, Elektrolyten, Leberenzymen, CK; nachfolgend routinemäßige Bestimmung von Lipase, Schilddrüsenhormonen, Kreatinin, fakultativ Vitamin B₁, B₆, B₁₂, Folsäure, NH₃, Harnstoff, Blutgasen; Toxikologie-Screening inkl. Drogen-, Psychopharmaka- und Ethanol-Bestimmung
 - Nach Therapieeinleitung muss sobald wie möglich eine neurologisch-epileptologische und internistische Fremdanamnese erhoben werden.
 - Unverzüglich ist ein cCT bzw. so bald wie möglich eine cMRT zum Ausschluss akuter symptomatischer Ursachen durchzuführen.
 - Ein EEG ist insbesondere bei Therapieversagen zur Differenzialdiagnose (z.B. Ausschluss eines nicht epileptischen Status) und als Monitoring zur Therapiekontrolle, z.B. zum Ausschluss oder Nachweis eines sich entwickelnden „subtle status epilepticus“ oder eines persistierenden nonkonvulsiven SE erforderlich.
 - Die weitere neurologische (z. B. Lumbalpunktion; cave: erst nach Ausschluss eines erhöhten intrakraniellen Drucks) und internistische Diagnostik erfolgt in Abhängigkeit von Verlauf und differenzialdiagnostischen Erfordernissen.

Therapie

Allgemeine Empfehlungen zur Therapie in der Prähospital- und Intrahospitalphase

Prähospitalphase: Neben der Differenzialdiagnose (s.o.) ist schon in der Prähospitalphase nach dem ersten Anfall das Risiko weiterer Anfälle abzuschätzen (Aldredge et al. 2001). Bei Patienten mit einem SE in der Vorgeschichte, mit Hirntumoren, mit schwerer zerebraler Vorschädigung, erkennbar schwerer akuter Erkrankung oder anderen Risikofaktoren kann die präventive Gabe eines Benzodiazepins in Betracht kommen. Dies gilt umso mehr, wenn ein drohender SE vorliegt, d. h. ungewöhnlich häufige oder lange Anfälle aufgetreten sind.

Bei gesichertem SE wird entweder durch Laien (rektal, bukkal oder intranasal) oder den Rettungssanitäter (intravenös) als Ersttherapie in der Regel ein Benzodiazepin verabreicht. Laienhelfer sollten bei Verdacht auf Vorliegen eines Status epilepticus – entsprechend der Begriffsdefinition (► [siehe dort](#)) – immer den Notarzt verständigen, und zwar unabhängig davon, ob sie ein Notfallmedikament verabreichen oder nicht.

Durch den Notarzt muss eine i.v. Erstbehandlung erfolgen und eine rasche Zuweisung des Patienten in eine präferenziell neurologische Klinik veranlasst werden, die erforderlichenfalls eine Eskalationstherapie sicherstellen kann. Die beste Evidenz liegt für die intravenöse Gabe von Lorazepam vor, das in Metaanalysen der Gabe von Diazepam überlegen war (Prasad et al. 2005). Prospektive, randomisierte, ausreichend große Vergleichsstudien mit anderen Benzodiazepinen (insbesondere mit Midazolam und Clonazepam) liegen nicht vor. Daher wird die intravenöse Gabe von Lorazepam empfohlen.

Stationäre Therapie: Weil stets eine Intubationsbereitschaft gesichert sein muss, muss im Krankenhaus eine Intensivüberwachung erfolgen, falls möglich auf einer neurologischen Intensivüberwachungs- oder Intensivtherapiestation.

Die Gefahren einer systemischen Azidose infolge wiederholter motorischer Entäußerungen mit dem Risiko einer Rhabdomyolyse mit sekundärem Nierenversagen sind durch häufige Blutgaskontrollen zu erkennen und zu behandeln.

Allgemeine Maßnahmen mit den folgenden Zielen sind zu ergreifen:

- Schutz vor Selbstgefährdung und Freihalten der Atemwege (wenn möglich sofortige Entfernung von Zahnersatz, Vermeidung der Applikation jeglicher Gegenstände im Mundraum)
- Überwachung von Sauerstoffsättigung, Herzaktion und Atmung

Nach Ankunft des Notarztes oder Rettungssanitäters:

- Legen mindestens eines stabilen, anfallsungefährdeten (d.h. außerhalb der Ellenbeuge lokalisierten) i.v. Zugangs, Gabe von 0,9%iger NaCl-Lösung, Pulsoxymetrie, Blutdruck-Überwachung
- Gabe von Thiamin 100 mg i.v. bei Verdacht auf ethanolassozierten SGTKA
- Gabe von Glukose 40 % 60 ml i.v. bei Verdacht auf oder nachgewiesener Hypoglykämie
- O₂-Insufflation (via Maske, ggf. Intubation und Beatmung) und symptomatische Temperatursenkung bei Körpertemperatur über 37,5° C

Antikonvulsive medikamentöse Therapie

Status generalisierter tonisch-klonischer Anfälle (SGTKA)

Prähospitalphase

Die Notwendigkeit einer möglichst frühen Therapie des SE wird durch tierexperimentelle (Kapur und Macdonald 1997) und klinische Daten (Lowenstein u. Aldridge 1993, Aldredge et al. 2001) untermauert, die zeigen, dass ein progredienter Rückgang der GABAergen Inhibition das Ansprechen auf die meisten Antikonvulsiva zunehmend unwahrscheinlich macht.

Lorazepam i.v. ist die aktuell empfohlene, evidenzbasierte Initialtherapie durch Rettungsassistenten (2–4 mg) (Aldredge et al. 2001, Prasad et al. 2005) oder Notärzte (0,05 mg/kg, ggf. nach 5 Minuten einmal wiederholen). Clonazepam weist mit einer lang anhaltenden Wirksamkeit ähnliche pharmakokinetische Eigenschaften wie Lorazepam auf (Crevoisier et al. 2003) und wird als langsamer Bolus (0,015 mg/kg, ggf. einmal wiederholen) intravenös verabreicht.

Bezüglich der Initialtherapie durch Laien und Pflegepersonal liegen insbesondere für das Kindes- und Jugendalter mehrere Studien vor, die für eine Gleichwertigkeit oder Überlegenheit der intranasalen oder bukkalen Applikation von Midazolam (0,2 mg/kg) oder Lorazepam (0,05 mg/kg bis maximal 4 mg) im Vergleich mit der i.v. oder rektalen Gabe sprechen (Crawford 1987, Scott et al. 1999, Lahat et al. 2000, Fişgin et al. 2002, Mahmoudian u. Zadeh 2004, McIntyre et al. 2005, Appleton et al. 2008, Ashrafi et al. 2010, de Haan 2010, McMullan et al. 2010, Arya et al. 2011). Es liegen allerdings nur wenige Daten zu Erwachsenen vor (Nakken u. Lossius 2011). Die Frage der Übertragbarkeit der Daten von Kindern und Jugendlichen auf Erwachsene ist nicht abschließend geklärt. Zur i.m. Gabe von Midazolam im Vergleich zu i.v. Lorazepam werden in Kürze Daten der Evidenzklasse 1 vorliegen (RAMPART-Trial). Empfohlen wird daher zur Initialtherapie durch Laienhelfer die intranasale oder bukkale Gabe von Midazolam (5–10 mg, ggf. wiederholen, max. ca. 20 mg) oder die rektale Applikation von Diazepam (10–20 mg rektal, ggf. wiederholen, max. ca. 30 mg). Alternativ ist die Gabe von Lorazepam 2–4 mg möglich (ggf. wiederholen, max. ca. 4 mg).

Stationäre Therapie (der 3 Stadien des SGTKA)

Initialer SGTKA: In der Initialphase eines SGTKA sollten auch bei stationärer medikamentöser Ersttherapie Benzodiazepine gegeben werden. Als Medikament der ersten Wahl wird die Gabe von Lorazepam 0,05 mg/kg i.v. mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 2 mg/min empfohlen. Die Gabe kann bei Persistenz des SE ggf. nach 5 Minuten wiederholt werden, um dann die Maximaldosis von ca. 0,1 mg/kg zu erreichen.

Alternativ kommen bei Nicht-Verfügbarkeit auch

- Diazepam 0,15 mg/kg i.v. (5 mg/min, ggf. nach 5 Minuten wiederholen, max. ca. 30 mg) oder
- Clonazepam 0,015 mg/kg i.v. (0,5 mg/min, ggf. nach 5 Minuten wiederholen, max. ca. 3 mg)

infrage. Hierbei hängt der Einsatz der gewählten Substanz neben der Evidenzlage vor allem von der persönlichen Erfahrung des Anwenders und der Verfügbarkeit (z.B. auf dem NAW) ab. Lorazepam muss laut Fachinformation bis zur Verwendung gekühlt aufbewahrt und zur Injektion verdünnt werden. Studien zeigen aber, dass es bei bis zu 30° C bis zu 60 Tage ohne wesentlichen Wirkverlust auch ungekühlt haltbar ist (Gottwald et al. 1999). Wenn der Notarztwagen nicht mit Kühlschränken ausgestattet sein sollte, ist daher der regelmäßige Austausch von Lorazepam-Ampullen (z.B. alle 2 Monate) ein praktikabler Weg.

Bei initialer Nicht-Verfügbarkeit eines i.v. Zugangs oder bei Erstbehandlung durch Laien oder Pflegepersonen wird empfohlen, entweder Midazolam 5–10 mg intranasal oder bukkal (ggf. wiederholen, max. ca. 20 mg) oder Diazepam 10–20 mg rektal (ggf. wiederholen, max. ca. 30 mg) zu applizieren. Bei Kindern und Jugendlichen liegen auch Daten vor, die für eine Gleichwertigkeit von Lorazepam intranasal oder bukkal mit der i.v. Gabe sprechen.

Bei einem drohenden SE, insbesondere generalisierter tonisch-klonischer Anfälle, kann analog verfahren werden, um die Entwicklung eines initialen oder etablierten SE zu verhindern.

Etablierter SGTKA: Bei SGTKA soll nach Eintreffen im Krankenhaus die Versorgung mit einem zentralen Gefäßverweilkatheter, z.B. via V. femoralis in die V. cava inferior, erfolgen. Ein zentralvenöser Zugang durch die V.

subclavia oder V. jugularis interna ist initial möglichst zu vermeiden, weil bei einer Fehlpunktion im Rahmen der konvulsiven Bewegungsunruhe ein iatrogener Pneumothorax entstehen kann, der die Akutbehandlung wesentlich erschwert. Peripher venöse Kanülen sollen nicht in Gelenklokalisation (z.B. Ellenbeuge) gelegt werden, weil bei weiteren Konvulsionen die Gefahr der Dislokation mit Extravasat der zum Teil gewebetoxischen Antikonvulsiva besteht. Das Legen eines Gefäßverweilkatheters sollte die Versorgung des Patienten mit Antikonvulsiva nicht verzögern.

Bei Unwirksamkeit des initial gegebenen Benzodiazepins und fakultativ auch im Falle des kurzfristigen Sistierens des Status epilepticus folgt die Stufe 2 der medikamentösen Therapie:

- über einen separaten i.v. Zugang Phenytoin-Infusionskonzentrat 20 mg/kg i.v. (max. 50 mg/min, maximal 30 mg/kg). Für die Weiterbehandlung sollte ein Phenytoinspiegel von 20-25 µg/ml angestrebt werden.

► Cave

Die akute hochdosierte i.v. Phenytoingabe sollte immer unter Intensivüberwachung mit Monitoring von Blutdruck und EKG erfolgen. Keine Phenytoingabe über Magensonde (mangelnde Resorption) oder intramuskulär (gewebetoxisch!). Der Sicherheit (Stabilität) des i.v. Zugangs kommt bei Phenytoin wie auch bei Thiopental wegen der Gefahr von Gewebenekrosen bei Extravasation besondere Bedeutung zu.

- Alternativ oder bei Kontraindikation gegenüber Phenytoin oder bei Unwirksamkeit frühzeitig verabreichten Phenytoins stehen i.v. Valproat, Levetiracetam oder Phenobarbital zu Verfügung:
 - Valproat 20–30 mg/kg, max. 10 mg/kg/min, ggf. nach 10 Minuten wiederholen, dann max. 10 mg/kg (Kontraindikation: bekannte Mitochondropathie). Für die Weiterbehandlung sollte ein Valproatspiegel von 100–120 µg/ml angestrebt werden.
 - oder
 - Levetiracetam 30–60 mg/kg i.v., max. 500 mg/min, ggf. nach 10 Minuten wiederholen. Bezüglich der Weiterbehandlung ist derzeit unklar, welcher Spiegel anzustreben ist.
 - oder
 - Phenobarbital 20 mg/kg i.v. (max. 100 mg/min, höhere Gesamtdosen sind unter Intensivmonitoring, nach Intubation und unter Beatmungsbereitschaft möglich. Cave Interaktionsrisiken und mögliche Intoxikation bei zusätzlicher Verwendung von Valproat). Für die Weiterbehandlung sollten Spiegel von 30–50 µg/ml angestrebt werden.
- Als Therapie der weiteren Wahl kommt die i.v. Gabe von Lacosamid in Betracht. Es liegen bisher Berichte zu etwa 150 Anwendungen beim Status epilepticus vor, meist als drittes oder weiteres Medikament. Die bisher am häufigsten verwendete Dosierung war 5 mg/kg über ≥ 15 Minuten appliziert (Höfler et al. 2011, Kellinghaus et al. 2011, Trinka 2011). Lacosamid ist (wie Levetiracetam) nicht zur Therapie des SE zugelassen. Es finden sich, wie für einige der anderen Optionen auch, bisher keine prospektiven Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit beim SE. Wegen der möglichen Verlängerung der PQ-Zeit stellt ein AV-Block 2. oder 3. Grades eine Kontraindikation dar. Bei herzkranken Patienten soll der Einsatz nur mit Vorsicht erfolgen.

Spätestens, wenn nach adäquat dosiertem Benzodiazepin und der Gabe einer der hier genannten Substanzen der SGTKA nicht durchbrochen ist, muss in der Regel eine Weiterbehandlung auf der Intensivtherapiestation erfolgen.

Refraktärer SGTKA einschließlich „s ubtle“ status: Beim refraktären Status epilepticus (RSE) – das gilt sowohl für die „offene“ als auch für die „subtle“ klinische Präsentationsform – sollten rasch anästhetische Antikonvulsiva eingesetzt werden. Die Rationale hinter diesem aggressiven Vorgehen besteht darin, sowohl akute systemische als auch chronische neuronale Schädigungen zu verhindern. Akute systemische Komplikationen wie ein Lungenödem oder – potenziell lebensgefährdende – Herzrhythmusstörungen können sehr früh (innerhalb der ersten 30 Minuten) im Verlauf des generalisierten konvulsiven SE auftreten (Walton 1993). Tierexperimentell ist gezeigt worden, dass eine anhaltende epileptische Aktivität zu irreversiblen Hirnschädigungen führen kann (Meldrum u. Brierley 1973). Es ist nicht geklärt, ob diese Befunde auf den Menschen übertragen werden können. Dennoch basiert die Entscheidung zu einer raschen und aggressiven Behandlung mit dem Einsatz von Anästhetika auf den hier genannten Erkenntnissen.

Das Evidenz-Niveau für die Behandlung des RSE mit Anästhetika ist niedrig. In einem systematischen Review ließen sich auf der Basis von retrospektiven Studien keine Unterschiede zwischen Barbituraten, Midazolam und Propofol finden (Claassen et al. 2002). Die bisher einzige prospektive randomisierte Studie untersuchte in einem einfachblinden, multizentrischen Design die Wirksamkeit von Barbituraten (22 % Erfolg) und Propofol (43 %, Unterschied nicht signifikant) bei Patienten mit einem auf Benzodiazepine und ein weiteres Antikonvulsivum refraktären SE (Rossetti et al. 2011). Nach 3 Jahren konnten nur 24 der notwendigen 150 Patienten rekrutiert werden, was die Schwierigkeiten bei der Durchführung einer klinischen Studie auf diesem Gebiet veranschaulicht. Während in dieser Studie bei keinem Patienten ein Propofol-Infusions-Syndrom (PRIS: Herzinsuffizienz, schwere metabolische Azidose, Rhabdomyolyse und Nierenversagen bei einer Behandlung von mehr als 48 Stunden mit mehr als 5 mg/kg/h; Vasile et al. 2003) auftrat, wurde dieses in einer retrospektiven Studie bei 14 von 31 mit Propofol behandelten Patienten mit RSE, von denen drei verstarben, gesehen (Iyer et al. 2009). Bisher lassen die vorliegenden Daten keine Empfehlung hinsichtlich der Präferenz von Thiopental, Midazolam oder Propofol zu.

Folgende Therapieschemata werden nach Versagen der beiden initialen Antikonvulsiva innerhalb von 1–2 Stunden empfohlen (Kurthen u. Schneider 2011):

- Thiopental 5 mg/kg als Bolus, Erhaltungsdosis EEG-gesteuert (Ziel: Burst-Suppression-Muster, ca. 3–7 mg/kg/h) für 24 Stunden (Parviainen et al. 2002). Wegen der negativen Inotropie von Thiopental ist häufig die zeitgleiche Gabe positiv inotroper Substanzen (z. B. Arterenol-Perfusor) erforderlich.
oder
- Midazolam 0,2 mg/kg i.v. als Bolus, Erhaltungsdosis EEG-gesteuert (Ziel: Anfallskontrolle, ca. 0,1–0,5 mg/kg/h) für 24 Stunden (Ulvi et al. 2002).
oder
- Propofol 2 mg/kg i.v. als Bolus, Erhaltungsdosis EEG-gesteuert (Burst-Suppression-Muster, ca. 4–10 mg/kg/h) für 24 Stunden (Parviainen et al. 2006). Cave Propofol-Infusions-Syndrom (s.o.).

Bei 20–50 % der Patienten mit RSE kann selbst der Einsatz von Anästhetika den Status epilepticus nicht dauerhaft beenden (Claassen et al. 2002, Holtkamp et al. 2005). Weil auch beim prolongierten RSE eine relevante Anzahl von Patienten in einem zufriedenstellenden klinisch-neurologischen Zustand überlebt (Cooper et al. 2009, Drislane et al. 2009), sollten diese Patienten zunächst konsequent antiepileptisch und intensivmedizinisch weiterbehandelt werden.

Hinsichtlich des weiteren therapeutischen Vorgehens liegen jedoch in der Regel lediglich Fallberichte oder kleine Fallserien vor. Folgende Wege können (inhaltlich ohne Abstufung) verfolgt werden (Review: Shorvon u. Ferlisi 2011):

- Ketamin: Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass der NMDA-Antagonist gerade in der Spätphase des SE unter einer Zunahme von postsynaptischen NMDA-Rezeptoren ein ausgeprägtes antikonvulsives Potenzial aufweist (Borris et al. 2000). Klinische Daten haben bisher lediglich in Einzelfällen einen relevanten antikonvulsiven Effekt zeigen können und die Erfahrungen hinsichtlich der wirksamen Dosis sind unterschiedlich. In einer Serie mit 7 Patienten konnten die Anfälle mit einer Infusionsdosis von 0,3–5,8 mg/kg/h nach einigen Tagen kontrolliert werden (Bleck et al. 2002).
- Inhalationsanästhetika: In einer Studie konnte mit den Substanzen Isofluran und Desfluran in endtidalen Konzentrationen zwischen 1,2 und 5 % ein auf intravenöse Anästhetika refraktärer SE innerhalb von Minuten beendet werden (Mirsattari et al. 2004). Jenseits dieser Daten sind die klinischen Erfahrungen gering. Weitere Studien sind hier notwendig und sinnvoll, weil Isofluran durch das Anaconda-System inzwischen unkompliziert auf einer Intensivtherapiestation zu verabreichen ist.
- Lidocain: Es liegen wenige klinische Berichte beim RSE bei Erwachsenen vor (De Giorgio et al. 1992). Als Dosis wurde ein Bolus mit 1–2 mg/kg gegeben, die Infusionsrate lag bei 1–4 mg/kg/h.
- Magnesiumsulfat i.v.: Weil die gegenüber Phenytoin und Diazepam überlegene Wirksamkeit von Magnesiumsulfat für eklamptische Anfälle belegt ist (Anonym 1995), bietet sich diese Therapie auch für eklamptische SE an. Kürzlich wurden positive Effekte auch bei Patienten mit POLG1-Mutationen und refraktärem SE berichtet (Visser et al. 2011). Weil diese Therapie als gut tolerabel gilt, erscheint ein Einsatz besonders in diesen beiden Indikationen und möglicherweise darüber hinaus gerechtfertigt (Shorvon u. Ferlisi 2011).
- Hirnstimulation: Es liegen einzelne Berichte über einen potenziell positiven antikonvulsiven Effekt von Vagus-Nerv-Stimulation, tiefer Hirnstimulation und elektrokonvulsiver Therapie vor, größere und systematische Untersuchungen stehen aus (Walker 2011).
- Hypothermie: Tierexperimentelle Untersuchungen haben einen antikonvulsiven Effekt beim SE gezeigt. In einem klinischen Bericht war die Hypothermie gemeinsam mit der Gabe von Barbituraten bei 3 Kindern mit RSE erfolgreich, jedoch ließ sich der individuelle Beitrag der Kühlung rein methodisch nicht herausarbeiten.
- Epilepsiechirurgie: Bei Nachweis einer umschriebenen Läsion als Ursache eines RSE kann deren Resektion ggf. in Kombination mit multiplen subpialen Transsektionen erfolgreich sein (Costello et al. 2006).

Fokaler konvulsiver und nonkonvulsiver Status epilepticus (einfach- und komplex-fokaler SE)

Weil es keine spezifischen randomisierten, placebokontrollierten Studien zur Initialbehandlung des einfach- und komplex-fokalen Status epilepticus gibt, sollte diese analog der des SGTKA erfolgen (s. ► [siehe dort](#)). Hält der fokale SE nach Gabe von Lorazepam, gefolgt von Phenytoin, Valproat, Phenobarbital oder Levetiracetam an, besteht nicht der gleiche hohe zeitliche Druck wie beim SGTKA, eine aggressive antikonvulsive Therapie zu initiieren. Zum einen ist der fokale SE nicht regelhaft mit akuten systemischen Komplikationen assoziiert, zum anderen gibt es keine hinreichenden klinischen Daten, die chronische neuronale Konsequenzen belegen. Vor diesem Hintergrund sollten Anästhetika nur sehr zurückhaltend und im Einzelfall eingesetzt werden, weil die iatrogenen Schädigungen durch die Medikation (Ventilator-assoziierte Pneumonie, Immunsuppression, catecholaminpflichtige arterielle Hypotonie, Gastroparese etc.) sehr wahrscheinlich die der anhaltenden epileptischen Aktivität überwiegen. Es können daher sukzessive die o.g. Substanzen in intravenöser Applikationsform eingesetzt werden.

Folgende Dosierungsschemata werden empfohlen:

- Phenytoin: 20 mg/kg, Infusion mit 50 mg/min, in der Erhaltungstherapie sollten Spiegel von 20 bis maximal 25 µg/ml angestrebt werden.
- Valproat: 20–30 mg/kg Bolus über 5 Minuten, in der Erhaltungstherapie sollten Spiegel von 100–120 µg/ml

angestrebt werden.

- Phenobarbital: 20 mg/kg, Infusion mit 100 mg/min, in der Erhaltungstherapie sollten Spiegel von 30–40 µg/ml angestrebt werden.
- Levetiracetam: 30–60 mg/kg, Infusion mit max. 500 mg/min.

Als Medikamente der weiteren Wahl sind Lacosamid i.v. und Topiramate p.o. zu nennen. Wenn im Einzelfall Anästhetika zum Einsatz kommen sollten, gelten die Therapieschemata wie beim SGTKA (s. ► [siehe dort](#)).

Absence-Status

Ein Absence-Status (AS) ist in der Regel als gutartig einzustufen und ruft keine strukturellen oder funktionellen Hirnschäden hervor (Shorvon u. Walker 2005). Daher ist eine iatrogene Schädigung durch Übertherapie zu meiden. Dennoch bedarf ein Patient im AS einer kontinuierlichen Überwachung, vor allem um selbstschädigendes Verhalten zu vermeiden und den Therapieeffekt zu monitoren. Zur Diagnosesicherung, insbesondere zur Abgrenzung gegenüber nicht epileptischen dyskognitiven Zuständen und nonkonvulsiven Status fokaler Anfälle sowie zur Therapiekontrolle, ist in der Regel ein EEG erforderlich. Ein im höheren Erwachsenenalter erstmals auftretender „de novo“ AS ist regelhaft ausgelöst, entweder durch Gabe prokonvulsiver Substanzen (z.B. Antibiotika, Psychopharmaka), aber auch durch verschiedene Antikonvulsiva wie z.B. Phenytoin, Tiagabin (Knake et al. 1999) oder das Weglassen antikonvulsiv wirkender Medikamente (z.B. sonst regelmäßig eingenommener Schlafmittel oder Antikonvulsiva). Des Weiteren sind metabolische oder Elektrolytentgleisungen auszuschließen oder ggf. zu behandeln.

Auch beim Absence-Status stellt Lorazepam die Therapie der ersten Wahl dar. Es wird allerdings niedriger dosiert als beim SGTKA (1–2 mg bzw. 0,025 mg/kg), ggf. nach 5 Minuten einmalig wiederholen, max. 4 mg), um das Risiko einer iatrogenen Ateminsuffizienz möglichst gering zu halten. Eine ggf. notwendige höher dosierte Lorazepamgabe oder weitere antikonvulsive Therapie sollte unter Intensivüberwachung erfolgen. Valproat ist nur in Deutschland und trotz nur geringer Evidenz bei AS als Mittel der ersten Wahl zugelassen. Es wird empfohlen, Valproat – außer bei vorliegender Kontraindikation gegenüber Benzodiazepinen – erst als zweite Therapie zu geben (Rosenow u. Knake 2008). Phenytoin, Fosphenytoin und andere Antikonvulsiva mit bei idiopathisch generalisierter Epilepsie fehlender oder prokonvulsiver Wirkung sind beim AS kontraindiziert.

Weitere spezielle Therapieformen

Chirurgische Therapie: Der epilepsiechirurgische Eingriff aus einer Notfallindikation heraus kann in Fällen eines refraktären SGTKA oder auch eines refraktären fokalen Status als Ultima ratio bei eindeutig läsioneller Ursache erwogen werden. Bisher gibt es nur Einzelfallberichte und retrospektive Berichte kleiner Patientengruppen, häufig allerdings bei Kindern und Jugendlichen, meist auch nicht beim SGTKA, sondern bei fokalen SE (Ma et al. 2001, Duane et al. 2004, Costello et al. 2006, Vendrame u. Loddenkemper 2010).

Immunologische Therapieansätze: Steroide und andere immunmodulatorische Therapien wurden bei refraktärem SE erfolgreich eingesetzt. Dies geschah aus pathophysiologischen Überlegungen heraus (Vezzani et al. 2009) und unter der Annahme, dass einige „kryptogene“ SE durch einen okkulten immunologischen Prozess verursacht oder unterhalten werden könnten. Allerdings beschränkt sich die Datenlage auf den Einsatz von Kortikosteroiden, intravenösen Immunglobulinen oder Plasmapherese bei wenigen Patienten (Shorvon u. Ferlisi 2011). Daher lässt die Evidenzlage zum Einsatz dieser immunmodulatorischen Substanzen beim SE bislang keine klaren Empfehlungen zu.

Versorgungskoordination

Die notfallmedizinische ambulante Versorgung von Patienten vor allem mit SGTKA sollte analog der stationären Versorgung durchgeführt werden. Dabei ist sicherzustellen, dass die Therapie auch ambulant unverzüglich initiiert und ausreichend hoch dosiert wird.

Redaktionskomitee

Prof. Dr. Roland Besser (DGKN), Neurologische Klinik, HELIOS Klinikum Krefeld
Prof. Dr. Hajo M. Hamer (DfM), Neurologische Klinik mit Poliklinik, Epilepsiezentrum Erlangen
Prof. Dr. Martin Holtkamp (DgE), Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin, Berlin
PD Dr. Stefan Kluge (DfM), Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Prof. Dr. Susanne Knake (DgE), Klinik für Neurologie, Epilepsiezentrum Hessen, Philipps-Universität Marburg
Prof. Dr. Felix Rosenow (DGN), Klinik für Neurologie, Epilepsiezentrum Hessen, Philipps-Universität Marburg
PD Dr. Andrea Rossetti (SgE), Service de Neurologie, Universitätsklinikum Lausanne
Prof. Dr. Dietmar Schneider (DfM), Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Leipzig
Univ.-Prof. Dr. Eugen Trinka (ÖGN, ÖgE, ÖGN), Universitätsklinik für Neurologie, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg

Federführend: Prof. Dr. Felix Rosenow, Klinik für Neurologie, Epilepsiezentrum Hessen, Philipps-Universität Marburg und UKGM GmbH, Baldingerstraße 1, 35043 Marburg,
Tel. 06421/58-65348

E-Mail: rosenow@staff.uni-marburg.de

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S2k

Finanzierung

Alle Autoren der LL wurden nach Rücksprache mit dem Geschäftsführer der DGN darüber informiert, dass Reisekostenerstattungen ggf. zunächst bei der vertretenen Fachgesellschaft beantragt werden sollen und nur, wenn diese eine Übernahme ablehnt, bei der DGN. Für das initiale Treffen am 11.2.2011 in Berlin wurden de facto keine/folgende Reisekosten erstattet. Es wurde kostenfrei in den Räumen der Klinik für Neurologie der Charité – Universitätsmedizin getagt. Für das zweite Treffen am 22.6.2011 wurden die Mietkosten für einen Raum des Frankfurt Airport Conference Center sowie die Kosten für Imbiss und Kaffee von der DGN übernommen. Es wurden folgende Reisekosten erstattet: 700 Euro an Dr. A. Rossetti (DGN), 300 Euro an PD Dr. M. Holtkamp (DGfE). Honorare oder anderweitige Aufwandsentschädigungen wurden nicht gezahlt. Alle Autoren nahmen vergütungsfrei teil.

Literatur

- Alldredge BK, Gelb AM, Marshal Isaacs S et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345: 631–637
- Alvarez V, Januel JM, Burnand B et al. Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate and levetiracetam. *Epilepsia* 2011; 52: 1292–1296
- Anonym. Which anticonvulsant for women with eclampsia?. Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995; 345: 1455–1463
- Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD001905
- 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
- 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
- Bauer G, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia* 2010; 51: 177–190
- Bleck T, Quigg M, Nathan BR et al. Electroencephalographic effects of ketamine treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl. 1): S282
- Borris DJ, Bertram EH, Kapur J. Ketamine controls prolonged status epilepticus. *Epilepsy Res* 2000; 42: 117–122
- 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
- Cooper AD, Britton JW, Rabinstein AA. Functional and cognitive outcome in prolonged refractory status epilepticus. *Arch Neurol* 2009; 66: 1505–1509
- Costello DJ, Simon MV, Eskandar EN et al. Efficacy of surgical treatment of de novo, adult-onset, cryptogenic, refractory focal status epilepticus. *Arch Neurol* 2006; 63: 895–901
- Crawford TO, Mitchell WG, Snodgrass SR. Lorazepam in childhood status epilepticus and serial seizures: effectiveness and tachyphylaxis. *Neurology* 1987; 37: 190–195
- Crevoisier C, Delisle MC, Joseph I et al. Comparative single-dose pharmacokinetics of clonazepam following intravenous, intramuscular and oral administration to healthy volunteers. *Eur Neurol* 2003; 49: 173–177
- De Giorgio CM, Altman K, Hamilton-Byrd E et al. Lidocaine in refractory status epilepticus: confirmation of efficacy with continuous EEG monitoring. *Epilepsia* 1992; 33: 913–916
- de Haan GJ, van der Geest P, 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
- 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
- Duane DC, Ng YT, Rekate HL et al. Treatment of refractory status epilepticus with hemispherectomy. *Epilepsia* 2004; 45: 1001–1004
- Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006; 47: 1558–1568
- Fisgin T, Gurer Y, Tezic T et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002; 17: 123–126
- Gottwald MD, Akers LC, Liu PK et al. Prehospital stability of diazepam and lorazepam. *Am J Emerg Med* 1999; 17: 333–337
- Haupt WF, Firsching R, Hansen HC et al. Das akute postanoxische Koma: klinische, elektrophysiologische, biochemische und bildgebende Befunde. *Intensivmed* 2000; 37: 597–607
- Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22: 128–135
- Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J et al. Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters. *Epilepsia* 2011; 52: 148–152
- Holtkamp M, Othman J, Buchheim K et al. A “malignant” variant of status epilepticus. *Arch Neurol* 2005; 62: 1428–1431
- Iyer VN, Hoel R, Rabinstein AA. Propofol infusion syndrome in patients with refractory status epilepticus: an 11-year clinical experience. *Crit Care Med* 2009; 37: 3024–3030

- Janzen RWC, Rohr W, Zschocke S. Myoclonic syndromes after cerebral anoxia. *J Neurol* 1985; 232: 240
- Kapur J, Macdonald RL. Rapid seizure-induced reduction of benzodiazepine and Zn²⁺ sensitivity of hippocampal dentate granule cell GABAA receptors. *J Neurosci* 1997; 17: 7532–7540
- Kellinghaus C, Berning S, Immisch I et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011; 123: 137–141
- Knake S, Hamer HM, Schomburg U et al. Tiagabine-induced absence status in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure* 1999; 8: 314–317
- Knake S, Rosenow F, Vescovi M et al.; Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. *Epilepsia* 2001; 42: 714–718
- Kurthen M, Schneider D. Pharmakorefraktärer Status epilepticus. *Intensivmed up2date* 2011; 7: 133–143
- Lance JW, Adams RD. The syndrome of intention or action myoclonus as a sequel to hypoxic encephalopathy. *Brain* 1963; 86: 111–136
- Lahat E, Goldman M, Barr J et al. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *Br Med J* 2000; 321: 83–86
- Lowenstein DH, Aldredge BK. Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s. *Neurology* 1993; 43: 483–438
- Ma X, Liporace J, O' Connor MJ et al. Neurosurgical treatment of medically intractable status epilepticus. *Epilepsy Res* 2001; 46: 33–38
- Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 253–255
- McIntyre J, Robertson S, Norris E et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 205–210
- 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
- Meldrum BS, Brierley JB. Prolonged epileptic seizures in primates. Ischemic cell change and its relation to ictal physiological events. *Arch Neurol* 1973; 28: 10–17
- Mirsattari SM, Sharpe MD, Young GB. Treatment of refractory status epilepticus with inhalational anesthetic agents isoflurane and desflurane. *Arch Neurol* 2004; 61: 1254–1259
- Müllges W, Stoll G. Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie. *Akt Neurol* 2002; 29: 431–446
- Nakken KO, Lossius MI. Buccal midazolam or rectal diazepam for treatment of residential adult patients with serial seizures or status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 99–103
- Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R et al. High-dose thiopental in the treatment of refractory status epilepticus in intensive care unit. *Neurology* 2002; 59: 1249–1251
- Parviainen I, Uusaro A, Kalviainen R et al. Propofol in the treatment of refractory status epilepticus. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1075–1079
- Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4: CD 003723
- Rosenow F, Knake S. Recent and future advances in the treatment of status epilepticus. *Ther Adv Neurol Disord* 2008; 1: 33–42
- Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA et al. Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy. *J Neurol* 2008; 255: 1561–1561
- Rossetti AO, Milligan TA, Vulliémot S et al. A randomized trial for the treatment of refractory status epilepticus. *Neurocrit Care* 2011; 14: 4–10
- Scott RC, Besag FMC, Neville BGR. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 623–626
- 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
- Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl. 9): S73–S79
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 339: 792–798
- Treiman DM, Walker MC. Treatment of seizure emergencies: convulsive and non-convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res* 2006; 68 (Suppl. 1): S77–S82
- Trinka E. What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus? *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl. 8): S35–S38
- Ulvi H, Yoldas T, Mungen B et al. Continuous infusion of midazolam in the treatment of refractory generalized convulsive status epilepticus. *Neurol Sci* 2002; 23: 177–182
- 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
- Vendrame M, Loddenkemper T. Surgical treatment of refractory status epilepticus in children: candidate selection and outcome. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17: 182–189
- Vezzani A, Balosso S, Aronica E et al. Basic mechanisms of status epilepticus due to infection and inflammation. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl. 12): S56–S57
- Visser NA, Braun KP, Leijten FS et al. Magnesium treatment for patients with refractory status epilepticus due to POLG1-mutations. *J Neurol* 2011; 258: 218–222

- Walker MC. The potential of brain stimulation in status epilepticus. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl. 8): S61–S63
- Walton NY. Systemic effects of generalized convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl. 1): S54–S58

Aus: Hans-Christoph Diener, Christian Weimar (Hrsg.)

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

Herausgegeben von der Kommission "Leitlinien" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Thieme Verlag, Stuttgart, September 2012

© Deutsche Gesellschaft für Neurologie