

Status epilepticus

Wie man ihn diagnostiziert und therapiert

Ein epileptischer Anfall, der 30 Minuten oder länger andauert, wird allgemein als Status epilepticus bezeichnet. Aber bereits mehr als fünfminütige Anfälle oder zwei aufeinander folgende Krämpfe, zwischen denen das volle Bewusstsein nicht wiedererlangt wird, stellen einen akut behandlungsbedürftigen Zustand dar, der einer unverzüglichen Notfallbehandlung bedarf. Nur wenige kontrollierte Studien zum Status epilepticus existieren, weshalb es schwer fällt, ein bestimmtes Therapieregime als das beste anzusehen.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Wer ist betroffen?

Die Inzidenz eines Status epilepticus (SE) wird mit 10 bis 60 pro 100 000 Personenjahre angegeben, wobei die Häufigkeit in armen Bevölkerungsschichten höher ist. Bei mehr als der Hälfte der Betroffenen wurde zuvor Epilepsie nicht diagnostiziert. SE tritt oft im Anschluss an eine akute Erkrankung auf: bei Kindern sind dies meist fieberhafte Infektionen, bei Erwachsenen Schlaganfälle, Hypoxie, metabolische Störungen oder Vergiftungen/Entzug mit/von Alkohol oder Drogen. Entscheidend ist im Auge zu behalten, dass bei Epileptikern eine akute Ursache Auslöser für einen SE sein kann.

Merksätze

- Eine Notfallbehandlung bei wiederholten Anfällen beugt einem Status epilepticus vor.
- Zu dieser Notfallbehandlung gehört auch eine genaue Überwachung der Lungen- und Herz-Kreislauf-Funktionen.
- Die Initialtherapie bei einem konvulsiven Status epilepticus besteht aus einem Benzodiazepin (Lorazepam oder Diazepam) gefolgt von Phenytoin.
- Bei Versagen der Initialtherapie ist ein Narkosemittel zu verabreichen und der Patient auf eine Intensivstation zu verlegen.
- Patienten mit Verdacht auf nichtkonvulsiven Status epilepticus (anhaltende Anfälle ohne krampfartige Bewegungen) sind schnellstmöglich an einen Neurologen zu überweisen.

Wie wird die Diagnose gestellt?

Ein SE ist nur unschwer zu diagnostizieren, allerdings kommen häufiger Verwechslungen mit einem Pseudostatus epilepticus (nichtepileptische Anfälle mit psychogenem Hintergrund) vor. An einen Pseudostatus sollte gedacht werden, wenn eine Initialbehandlung eines vermeintlichen SE scheitert. Charakteristisch für nichtepileptische Anfälle sind oft unkoordiniertes Umsichschlagen, einen Buckel machen, die Augen geschlossen halten oder Rollen mit dem Kopf. Die diagnostische Aussagekraft der Serum-Prolaktin-Konzentration ist leider nur gering, da sie sich mit fortschreitender Anfallsdauer normalisiert. Schwerer zu diagnostizieren ist ein nichtkonvulsiver SE. Da komatöse Patienten keine spezifischen Anzeichen eines Anfalls zeigen, sollte bei einem unklaren Koma immer ein EEG durchgeführt werden. Nichtkomatöse Patienten mit einem nichtkonvulsiven SE zeigen manchmal Zeichen von Verwirrtheit oder einer veränderten Persönlichkeit ohne klare Hinweise für

einen andauernden Anfalls, bisweilen auch Pupillenzittern, Nystagmus oder stereotype Bewegungen. Die Diagnosestellung erfolgt also hauptsächlich durch den EEG-Befund.

Welche therapeutischen Möglichkeiten bestehen?

Um möglicherweise fatale Komplikationen zu vermeiden, sollten initial neben der antiepileptischen Medikation Sauerstoff gegeben, die Vitalparameter überwacht sowie ein i.v.-Zugang gelegt und Flüssigkeiten ersetzt werden. Bei Verdacht auf Hypoglykämie wird parenteral Glukose in Verbindung mit hoch dosiertem Thiamin (250 mg) verabreicht. Patienten, die auf diese Initialtherapie nicht ansprechen, müssen sofort auf eine Intensivstation verlegt werden (vgl. Kasten).

Kasten: Medikamentöse Therapie eines konvulsiven Status epilepticus in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung	
Prodromalstadium	Im Stadium zunehmender Einzelanfälle ist die Therapie im Normalfall erfolgreich und verhindert die Ausbildung eines SE
Vorhandener SE	Sofortige intravenöse Notfallbehandlung
Therapierefraktärer SE	Intensivbehandlung erforderlich

Clonazepam, Clomethiazol und Valproat zur Behandlung eines SE wurden bisher in kontrollierten Studien noch nicht ausreichend untersucht und können deshalb derzeit nicht uneingeschränkt empfohlen werden.

Diazepam

Rektal im Prodromalstadium (10–20 mg als Gel) oder i.v. bei existentem SE (10–20 mg bei 2 mg/min) verabreicht, stoppt Diazepam bei 70 Prozent der Betroffenen die Anfälle beziehungsweise beendet bei 60 bis 80 Prozent der Patienten den SE. Nebenwirkungen sind eine gewisse Sedation, Atemdepression (kaum bei rektaler Verabreichung) sowie Blutdrucksenkung. In einer Vergleichsstudie zwischen intravenösem Diazepam, Lorazepam und Plazebo bei SE traten Komplikationen (Hypotension, Herzrhythmus- und Atemstörungen) in der Plazebogruppe doppelt so häufig auf als in den beiden anderen Gruppen. Das heisst, dass ein fortbestehender SE grössere Atem- und Kreislaufprobleme verursacht als eine Therapie mit Benzodiazepinen.

Studienlage: In drei Vergleichsstudien wurde Diazepam (rektal) mit Plazebo und in einer weiteren Studie mit Midazolam (bukkal) verglichen. Ergebnis: Diazepam ist wirksamer als Plazebo und gleich wirksam als Midazolam.

Eine andere Studie bei 205 Patienten verglich Diazepam i.v. mit Lorazepam i.v. und Plazebo bei Patienten mit Anfällen, die län-

ger als zehn Minuten andauerten. Auch hier waren beide Diazepine Plazebo überlegen.

In fünf randomisierten SE-Studien wurde Diazepam alleine oder in Kombination mit Phenytoin gegen Lorazepam, gegen Phenobarbital, gegen Midazolam oder gegen Lorazepam, Phenytoin und Phenobarbital getestet. In all diesen Studien konnte keine Überlegenheit von Diazepam – weder was die Wirkung noch was die Nebenwirkungen betrifft – festgestellt werden.

Lorazepam

Intravenös verabreichtes Lorazepam (4 mg bei 2 mg/min) beendet einen SE in 60 bis 90 Prozent der Fälle. Möglicherweise (aber nicht durch Studien bewiesen) ist es in der Initialtherapie aufgrund seiner längeren Verweildauer im Plasma (und der damit verbundenen niedrigeren Wahrscheinlichkeit von erneuten Anfällen) dem Diazepam vorzuziehen. Die Nebenwirkungen sind dieselben wie bei Diazepam.

Studienlage: In drei randomisierten Studien wurde Lorazepam mit Diazepam oder aber mit Phenytoin und Diazepam, Phenytoin alleine oder Phenobarbital verglichen. Herausgestellt hat sich eine Überlegenheit von Lorazepam gegenüber Phenytoin alleine bei nicht signifikant unterschiedlichen unerwünschten Begleiterscheinungen.

Midazolam

Midazolam (10 mg) wird im Normalfall bukkal verabreicht und verhindert im Prodromalstadium der Erkrankung weitere Anfälle mit einer 75-prozentigen Wahrscheinlichkeit. In frühen Krankheitsstadien wird es auch intramuskulär gegeben, wenn ein i.v.-Zugang nur schwer zu erreichen ist. Die Nebenwirkungen entsprechen denen des Diazepams.

Studienlage: Die Wirksamkeitsstudien dieser Substanz wurden mit Kindern durchgeführt, daher sind die Ergebnisse nur mit Vorsicht auf Erwachsene zu übertragen. Im Vergleich mit Diazepam rektal waren die Unterschiede nicht signifikant.

In einer weiteren kleinen Studie mit 24 Kindern mit mehr als zehnmütigen motorischen Anfällen war intramuskulär verabreichtes Midazolam zwar «nur» gleich wirksam wie i.v. gegebenes Diazepam, konnte aber schneller injiziert werden, da der intravenöse Zugang sehr schwierig war.

Phenytoin

Phenytoin sollte bei SE zusätzlich zum Benzodiazepin gegeben werden (15–20 mg/kg KG bei 25–50 mg/min). Etwa die Hälfte aller Patienten, die auf Benzodiazepine alleine nicht reagieren, spricht an, wenn Phenytoin zugegeben wird. Mögliche Nebenwirkungen sind zusätzlich zu denen des Diazepams Hautausschläge sowie selten ein so genanntes Purple-Glove-Syndrom (Ödeme, Hautverfärbung, Schmerzen und eventuell Nekrosen im Bereich der Einstichsstelle). Während der Infusion sollten der Blutdruck überwacht und ein EKG geschrieben werden.

Studienlage: Eine randomisierte Studie bei Patienten mit SE verglich Lorazepam, Phenytoin alleine, Phenytoin plus Diazepam und Phenobarbital. Phenytoin alleine war die am wenigsten wirksame aller Substanzen, ein signifikanter Unterschied in der

Wirksamkeit trat nur zwischen Lorazepam und Phenytoin als Alleinmedikation auf.

Was die Effektivität von Phenytoin als Zusatzmedikament betrifft, existiert nur eine unkontrollierte Studie. Diese kommt zu dem Schluss, dass die Hälfte der Patienten, bei denen Benzodiazepine alleine nicht zum Erfolg führen, auf die Therapie anspricht, wenn zusätzlich Phenytoin infundiert wird.

Phenobarbital

Bei eingetretenem SE kann Phenobarbital (10–20 mg/kg KG bei 100 mg/min) in 60 bis 70 Prozent der Fälle diesen Zustand beenden. Auch bei Phenobarbital können neben den von Diazepam bekannten Nebenwirkungen Hautausschläge entstehen. Berichte, dass die Kombination von Phenobarbital mit Benzodiazepinen zu kardialen und/oder respiratorischen Problemen führen kann, hat trotz der Tatsache, dass diese Substanz in Studien keine grösseren Nebenwirkungen zeigte, dazu geführt, dass Phenobarbital als Initialtherapie weniger häufig eingesetzt wird.

Studienlage: Zwei randomisierte Studien verglichen Phenobarbital mit Diazepam, mit Lorazepam, mit Phenytoin alleine und mit Phenytoin in Kombination mit Diazepam. Gezeigt werden konnte, dass Phenobarbital genauso wirksam ist wie die anderen Therapieregimes und auch keine grösseren Nebenwirkungen als diese aufweist.

Was tun, wenn die Initialtherapie fehlschlägt?

Wenn trotz Benzodiazepin plus Phenytoin ein SE anhält, ist eine Anästhesie auf der Intensivstation notwendig. Die antiepileptische Medikation sollte weitergeführt und mindestens einmal täglich ein EEG angefertigt werden. Gebräuchlichste Narkosemittel sind die Barbiturate Thiopental und Pentobarbital, das Nichtbarbiturat Propofol sowie eine fortgesetzte Midazolam-Infusion.

Diese Therapieoptionen wurden bisher in kontrollierten Studien nicht verglichen. Die Ergebnisse einer durchgeführten Metaanalyse sind aufgrund der verschiedenen Studiendesigns wenig aussagekräftig.

Welche Untersuchungen sind notwendig?

Blut sollte jedem Patienten entnommen und Glukose, Blutgase, Nieren- und Leberfunktionen, Kalzium, Magnesium, grosses Blutbild und Gerinnungsparameter bestimmt werden. Für eventuelle weitere Untersuchungen (Test auf illegale Drogen o.ä.) ist es nützlich, etwas mehr Blut zu entnehmen und einen Teil des Blutes zu lagern. EKG sowie Überwachung des Blutdrucks sowie der Blutgase sind für gewöhnlich unabdingbar. In Abhängigkeit der klinischen Umstände werden oft auch ein Notfall-CT, ein MRI oder eine Liquoruntersuchung notwendig.

Wie ist die Prognose?

Ein konvulsiver SE besitzt eine schlechte Prognose, die Mortalität liegt zwischen 10 und 20 Prozent, und das Risiko für einen geistigen Verfall ist hoch. Bei einem refraktären SE wird die Sterblichkeit sogar auf 48 Prozent geschätzt, und nur 29 Prozent der Patienten erlangen wieder den gesundheitlichen Zustand, den sie vor dem Anfall hatten; der Grossteil behält geistige und neurologische Defizite zurück. ■

Matthew Walker: Status epilepticus: an evidence based guide. BMJ 2005; 331: 673–677.

Norbert Mittermaier

Interessenkonflikte: keine