

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktorin: Frau Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Semiologie des Status epilepticus (SE) unter Berücksichtigung der  
Ätiologie, der Statusdauer und der Elektroenzephalographie (EEG)

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Marion Einhellig  
aus  
München

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Dr. med. Berend Feddersen  
.....  
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Reinhard Werth  
Priv. Doz. Dr. Christoph Lücking  
.....  
Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR,  
FRCR  
.....  
Tag der mündlichen Prüfung: 19.07.2012  
.....

Für meine Eltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	13
<b>1.1. Definition Status epilepticus</b> .....	13
1.1.1 Definition konvulsiver Status epilepticus (CSE) .....	15
1.1.2 Definition nicht konvulsiver Status epilepticus (NCSE) .....	15
<b>1.2. Epidemiologie</b> .....	16
1.2.1 Inzidenz .....	16
1.2.2 Ätiologie .....	16
1.2.3 Letalität und Mortalität .....	16
<b>1.3. Aspekte der klinischen Bedeutung des Status epilepticus</b> .....	18
<b>1.4. Aktuelle medikamentöse Behandlungsstrategien</b> .....	19
1.4.1 Grundsätzliche Behandlung.....	19
1.4.2 Einsatz "neuer" Antikonvulsiva .....	20
1.4.3 Refraktärer Status epilepticus.....	21
1.4.4 Behandlung des nicht konvulsiven Status epilepticus .....	21
<b>2. Zielsetzung</b> .....	22
<b>3. Methodik</b> .....	23
<b>3.1. Patientenkollektiv</b> .....	23
3.1.1. Einschlusskriterien.....	23
3.1.2. Einteilung in Untergruppen NCSE und CSE.....	23
<b>3.2. Datenerhebung</b> .....	24
3.2.1. Persönliche Daten des Patienten .....	24
3.2.2. Glasgow Coma Scale .....	24
3.2.3. Glasgow Outcome Scale .....	25
3.2.4. Klinische Daten.....	26
3.2.5. Semiologische Anfallsklassifikation des Status epilepticus .....	28
3.2.5.1. Aurastatus.....	28
3.2.5.2. Dyscognitiver Status .....	29
3.2.5.3. Motorischer Status .....	30
3.2.5.4. Einfach motorischer Status .....	30
3.2.5.5. Komplex motorischer Status .....	31
3.2.5.6. Komatöser Status .....	32
3.2.6. Zuordnung Semiologische Anfallsklassifikation zu CSE und NCSE	33

3.2.7. Anfallsevolution .....	33
3.2.8. Ätiologie.....	34
3.2.9. Lokalisation .....	36
3.2.10. Statusdauer und Einteilung nach Ansprache auf Therapie.....	37
3.2.11. Statusbehandlung.....	37
3.2.12. EEG.....	38
3.2.13. Vorbestehende Epilepsie und/oder vorbestehender Status epilepticus .....	38
3.2.14. Bildgebende Verfahren.....	40
<b>3.3. Datenerhebung und angewandte statistische Verfahren.....</b>	<b>41</b>
3.3.1. Datenerhebungsbogen .....	41
3.3.2. Statistische Analysen .....	46
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>47</b>
<b>4.1. Patientenkollektiv.....</b>	<b>47</b>
4.1.1. Vorbestehende Epilepsie im Vergleich zu de-novo Status.....	47
4.1.2. Glasgow Coma Scale bei Aufnahme.....	48
4.1.3. Glasgow Outcome Scale bei Entlassung.....	48
4.1.4. Zusammenfassung "Patientenkollektiv".....	50
<b>4.2. Semiologie .....</b>	<b>50</b>
4.2.1. Therapieerfolg in Abhängigkeit der Semiologie (CSE vs. NCSE) ....	50
4.2.2. Semiologie CSE .....	51
4.2.3. Therapieerfolg in Abhängigkeit der Semiologie (CSE).....	51
4.2.4. Semiologie NCSE.....	52
4.2.5. Therapieerfolg in Abhängigkeit der Semiologie (NCSE).....	52
4.2.6. Veränderung der Semiologie im Status epilepticus.....	53
4.2.7. GCS abhängig von der Semiologie .....	54
4.2.8. Outcome in Abhängigkeit von der Semiologie.....	55
4.2.9. Outcome in Abhängigkeit von der Semiologie (CSE) .....	56
4.2.10. Outcome in Abhängigkeit von der Semiologie (NCSE).....	57
4.2.11. Outcome in Abhängigkeit vom Therapieerfolg.....	58
4.2.12. Zusammenfassung "Semiologie" .....	58

<b>4.3. Ätiologie</b> .....	59
4.3.1. Ätiologien gesamt.....	59
4.3.2. Ätiologie in Abhängigkeit von der Semiologie.....	60
4.3.3. Therapieerfolg abhängig von der Ätiologie.....	60
4.3.4. Outcome abhängig von der Ätiologie.....	61
4.3.5. Zusammenfassung „Ätiologie“.....	62
<b>4.4. Lokalisation</b> .....	63
4.4.1. Vergleich „fokaler“ und „generalisierter“ Anfallsursprung.....	63
4.4.2. Lokalisation in Abhängigkeit der Ätiologie.....	63
4.4.3. Therapieerfolg in Abhängigkeit der Lokalisation.....	63
4.4.4. Outcome in Abhängigkeit der Lokalisation – CSE und NCSE.....	64
4.4.5. Outcome in Abhängigkeit der Lokalisation – CSE.....	65
4.4.6. Outcome in Abhängigkeit der Lokalisation – NCSE.....	66
4.4.7. Zusammenfassung „Lokalisation“.....	66
<b>4.5. Statusdauer</b> .....	66
4.5.1. Statusdauer gesamt.....	66
4.5.2. Statusdauer in Abhängigkeit der Semiologie.....	67
4.5.3. Statusdauer in Abhängigkeit von der Ätiologie.....	67
4.5.4. Statusdauer in Abhängigkeit von der Lokalisation.....	68
4.5.5. Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Statusdauer.....	69
4.5.6. Outcome in Abhängigkeit von der Statusdauer.....	70
4.5.7. Zusammenfassung „Statusdauer“.....	71
<b>4.6. Therapie des Status epilepticus</b> .....	71
4.6.1. Darstellung der Therapiestufen.....	71
4.6.2. Therapie in Abhängigkeit der Semiologie.....	72
4.6.3. Therapieerfolg in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie.....	73
4.6.4. Outcome in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie.....	74
4.6.5. Zusammenfassung „Statustherapie“.....	75
<b>4.7. Epilepsie in der Vorgeschichte im Vergleich zu de-novo Status epilepticus</b> .....	76
4.7.1. Epilepsie in der Vorgeschichte.....	76
4.7.2. Therapieerfolg in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie.....	76

4.7.3. Outcome in Abhängigkeit von de-novo Status und Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte.....	77
4.7.4. Semiologie im Status epilepticus bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte .....	77
4.7.5. Ätiologie in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de-novo Status epilepticus .....	80
4.7.6. Lokalisation .....	81
4.7.7. Statusdauer .....	82
4.7.8. Statustherapie .....	83
4.7.9. Zusammenfassung "Status epilepticus bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte oder de-novo Status epilepticus" ...	84
<b>4.8. Prädiktoren für den Behandlungserfolg und für das Outcome.....</b>	<b>85</b>
4.8.1. Prädiktoren für den Behandlungserfolg .....	85
4.8.2. Prädiktoren für das Outcome.....	86
4.8.3. Zusammenfassung "Prädiktoren im Status epilepticus".....	87
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>88</b>
<b>5.1. Semiologie im Status epilepticus .....</b>	<b>88</b>
<b>5.2. Outcome des Status epilepticus .....</b>	<b>93</b>
5.2.1. Einfluss der semiologischen Anfallsklassifikation des Status epilepticus auf das Outcome.....	94
5.2.2. Einfluss der Ätiologie auf das Outcome .....	95
5.2.3. Einfluss der Lokalisation auf das Outcome .....	97
5.2.4. Einfluss der Statusdauer auf das Outcome .....	98
5.2.5. Einfluss der Statustherapie auf das Outcome.....	100
<b>5.3. De novo Status im Vergleich zu Status epilepticus bei Patienten mit bekannter Epilepsie in der Vorgeschichte .....</b>	<b>102</b>
5.3.1. Semiologie bei de-novo Status im Vergleich zu Status epilepticus bei Patienten mit bekannter Epilepsie.....	103
5.3.2. Outcome des de-novo Status im Vergleich zu Status epilepticus bei Patienten mit bekannter Epilepsie .....	103
<b>5.4. Einflussfaktoren und Prädiktoren für den Behandlungserfolg und das Outcome .....</b>	<b>104</b>
5.4.1. Einflussfaktoren für das Outcome des Status epilepticus .....	104

5.4.2. Prädiktoren für den Behandlungserfolg und das Outcome des Status epilepticus .....	105
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>110</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>112</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CSE	Convulsiver Status epilepticus
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EEG	Elektroenzephalographie
ETP	Epilepsietypische Potentiale
FDG	Tracer 2-[ <sup>18</sup> F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose
GCS	Glasgow Coma Scale
GOS	Glasgow Outcome Scale
ILAE	Internationale Liga gegen Epilepsie
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NCSE	Nonconvulsiver Status epilepticus
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLEDs	Periodisch lateralisierte epileptiforme Entladung
PPV	Positiver Vorhersagewert (positiv predictiv value)
SAK	Semiologische Anfallsklassifikation
SCSE	Semiologische Anfallsklassifikation des Status epilepticus
SE	Status epilepticus
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Darstellung der Therapiestufen
Abb. 2	Datenerhebungsbogen
Abb. 3	Altersverteilung nach Dekade
Abb. 4	GCS bei Aufnahme abhängig vom Alter
Abb. 5	GOS bei Entlassung
Abb. 6	GOS bei Entlassung abhängig vom Alter
Abb. 7	Therapieerfolg abhängig von der Semiologie (CSE + NCSE)
Abb. 8	Therapieerfolg abhängig von der Semiologie (CSE)
Abb. 9	Semiologien im NCSE
Abb. 10	Therapieerfolg abhängig von der Semiologie (NCSE)
Abb. 11	Anzahl der Semiologien im Status epilepticus
Abb. 12	GCS abhängig von der Semiologie
Abb. 13	GOS abhängig von der Semiologie
Abb. 14	Outcome in der Abhängigkeit von der Semiologie (CSE)
Abb. 15	Outcome in Abhängigkeit von der Semiologie (NCSE)
Abb. 16	Ätiologien gesamt
Abb. 17	Ätiologie in Abhängigkeit von der Semiologie
Abb. 18	Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Ätiologie
Abb. 19	Outcome in Abhängigkeit von der Ätiologie
Abb. 20	Lokalisation in Abhängigkeit der Ätiologie
Abb. 21	Therapieerfolg in Abhängigkeit der Lokalisation
Abb. 22	Outcome in Abhängigkeit der Lokalisation (CSE und NCSE)
Abb. 23	Outcome in Abhängigkeit der Lokalisation (CSE)

Abb. 24	Outcome in Abhängigkeit der Lokalisation (NCSE)
Abb. 25	Statusdauer
Abb. 26	Statusdauer in Abhängigkeit von der Semiologie
Abb. 27	Statusdauer in Abhängigkeit von der Ätiologie
Abb. 28	Statusdauer in Abhängigkeit von der Lokalisation.
Abb. 29	Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Statusdauer
Abb. 30	Outcome in Abhängigkeit von der Statusdauer
Abb. 31	Darstellung der Therapiestufen
Abb. 32	Therapie in Abhängigkeit der Semiologie
Abb. 33	Therapieerfolg in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie
Abb. 34	Outcome in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie
Abb. 35	Therapieerfolgerfolg in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de-novo Status epilepticus
Abb. 36	Outcome in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de-novo Status epilepticus
Abb. 37	Übereinstimmung Semiologie im Anfall und im Status epilepticus
Abb. 38	Semiologie (CSE und NCSE) in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de novo Status epilepticus
Abb. 39	Darstellung der semiologischen Anfallsklassifikation des Status epilepticus im Detail in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de-novo Status epilepticus
Abb. 40	Ätiologie in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de novo Status
Abb. 41	Lokalisation in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de novo Status
Abb. 42	Statusdauer in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de novo Status
Abb. 43	Therapie in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie oder de novo Status

## Tabellensverzeichnis

Tab. 1	Glasgow Coma Scale für Erwachsene – erhoben bei Patientenaufnahme bzw. Statusbeginn
Tab. 2	Glasgow Coma Scale für Erwachsene – Schweregrad der Bewusstseinsstörung des Patienten bei Aufnahme bzw. bei Statusbeginn
Tab. 3	Glasgow Outcome Scale für Erwachsene – erhoben bei Patientenentlassung
Tab. 4	Tab. 4 Glasgow Outcome Scale für Erwachsene – erhoben bei Patientenentlassung - Zusammenfassung
Tab. 5	Beschreibung der Klinik im Status epilepticus
Tab. 6	Hierarchisch gegliederte SCSE
Tab. 7	Zuordnung semiologische Anfallsklassifikation des Status epilepticus zu NCSE und CSE
Tab. 8	Beschreibung der Ätiologien
Tab. 9	Zuordnung Lokalisationen
Tab. 10	Erklärung der Therapiestufen
Tab. 11	Anfallsformen der Semiologischen Anfallsklassifikation (SAK)
Tab. 12	Prädiktoren für den Behandlungserfolg
Tab. 13	Prädiktoren für das Outcome

## 1. Einleitung

### 1.1. Definition des Status epilepticus

Bereits im 16. Jahrhundert veröffentlichte Fallberichte beschreiben retrospektiv betrachtet einen Status epilepticus. Gewöhnlich wurde über eine Serie von Anfällen berichtet, die innerhalb einer kurzen Zeitspanne auftraten und nach der der Patient verstarb (Hunter, 1959). So beschrieb Gavassetti 1586 „ich sah den Kardinal Commendoni 60 epileptische Anfälle erleiden in einem Zeitraum von 24 Stunden, worunter er geschwächt und niedergedrückt schließlich niedersank und starb“ (Gasavatti, 1586). Im Jahr 1868 wurde zum ersten Mal die Bezeichnung Status epilepticus in der englischsprachigen Literatur in Bazire's Übersetzung der „Trousseau's Lecture on clinical medicine“ verwendet (Trousseau, 1867). „Man hat von Fällen gehört, bei denen die Anfälle 2 bis 3 Tage angedauert und mit dem Tod geendet haben“. Dieser Zustand wurde als Status epilepticus bezeichnet.

Bis heute existiert keine allgemein verbindliche Definition für den Status epilepticus. 1981 hat die Internationale Liga gegen Epilepsie (ILAE) einen Status epilepticus so definiert: „Anfall von ausreichender Länge oder mehrere Anfälle, die mit hoher Frequenz ohne interiktale Erholung auftreten.“ 2001 wurde dann durch die Task Force on Classification and Terminology der ILAE die Definition präzisiert als „ein Anfall der keine klinischen Zeichen des Arrestes zeigt nach einer Anfallsdauer, die bei dem jeweiligen Anfallstyp bei der Mehrzahl der Patienten beendet ist oder rezidivierende Anfälle ohne interiktale Rückkehr zur zentralnervösen Grundaktivität“ (Blume et al. 2001).

Eine Festlegung, ab welcher Anfallsdauer man von einem Status epilepticus spricht, fehlt in dieser Definition. Es war und ist problematisch, einen Status epilepticus auf ein bestimmtes Zeitintervall festzulegen. Hierzu finden sich in der Literatur nur Empfehlungen. Lange Zeit wurde eine Mindestdauer von 30 Minuten herangezogen, vor allem deshalb, weil nach dieser Zeit mit neuronalen Schädigungen zu rechnen ist (Lowenstein et al., 1998, Lowenstein et al., 1999).

Den aktuellen Leitlinien zufolge spricht man von einem Status epilepticus, wenn ein generalisiert tonisch-klonischer Anfall (GTKA) länger als 5 Minuten und ein fokaler

Anfall oder eine Absence länger als 20 Minuten andauert. Es muss sich hierbei nicht um einen einzelnen epileptischen Anfall, sondern es kann sich auch um eine Serie von Anfällen (mindestens 2 Anfälle) handeln, wobei es zwischen den einzelnen Anfällen zu keiner vollständigen Erholung bzw. Wiedererlangung des Bewusstseins kommt (Lowenstein et al., 1999). Wenn man davon ausgeht, dass ein selbst limitierender epileptischer Anfall unabhängig von der klinischen Anfallssemiologie nur wenige Minuten andauert (Theodore et al., 1994; Lüders et al., 2000), ist die obige Definition für die Praxis nicht geeignet. Rona hat in Ihrer Arbeit zur Anfallsklassifikation des Status epilepticus eine Mindestdauer von 10 Minuten herangezogen, wobei die Festlegung auf 10 Minuten einen Kompromiss mit den Vorgaben der „Internationalen League gegen Epilepsie“ und der Task Force on Classification and Terminology der ILAE darstellt (Rona et al., 2005). Ein epileptischer Anfall zeichnet sich unter anderem durch die Selbstlimitierung aus und endet nach wenigen Minuten (Theodore et al., 1994; Lüders et al., 2000). Insbesondere beträgt die durchschnittliche Dauer eines generalisierten tonisch-klonischen Anfalls bei Erwachsenen ca. 1 Minute, eine Dauer von > 2 Minuten ist ungewöhnlich (Theodore et al., 1994). Jeder Anfall, der nicht nach wenigen Minuten durch Intervention von außen (z. B. durch Medikamentengabe) endet, kann als Status epilepticus definiert werden.

Die frühzeitige Diagnose eines Status epilepticus ist wichtig, um die Prognose entscheidend verbessern zu können (Lowenstein et al., 1993; Towne et al., 1994). Deshalb wurde in dieser Studie die Definition von Lowenstein zu Grunde gelegt, die bei mehr als 5minütiger Anfallsdauer bzw. bei 2 oder mehr Anfällen, zwischen denen der Patient das Bewusstsein nicht wiedererlangt, von einem Status epilepticus spricht (Lowenstein et al., 1999).

Die Klassifikation der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League Against Epilepsy = ILAE) unterscheidet 10 Arten von Status epilepticus (Engel et al., 2006). Klinisch hat sich die Unterteilung des Status epilepticus in konvulsive und nicht-konvulsive Formen weitgehend bewährt und ist in die medizinische Alltagssprache übergegangen. Obwohl diese Einteilung nicht in der derzeitigen ILAE Klassifikation repräsentiert ist, wird im folgendem aus pragmatischen Gründen die Kategorisierung der Status epilepticus in konvulsive (CSE) Formen und nicht konvulsive (NCSE) Formen beibehalten. Die Einteilung eines Status epilepticus in

einen NCSE oder CSE wird nach Auftreten oder Ausbleiben einer motorischen Entäußerung getroffen. Die Unterscheidung in CSE und NCSE epilepticus basiert im Wesentlichen auf der ungünstigeren Prognose eines CSE, insbesondere eines generalisierten CSE im Vergleich zum NCSE.

### 1.1.1 Definition konvulsiver Status epilepticus (CSE):

Um einen CSE handelt sich, wenn es im Status epilepticus zu klonischen Entäußerungen kommt. Die Diagnose wird klinisch gestellt. Dabei unterscheidet man zwischen fokalen Ereignissen, wobei das Anfallsgeschehen auf eine Region des Gehirns beschränkt ist, und generalisierten Anfällen, wobei beide Hemisphären mit schneller Anfallsausbreitung betroffen sind (Blume et al., 2001).

### 1.1.2 Definition nicht konvulsiver Status epilepticus (NCSE) :

Der NCSE kann als fortwährende oder intermittierend auftretende klinische epileptische Aktivität ohne im Vordergrund stehende motorische Entäußerung beschrieben werden (Kaplan et al., 2005). Zur Diagnosesicherung des NCSE ist meist die Ableitung eines EEGs notwendig. Es wurde gezeigt, dass bei 8 % von komatösen Patienten auf einer Intensivstation ohne klinische Hinweise auf einen Status epilepticus mit Hilfe des EEGs ein NCSE diagnostiziert werden konnte (Towne et al., 2000). Andererseits ist das EEG vor allem zur Abgrenzung von Verwirrtheitszuständen anderer Ätiologien notwendig. Findet sich jedoch ein klares Korrelat zwischen antiepileptischer Behandlung und Verbesserung der Klinik bzw. Wiedererlangung der Kontaktfähigkeit, kann man auch ohne EEG-Diagnostik von einem vorausgegangenen NCSE ausgehen.

Es gestaltet sich sehr schwierig, einen NCSE rein klinisch zu diagnostizieren (Young et al., 1996), da die klinische Präsentation einer weiten Bandbreite unterliegt: Bewusstseinsveränderungen, Agitation, abnormale Augenbewegungen (u. a. Blickdeviationen und Nystagmus), Aphasie und abnormale Extremitätenhaltungen (Chapman et al., 2001), um nur einige wenige Beispiele zu nennen. Der Mangel an Spezifität der klinischen Zeichen spiegelt sich wider in der Tatsache, dass es bisher keine allgemein akzeptierte Klassifikation des NCSE gibt (Jordan et al., 2000).

## 1.2. Epidemiologie des Status epilepticus

### 1.2.1. Inzidenz

In verschiedenen Studien wurden unterschiedliche Inzidenzen ermittelt. Dabei variieren die Angaben von 10/100.000 Einwohner in der französischen Schweiz (Coytaux et al., 2000) bis 41/100.000 Einwohner in Richmond/USA (DeLorenzo et al., 1995). In der Arbeit von Knake wurde für den Großraum Marburg/Hessen eine durchschnittlich minimale Inzidenz von 15,8/100.000 Einwohner ermittelt. Dabei ist eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit mit einer höheren Inzidenz für die über 60jährigen mit 54,5 vs. 4,2/100.000 und für Männer mit 26,1 vs. 13,7/100.000 Einwohner zu berücksichtigen (Knake et al., 2001).

### 1.2.2. Ätiologie

In vielen Fällen (ca. 35 – 60 %) tritt ein Status epilepticus im Zusammenhang mit einer akuten Erkrankung des ZNS auf, wie z.B. als Begleiterscheinung eines Schlaganfalls oder als Folge einer Infektion des Gehirns oder der Meningen, systemischer metabolischer Entgleisungen, Tumoren oder Traumata des Gehirns (Hesdorffer et al., 1998a; Coeytaux et al., 2000; Knake et al., 2001; Vignatelli et al., 2003). Ein Status epilepticus kann jedoch auch nach weiter zurückliegenden ZNS-Erkrankungen auftreten und werden im englischen Sprachraum auch als „remote symptomatic“ bezeichnet.

Bei Patienten mit einer vorbestehenden Epilepsie tritt ein Status epilepticus meist aufgrund abgesunkener Antiepileptikaspiegel infolge mangelnder Compliance des Patienten auf (ca. 39 – 46 % der Fälle). Studien zufolge tritt in 7 – 33 % der Fälle ein Status epilepticus ohne erkennbare Ursache oder zugrunde liegende Grunderkrankung auf (Hesdorffer et al., 1998a; Coeytaux et al., 2000; Knake et al., 2001; Vignatelli et al., 2003).

Bei jedem dritten bis vierten Epilepsiepatienten tritt zu Beginn der Erkrankung ein Status epilepticus auf (Maytal et al., 1989, Verity et al., 1993, Hesdorffer et al., 1998b).

### 1.2.3. Letalität und Mortalität

Der Status epilepticus ist mit einer hohen Rate akuter und chronischer Komplikationen assoziiert. Der Anteil von Patienten, die innerhalb von 30 Tagen

nach einem Status epilepticus versterben, liegt in den verschiedenen Studien zwischen 9 und 39 % (Knake et al., 2001; Logroscino et al., 2002; Claassen et al., 2002; Vignatelli et al., 2003; Mayer et al., 2002; Shneker und Fountain, 2003). Die Letalität ist dabei in hohem Maße vom Alter des Patienten, den Vorerkrankungen und der Ätiologie des Status epilepticus abhängig: Patienten über 65 Jahre versterben signifikant häufiger als jüngere Erwachsene oder Kinder. Nach einem akut symptomatischen Status epilepticus ist die Letalität signifikant höher als nach einem idiopathischen Status epilepticus (DeLorenzo et al., 1995; Claassen et al., 2002). Litt beschrieb eine Letalität von 52% (CI 95 % 29 – 71 %) in einer Studie mit 24 älteren kritisch kranken Patienten mit einem NCSE (Litt et al., 1998).

Eine längere Dauer des Status epilepticus (CSE und NCSE) erwies sich in einigen Studien ebenfalls als Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit (Towne et al., 1994; Sagduyu et al., 1998). Unter Patienten, die die ersten 30 Tage nach Status epilepticus überlebt haben, bleibt die Sterblichkeitsrate im Vergleich zur Gesamtbevölkerung gleichen Alters weiterhin um das dreifache erhöht (Logroscino et al., 2002).

Die Mortalität variiert abhängig von epidemiologischen Gegebenheiten in den Studienpopulationen. Shneker und Fountain berichteten über eine Mortalitätsrate von ca. 18 % (CI 95 % 18 - 27 %) bei Vorliegen eines NCSE; ähnlich der Mortalitätsrate bei einem CSE (Shneker und Fountain, 2003).

Bezüglich der Mortalitätsrate bei älteren Patienten (> 75 Jahre) infolge eines NCSE existieren nur wenige Daten. In einer Fall-Kontroll-Studie von Bottaro wurde eine Mortalität von 30 % (CI 95 % 12-54 %) bei Patienten mit einem NCSE ermittelt; im Vergleich dazu in der Kontrollgruppe, die einen veränderten geistigen Status aufwies, eine Mortalitätsrate von 5,9 % (CI 95% 0,7 – 19 %) (Bottaro et al., 2007). Martin beschrieb eine 80%ige Mortalitätsrate innerhalb von 6 Monaten nach Diagnose (CI 95 % 52 – 96 %) (Martin et al., 2004).

In einer retrospektiven Kohortenstudie an erwachsenen Patienten betrug das Risiko für das Auftreten unprovoked Anfälle in den folgenden zehn Jahren nach einem Status epilepticus 41 % (Hesdorffer et al., 1998b).

### 1.3. Aspekte zur klinischen Bedeutung des Status epilepticus

Der Status epilepticus ist ein großer medizinischer und neurologischer Notfall, der mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität assoziiert ist (DeLorenzo et al. 1995, DeLorenzo et al. 1996, Logroscino et al. 2002).

Wie bereits oben aufgeführt, wurde im Jahr 2001 für den Großraum Marburg/Hessen eine Inzidenz des Status epilepticus von 15,8/100.000 Einwohner ermittelt (Knake et al., 2001). Geht man davon aus, dass diese Zahl für Deutschland repräsentativ ist, erleiden in Deutschland jährlich 14.000 Menschen einen Status epilepticus. Damit zählt der Status epilepticus zu den häufigsten Notfällen des neurologischen Fachgebietes.

Während die Diagnose eines konvulsiven Status epilepticus bereits klinisch zu stellen ist, gestaltet sich die Diagnose eines nonkonvulsiven Status epilepticus aufgrund des sehr heterogenen Erscheinungsbildes (Young et al., 1996) schwieriger, weshalb der NCSE häufig übersehen wird.

Dabei ist für ein gutes Outcome die frühe Diagnose sehr wichtig. Je länger der NCSE andauert, desto schlechter ist die Prognose (permanenter Hirnschaden, Tod) und die Behandlung desto weniger erfolgreich (Wittman et al., 2005). Die Statusdauer, eingeschlossen der Zeitraum der verspäteten Diagnose, ist der bestimmende Faktor für die Mortalität und damit unabhängig von der Ätiologie (Young et al., 1996; DeLorenzo et al., 1998).

In der Studie von Young wurde eine NCSE-Mortalität von 10 % ermittelt, wenn die Statusdauer weniger als 10 Stunden betrug, gegenüber 85 % wenn der Status länger als 20 Stunden andauerte (Young et al., 1996). Folglich muss die Behandlung des refraktären NCSE nicht nur schnell begonnen werden, sondern muss auch schnell zum Erfolg führen.

Der Status epilepticus spielt vor allem in der älteren Bevölkerung eine große klinische Rolle. Zum einen liegt dies an einer höheren Inzidenz des Status epilepticus in der älteren Bevölkerung im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und zum anderen liegt dies an den erhöhten Komorbiditäten des Patientenkollektivs, die die Therapie schwieriger machen und die Prognose verschlechtern. Der Grund für das gehäufte

Auftreten von Status epilepticus bei älteren Menschen liegt vor allem am vermehrten Auftreten von Hirninfarkten. So wurde bei Knake eine Inzidenz für die über 60jährigen mit 54,5 vs. 4,2/100.000 ermittelt (Knake et al., 2001). Mit der zunehmenden Alterung der Bevölkerung wird der Status epilepticus also ein immer größeres Problem im klinischen Alltag darstellen. Ältere Patienten weisen die höchste Status epilepticus assoziierte Mortalität von 38 % auf und die älteren Patienten über 80 Jahre weisen sogar eine Mortalität von wenigstens 50 % auf (Waterhouse et al., 2001).

Der NCSE ist die problematischere Form des Status epilepticus, da er schwerer zu diagnostizieren und mit einer höheren Morbidität und Mortalität assoziiert ist (DeLorenzo et al., 1998). Bottaro zeigte für Patienten über 75 Jahre bei Vorliegen eines NCSE einen signifikanten Zusammenhang mit einer längeren Hospitalisierung sowie schlechterem Outcome (Bottario et al., 2007).

Ein weiteres Augenmerk in der neurologischen Notfallmedizin ist auf Patienten im Koma zu richten. DeLorenzo zeigte auf, dass 14 % der Patienten im Koma im Anschluss an erfolgreiche Behandlung eines CSE einen NCSE aufwiesen. Es ergab sich, dass das Vorliegen eines NCSE nach Kontrolle des klinischen CSE ein Prädiktor für die Mortalität und für ein schlechtes Outcome, unabhängig von Ätiologie und Alter, war. (DeLorenzo et al., 1998).

Außerdem wurde in einer Studie von Towne gezeigt, dass 8 % (19 von 217) der komatösen Patienten auf einer Intensivstation zum Zeitpunkt der EEG-Ableitung einen NCSE aufwiesen (Towne et al., 2000). Beide Ergebnisse zeigen deutlich, dass zur frühen Diagnose und schnellen Behandlung ein routinemäßiges und regelmäßiges EEG-Monitoring dringend notwendig ist. Kontinuierliches Video-EEG-Monitoring kann die diagnostische Ausbeute deutlich erhöhen (Sutter et al., 2011). Des Weiteren kann das EEG helfen einen Status epilepticus von nicht-epileptischen Ereignissen (Verwirrtheitszustand) abzugrenzen.

## **1.4. Aktuelle medikamentöse Behandlungsstrategie**

### **1.4.1 Grundsätzliche Behandlung**

1861 wurden die ersten Antikonvulsiva von Wilks eingeführt (Wilks, 1861), die einen Meilenstein in der Geschichte der Epilepsie und damit auch des Status epilepticus

bedeuteten. Bis dahin gab es keine spezielle antikonvulsive Therapie. Noch 1858 schrieb Sieveking: „Tatsächlich gibt es keine Substanz in der Medizin, geschweige denn auf der Welt [...], die jemals ein Antikonvulsivum zu sein erachtet wurde.“ (Siefeking, 1858).

Der Status epilepticus ist immer ein akut behandlungsbedürftiger Zustand, so dass seine adäquate Versorgung schon vor der schnellstmöglichen stationären Aufnahme unverzüglich in der Prähospitalisationsphase einzusetzen hat. Die medikamentöse Unterbrechung des Status und das Verhindern von Folgeschäden sind vorrangige Therapieziele (DGN 2008). Bei symptomatischer Ursache des Status muss unverzüglich auch die Behandlung der Grunderkrankung eingeleitet werden.

Die Therapie des Status epilepticus erfolgt akutell anhand eines Stufenschemas (Feddersen und Trinka 2012). Zu Beginn wird eine Status-Durchbrechung mit Benzodiazepinen angestrebt, wobei Diazepam, Clonazepam und Lorazepam eine vergleichbare Wirksamkeit aufweisen und die Anfallsaktivität in 70 - 80 % durchbrechen können (Treiman, 1990). Lorazepam bietet dabei den Vorteil einer wesentlich längeren antiepileptischen Wirkdauer von 4 – 14 Stunden. In einer Studie war Lorazepam Diazepam in der Prähospitalphase trendmäßig überlegen (Alldredge et al., 2001).

Der nächste Schritt besteht aus der Gabe von Phenytoin, einmal bei persistierender Anfallsaktivität, um den Status zu durchbrechen bzw. zum anhaltenden antiepileptischen Schutz nach Sistieren der Anfallsaktivität. Wenn Kontraindikation gegen Phenytoin bestehen (AV-Block 2. Und 3. Grades) ist Valpoinensäure das Mittel der Wahl. Als weitere Alternative steht Phenobarbital zur Verfügung.

### 1.4.2 Einsatz neuerer Antikonvulsiva

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie lassen zur Behandlung des Status generalisiert tonisch-klonischer Anfälle (SGTKA) als off-label-use Topiramate (oral) sowie Levetiracetam (oral, i. v.) zu.

Levetiracetam zur Therapie des Status epilepticus ist aktuell Gegenstand vieler Studien. Dabei wird der Einsatz dieses Medikaments zur Behandlung von CSE sowie von NCSE geprüft, wobei keine Unterschiede im Behandlungserfolg von CSE und NCSE gefunden werden konnten. Außerdem war Levetiracetam sowohl bei de-novo

Statusereignissen als auch bei Patienten im Status mit vorbestehender Epilepsie - ohne signifikanten Unterschied - erfolgreich (Feddersen et al. 2008; Alvarez et al., 2011).

#### 1.4.3. Refraktärer Status epilepticus

Es wurde nachgewiesen, dass je länger der Status epilepticus andauert, desto refraktärer das Ansprechen auf die Behandlung wird und umso größer die Wahrscheinlichkeit, eine chronische Epilepsie zu entwickeln (Lowenstein et al., 1993). Bei ca. 30 % der Patienten gelingt auch mit der Kombination aus Benzodiazepinen und Phenytoin (bzw. eventuell Valproat oder Phenobarbital) keine Anfallsunterbrechung. In diesen Fällen liegt ein therapieresistenter Status epilepticus vor, der einer intensivmedizinischen Therapie bedarf (Lowenstein et al., 1998). Zu diesem Zeitpunkt erfolgt die antikonvulsive Behandlung mit Barbituraten (Thiopental), Midazolam, Propofol oder einer Kombination aus diesen. In jedem Fall soll ein EEG-Monitoring zur Beurteilung des Therapieeffektes (Erreichen eines Burst-suppression Muster, Beendigung der Anfallsaktivität) durchgeführt werden. Die Narkose wird für 12- 24 Stunden aufrechterhalten; dann erfolgt eine Dosisreduktion (Lowenstein et al., 1998; Bleck , 1999) bei gleichzeitiger Aufdosierung von Antiepileptika unter klinischer Beobachtung und EEG-Kontrolle.

#### 1.4.4. Medikamentöse Behandlung des NCSE

Für den NCSE wird insgesamt ein weniger aggressives Vorgehen empfohlen. So wird zwar ebenso der Einsatz von Benzodiazepinen als Erstmedikation angeraten, jedoch gilt als Indikation zur Einleitung einer intensivmedizinischen Therapie mit Narkose nur ein komatöser Patient. Durch diese Intervention erhofft man sich, die schlechte Prognose eventuell verbessern zu können (Walker, 2007)

## 2. Zielsetzung

Diese Arbeit hat zum Ziel, die möglichen Zusammenhänge zwischen der Semiologie, der Ätiologie, der Lokalisation, der Statusdauer und der Statustherapie zu untersuchen.

Gastaut (Gastaut 1967, 1983) postulierte, dass jede Form des Anfalls auch als Status epilepticus vorkommen kann. Die Klassifikation des Status epilepticus erfolgt jedoch meist reduktionistischer in die Unterteilung konvulsiv (CSE) und nicht konvulsiv (NCSE), je nach dem Auftreten oder Ausbleiben von motorischen Entäußerungen. Berücksichtigt werden sollten aber alle semiologischen Aspekte, um eine bessere Einordnung (Rona et al., 2005) und mögliche Abschätzung der Prognose vorzunehmen. Ziel der Arbeit ist es im Weiteren, die unterschiedlichen Semiologien im Status epilepticus zu untersuchen. Hierbei stellt sich die Frage, ob im Status epilepticus die selben Semiologien auftreten wie in einem einzelnen Anfall. Außerdem soll diese Arbeit zeigen, ob ein Einfluss bzw. welchen Einfluss auf den Behandlungserfolg bzw. auf das Outcome des Status epilepticus die Semiologie, die Ätiologie, die Lokalisation, die Behandlungsdauer und die Therapie haben.

Um zukünftig wirkungsvoller vorherzusagen, ob ein Status epilepticus erfolgreich behandelt werden kann bzw. um das Outcome abzuschätzen, sollen mögliche Prädiktoren identifiziert werden.

## 3. Methodik

### 3.1. Patientenkollektiv

Die Untersuchung stützte sich auf die Datenanalyse von Patienten, die im Zeitraum vom 01.01.2000 bis 31.12.2006 im Klinikum Großhadern untersucht und behandelt wurden und die entweder während ihres klinischen Aufenthaltes einen Status epilepticus erlitten, bereits mit einem Status epilepticus in die Klinik eingeliefert wurden oder deren Status epilepticus kurz vor Einlieferung durch den Notarzt eindeutig klinisch diagnostiziert und durchbrochen werden konnte.

#### 3.1.1 Einschlusskriterien

Selektionskriterium für das Untersuchungskollektiv war die Diagnose eines Status epilepticus (NCSE, CSE und subklinisch, dann anhand eines Nachweises eines EEG-Statusmusters).

Es wurden alle NCSE in die Studie einbezogen, bei denen die klinische Anfallssemiologie durch mindestens ein durchgeführtes EEG und eine bildgebende Untersuchung mittels CT oder MRT komplettiert wurden.

Alle CSE, die berücksichtigt wurden, wiesen ein eindeutig epileptogenes Geschehen auf, dokumentiert durch die klinische Anfallssemiologie. Die Zuordnung zu CSE oder NCSE erfolgte durch einen erfahrenen Epileptologen. Bei klinischem Verdacht auf einen nicht epileptischen Status epilepticus wurde zur Einordnung ein EEG durchgeführt. Wenn dieses keine EEG-Anfallsmuster oder Statusmuster zeigte wurden die Patienten nicht in die Studie eingeschlossen

#### 3.1.2 Einteilung in Untergruppen NCSE und CSE

Die Einteilung in eine entsprechende semiologische Anfallsklassifikation erfolgte gemäß der Empfehlung von Rona (Rona et al., 2005). Alle epilepsie-relevanten klinischen und paraklinischen Daten wurden entsprechend der von Lüders und Noachtar (Lüders und Noachtar, 1995; Noachter und Lüders, 1997) vorgeschlagenen Kriterien zur Klassifikation von Epilepsiesyndromen dokumentiert.

## 3.2 Datenerhebung

Die Daten wurden von der Autorin aus den prospektiv ausgefüllten Statusblättern, Patientenakten, Arztbriefen sowie EEG-Befunden extrahiert und in eine Exceltabelle übertragen. Die Daten wurden durch den Betreuer (B. F.) kontrolliert.

### 3.2.1 Persönliche Daten des Patienten

Neben Geschlecht und Alter wurden auch die Glasgow Coma Scale (Tab.1 und 2) zur Abschätzung des Bewusstseinszustands bei Aufnahme und der Glasgow Outcome Scale (Tab.3 und 4) zur Abschätzung des Gesundheitszustandes bei Entlassung pro Patient und Ereignis festgehalten.

### 3.2.2 Glasgow Coma Scale

Die Glasgow Coma Scale (GCS) wurde 1974 von Teasdale und Jennett entwickelt und ist eine der am häufigsten verwendeten Skalen zur Beurteilung einer Bewusstseinsstörung von Patienten nach einem Schädelhirntrauma bzw. zur Beurteilung von Tiefe und Dauer eines komatösen Zustandes. Die Ursache der Beeinträchtigung des Bewusstseinszustandes spielt hierbei keine Rolle. Ziel war es, einen einfachen und praktikablen Score zu entwickeln, der allgemein verwendbar ist und um schnell an eine gute Einschätzung des Bewusstseinszustandes des Patienten zu gelangen. Der Score beschränkt sich deshalb auf drei Parameter: Augen öffnen, beste motorische Antwort und beste verbale Antwort.

<b>Augen öffnen</b>	
Spontan	4
Auf Ansprache	3
Auf Schmerzreiz	2
Keine Reaktion	1

<b>Beste verbale Antwort</b>	
Orientiert	5
Verwirrt	4
Unangemessen	3
Unverständlich	2

Keine Reaktion	1
----------------	---

<b>Beste motorische Reaktion</b>	
Auf Aufforderung	6
Gezielte Abwehrbewegung	5
Ungezielte Abwehrbewegung	4
Beugen auf Schmerzreiz	3
Strecken auf Schmerzreiz	2
Keine Reaktion	1

Tab. 1 Glasgow Coma Scale für Erwachsene – erhoben bei Patientenaufnahme bzw. bei Statusbeginn

Es kann maximal eine Punktzahl von - 15 - und minimal eine Punktzahl von - 3 - erreicht werden. Man teilt anhand der erreichten Punktezahl den Schweregrad der Bewusstseinsstörung des Patienten wie folgt ein:

Schweregrad	Score
Schwer	3 - 8
Mittel	9 – 12
Leicht	13 - 15

Tab. 2 Glasgow Coma Scale für Erwachsene. Schweregrad der Bewusstseinsstörung des Patienten bei Aufnahme bzw. bei Statusbeginn

### 3.2.3. Glasgow Outcome Scale

Der Glasgow Outcome Scale wurde 1975 von Bond und Jennett zur Beschreibung von körperlichen und geistigen Funktionszuständen im Verlauf einer Erkrankung eingeführt. Es handelt sich dabei um eine Skala in 5 Abschnitten, wobei die maximal erreichbare Punktzahl - 5 - ist. Der ungünstige Verlauf (Tod des Patienten) wird mit 1 Punkt beurteilt. Der bestmögliche Verlauf (Patient nicht bzw. nur leicht behindert) mit 5 Punkten.

Beschreibung	Score
Leicht/nicht behindert	5

„Wiederaufnahme von Alltagsaktivitäten möglich, auch wenn kleine körperliche oder geistige Defizite bestehen“	
<b>Mäßig behindert</b> „Patient ist unabhängig, soweit die Aktivitäten die Bewältigung des Alltages betreffen; es bestehen Einschränkungen wie Dysphasie, Hemipares, Ataxie als auch intellektuelle und/oder Einschränkungen in der Merkfähigkeit oder Persönlichkeitsveränderungen.“	4
<b>Schwer behindert</b> “Es bestehen körperliche und/oder geistige Beeinträchtigungen, die die Unterstützung in der Bewältigung von Alltagsaktivitäten notwendig machen“	3
<b>Persistierender vegetativer Zustand</b> „Der Patient zeigt keine offensichtlichen kortikalen Funktionen“	2
<b>Tod</b>	1

Tab. 3 Glasgow Outcome Scale für Erwachsene – erhoben bei Patientenentlassung

Für die Auswertungen wurden Score 4 + 5 zusammengefasst unter „gutes Outcome“. Score 3 „mittleres Outcome“ und Score 1 + 2 unter „schlechtes Outcome“.

Beschreibung	Score
Gutes Outcome	4 + 5
Mittleres Outcome	3
Schlechtes Outcome	1 + 2

Tab. 4 Glasgow Outcome Scale für Erwachsene – erhoben bei Patientenentlassung - Zusammenfassung

#### 3.2.4. Klinische Daten

Es erfolgte eine Beschreibung des Bewusstseinzustandes, der motorischen Entäußerung, der Augenreaktion sowie der Sprache des Patienten im Status epilepticus. Es wurden dafür folgende Unterscheidungen und Beschreibungen vorgenommen:

<b>Bewusstseins- zustand</b>	<b>Augenreaktion</b>	<b>Aphasie</b>	<b>Motorische Entäußerung</b>
Nicht kontaktfähig	Blickwendung nach links	Neu aufgetreten	Klonus
Eingeschränkt kontaktfähig	Blickwendung nach rechts	Vorbestehend	Tonus
Wach	Unbekannt	Unbekannt	Tonisch-klonisch
Komatös			Myoklonien
Soporös			Manuelle Automatismen
Somnolent			Orale Automatismen
Desorientiert			Unbekannt
Orientiert			
Verwirrt			
Vigilanz- verschlechterung			
Unbekannt			

*Tab 5. Beschreibung der Klinik im Status epilepticus*

Bei motorischen Äußerungen wurden diese entsprechend ihrem Auftreten sowie dem betroffenen Körperteil erfasst; Bsp: Klone linker Arm.

### 3.2. 5. Semiologische Anfallsklassifikation des Status epilepticus (SCSE)

Die SCSE der Statusereignisse wurde gemäß der Vorgehensweise und Systematik, die anhand authentischer Fälle bei Epilepsiepatienten mit einem Status epilepticus verdeutlicht wurden (Rona et al., 2005) und sich auf die Semiologische Anfallsklassifikation (SAK – Tabelle 11) bei Epilepsiepatienten (Lüders und Noachtar, 1995; Noachtar und Lüders, 1997; Noachtar et al., 1998d) stützen, vorgenommen. Die SCSE klassifiziert die Anfälle nach der klinisch prädominanten Anfallssemiologie. Die hierarchisch gegliederte SCSE ist in Tab.6 zusammengefasst. Die folgenden Erläuterungen einzelner Anfallsformen der SCSE beschränken sich auf die bei den 311 Status-Patienten dokumentierten Anfallsformen.

#### 3.2.5.1. Aura Status

Es treten ausschließlich subjektive Symptome auf, die nicht von objektiven Symptomen begleitet sind. Auren dauern typischerweise Sekunden bis wenige Minuten. Wenn sie lange genug andauern, um der Definition „Status epilepticus“ zu genügen, werden sie als „Aura-Status“ bezeichnet. Auren können auch ohne entsprechende EEG-Veränderungen auftreten. Um Verwirrungen zu vermeiden mit anderen nicht epileptischen Phänomenen, haben wir einen „Aura Status“ nicht als solchen klassifiziert, wenn nicht ein entsprechende EEG-Korrelation vorlag.

Der „Aura Status“ kann in den folgenden Subtypen unterschieden werden:

- Somatosensibler Aura Status

„Parästhesien“ mit einer deutlichen somatotopischen Lokalisation. Diese „Parästhesien“ können auch von einer Körperregion zu einer anderen wandern („Jacksonian march“).

- Auditorischer Aura Status

Verlängerte oder wiederkehrende auditorische Halluzinationen oder Illusionen. Komplexe auditorische Halluzinationen, wie z.B. das Hören von Stimmen oder Melodien, die nicht das vorherrschende Symptom sind oder von anderen „Verzerrungen der Wahrnehmung“ begleitet werden, sind als „psychische Aura“ zu klassifizieren.

- Gustatorischer Aura Status

Verlängerte oder wiederkehrende Geschmackswahrnehmungen, die nicht durch externe Stimuli verursacht sind.

- Vegetativer Aura Status

Verlängerte oder wiederkehrende subjektiv vegetative Empfindungen wie Tachykardien, Änderung der Atmung oder Hitzewallungen usw. Wenn sich die Symptome objektivieren lassen (veränderte vegetative Funktion), soll das Ereignis als „Vegetativer Status“ dokumentiert werden.

- Epigastrischer Aura Status

Verlängertes oder wiederkehrendes zumeist vages, unangenehmes Gefühl wie Übelkeit oder Bauchschmerzen, im Epigastrium mit einer Tendenz, nach „oben“ aufzusteigen (Van Buren, 1963; Palmieri and Gloor, 1992). Begleitende psychische Phänomene, insbesondere Angstinhalte, werden von den Patienten häufig parallel angegeben und können eine differentialdiagnostische Einstufung zwischen einer zusätzlichen psychischen Aura und einer Angstreaktion auf die epigastrische Aura erschweren.

- Psychischer Aura Status

Besteht aus einem „merkwürdigen Gefühl“, wobei die innere oder äußere Welt in einer verzerrten Weise wahrgenommen wird. Hierzu gehören die häufigen déjà vu und jamais vu Sensationen. Dieser Aura Status besteht aus dem Gefühl, Objekte, eine Situation oder Konstellation als bekannt oder fremd zu erleben, wobei der Patient das klare Gefühl hat, dass es sich um ein irreales, fremdes Gefühl handelt. Emotionen wie Angst und Furcht werden ebenfalls häufig dabei beobachtet.

### 3.2.5.2. Dyskognitiver Status

Dabei handelt es sich um eine neue Beschreibung eines Status epilepticus, bei dem hauptsächlich die Kognition beeinträchtigt ist. Dabei werden Veränderungen von verschiedenen Komponenten der Wahrnehmung wie Auffassungsgabe, Aufmerksamkeit, Emotionen, Gedächtnis, Bewusstsein aber auch motorische Funktionen beurteilt. In der Praxis werden 3 Typen des Dyskognitiven Status unterschieden (dialeptisch, delirant und aphasisch) bezogen auf das hauptsächlich klinische Erscheinungsbild. Statusepisoden, die einem der 3 Typen nicht eindeutig zugeordnet werden können, werden als Dyskognitiver Status klassifiziert.

- Dialeptischer Status

Verlängertes oder wiederkehrendes Ereignis bei aufgehobener Kontaktfähigkeit und Amnesie oder bei zunehmender Kontaktlosigkeit, die nicht durch motorische Veränderungen verursacht wird. Motorische Phänomene sind auf ein Minimum

reduziert. Diese Form eines Status kann sowohl Ausdruck eines generalisierten wie auch eines fokalen Anfallsgeschehens sein.

- Deliranter Status

Dabei handelt es sich um eine neue Beschreibung einer verlängerten oder wiederkehrenden Episode von Verwirrtheit, emotionalen Veränderungen, Denkstörungen mit einer psychotischen Assoziation und agitiertem Verhalten.

- Aphasischer Status

Hierbei handelt es sich um ein verlängertes oder wiederkehrendes Ereignis, bei dem die Sprechfähigkeit oder das Sprachverständnis gestört sind ohne Beweis für eine Dysfunktion der primären motorischen bzw. sensorischen Leitungsbahn.

### 3.2.5.3. Motorischer Status

Status, deren hauptsächliches Merkmal motorische Entäußerungen sind, werden motorische Status genannt. Motorische Status werden weiter unterteilt in einfach- und komplex-motorische Status, je nachdem welche Bewegungsmuster vorherrschen.

### 3.2.5.4. Einfach-Motorischer Status

Einfach-motorische Status zeichnen sich durch andauernde bzw. mehrfache unwillkürliche Bewegungsabläufe aus, die sich von physiologischen Bewegungen und Haltungen durch ihre unnatürliche Geschwindigkeit, ihre zeitliche Abfolge oder Haltung unterscheiden. Solche Bewegungsabläufe können auch durch elektrische Stimulation des primär motorischen Kortex hervorgerufen werden (z.B. klonisch, versiv oder tonisch).

- Tonischer Status

Andauernde oder wiederholende anhaltende Kontraktion einer oder mehrerer Muskelgruppen, so dass eine tonische Haltung resultiert. Es sind bevorzugt bilateral proximale Muskelgruppen betroffen, sie zeigen jedoch oft auch ein Überwiegen einer Körperseite. Tonische Status bestehen aus Serien repetitiver Muskelkontraktionen, die zu hochfrequent sind, um einzelne Klone hervorzurufen, und resultieren deshalb in einer tonischen Anspannung.

- Klonischer Status

Andauernde Serien kurzer rhythmischer Muskelkontraktionen von 0,2 – 5 Hz. (Noachtar und Arnold, 1998). Unilaterale klonische Anfälle betreffen zumeist distale Extremitätenabschnitte oder das Gesicht.

- Tonisch-Klonischer Status

Geordnete Abfolge einer tonischen Phase (Verkrampfung und Haltungsänderung aller Extremitäten), gefolgt von einer klonischen Phase (repetitive Zuckungen), die sich ständig wiederholt. Diese Anfälle sind meistens generalisiert (= klassisch „großer“ tonisch-klonischer Anfall – Grand mal Anfall), der aber auch nur eine Körperseite betreffen kann (= Hemi tonisch-klonischer Anfall einer Körperseite).

- Myoklonischer Status

Serie von unregelmäßigen, kurzen (< 100 ms) Muskelkontraktionen, die mehrere Muskelgruppen betreffen können.

- Versiver Status

Verlängerte oder wiederkehrende horizontale Blickwendung, die mit einer Kopf- und gelegentlich auch Körperdrehung zur gleichen Seite einhergeht. Die initiale laterale Blickwendung kann sowohl tonisch als auch sakkadisch erfolgen. Ähnlich wendet sich der Kopf tonisch oder auch klonisch zur Seite. Dabei kommt es auch zu einer Aufwärtsbewegung des Kinns, die zu einer unnatürlichen Kopfhaltung führt. Nur extreme und anhaltende Wendungen werden als Versiver Status bezeichnet (Wyllie et al. 1986). Dieser kommt durch eine epileptische Erregung des kontralateralen Augenfeldes zustande.

### 3.2.5.5. Komplex-Motorischer Status

Wenn anhaltende oder sich wiederholende komplexe Bewegungen das Anfallsbild beherrschen, die natürlichen Bewegungsmustern ähneln, und nur in einem inadäquaten Zusammenhang auftreten (z. B. Automatismen), sprechen wir von einem komplex-motorischen Status. Die Bewegungen sind von normalen Bewegungen nur durch ihre situative Unangemessenheit zu differenzieren.

- Hypermotorischer Status

Anhaltende oder wiederkehrende heftige, hauptsächlich die stammnahe Muskulatur betreffende, zum Teil bizarr anmutende Bewegungsabläufe. Die Bewegungen selbst könnten, so chaotisch oder z. T. repetitiv sie auch erscheinen ("Fahrradfahren"), unter physiologischen Umständen ebenfalls auftreten, sind aber völlig situationsinadäquat. Das Bewusstsein kann erhalten sein.

- Automotorischer Status

Es treten dabei anhaltende oder wiederkehrende komplexe Bewegungen der distalen Extremitäten und der Mundregion auf. Diese sind vor allem durch orale Automatismen (schmatzen) oder Automatismen der Hände (nesteln) gekennzeichnet.

### 3.2.5.6. Komatöser Status

Ereignis bei aufgehobener Kontaktfähigkeit in tiefer Bewusstlosigkeit ohne Reaktion auf äußere Reize, das nicht durch motorische Veränderungen verursacht wird. Motorische Phänomene sind auf ein Minimum reduziert. Diese Form eines Status kann sowohl Ausdruck eines generalisierten wie auch fokalen Statusmuster im EEG sein. Die Klassifizierung „Komatöser Status“ stützt sich auf das entsprechende Statusmuster im EEG. In Abgrenzung zum „Dialeptischen Status“ finden sich im „Komatösen Status“ geschlossene Augen.

1. Hierarchiestufe	2. Hierarchiestufe	3. Hierarchiestufe
Aura Status		
	Somatosensible Aura Status	
	Auditorische Aura Status	
	Gustatorische Aura Status	
	Vegetative Aura Status	
	Epigastrische Aura Status	
	Psychische Aura Status	
Dyskognitiver Status		
	Dialeptischer Status	
	Deliranter Status	
	Aphasischer Status	
Motorischer Status		
	Einfach-motorischer Status	
		Tonischer Status
		Klonischer Status
		Tonisch-Klonischer

		Status
		Myoklonischer Status
		Versiver Status
	Komplex-motorischer Status	
		Hypermotorischer Status
		Automotorischer Status
Komatöser Status		

Tab. 6 Hierarchisch gegliederte SCSE

### 3.2.6. Zuordnung semiologische Anfallsklassifikation zu CSE und NCSE

Die semiologische Anfallsklassifikation des Status epilepticus (SCSE) wurde wie folgt einem NCSE bzw. CSE zugeordnet.

NCSE	CSE
Aura Status	Motorischer Status
Dyskognitiver Status	Hypermotorischer Status
Komatöser Status	
Automotorischer Status	

Tab. 7: Zuordnung semiologische Anfallsklassifikation des Status epilepticus (SCSE) zu NCSE und CSE

### 3.2.7. Anfallsevolution

Die Anfallsevolution reflektiert die Ausbreitung der epileptischen Erregung, die Änderung des klinischen Erscheinungsbildes sowie die Komplexität vieler Status-Episoden im Zeitverlauf. Die SCSE und die SAK bieten die Möglichkeit, verschiedene Anfallsevolutionen durch die Verbindung von epileptischen Anfällen und Status epilepticus darzustellen. Hierzu werden die einzelnen Anfallsformen sozusagen als Komponenten der Anfallsentwicklung verstanden und durch Pfeile ( $\Rightarrow$ ) miteinander verbunden (Lüders et al., 1993; Lüders und Noachtar, Noachter und Lüders 1997; 1995; Rona et al., 2005). Alle in dem Gesamtkollektiv der 362 Statusereignisse beobachteten Anfallsevolutionen sind nach diesem System verschlüsselt worden und

bilden die Grundlage dieser Studie. Typische Anfallsevolutionen bei Status-Patienten werden beispielhaft folgendermaßen dargestellt:

- Ein Patient erlitt 2 aufeinander folgende generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTKA). In der darauf folgenden Nacht entwickelte sich eine tonisch-klonische Episode der linken Gesichtshälfte und des linken Armes. Im weiteren Verlauf ist der Patient im Wachzustand nicht mehr kontaktfähig (dialeptischer Status).

2 x GTKA  $\Rightarrow$  SE: tonisch-klonischer Status Gesicht und Arm links  $\Rightarrow$  SE: dialeptischer Status

- Ein Patient erleidet einen GTKA. Daraufhin entwickelt der Patient einen Status, in dem er abwechselnd komatös ist oder Kloni der linken Hand aufweist.  
GTKA  $\Rightarrow$  SE: komatös  $\Leftrightarrow$  SE: Klonischer Status der linken Hand.

Insgesamt wurden pro Statusereignis bis zu maximal – 4 – Anfalls- bzw. Statusevolutionen erfasst.

### 3.2.8. Ätiologie

Der Ätiologie des Status epilepticus wurden die Informationen aus den Arztbriefen, bildgebenden Befunden sowie Krankenakten zugrunde gelegt, die nach heutigem Wissensstand Ursache für einen Status epilepticus sein können (siehe Tab. 8).

Wenn sich aus den Unterlagen mehrere potentielle Ursachen ergaben, wurde die am wahrscheinlichste als Hauptursache ausgewählt und durch bis zu – 4 – weitere Nebendiagnosen ergänzt. Die Entscheidung wurde auch unter Berücksichtigung der Statuslokalisation getroffen.

Zuerst wurde die Ätiologie analog Hauser in verzögert symptomatisch („remote symptomatic“), akut symptomatisch und unbekannt klassifiziert (Hauser WA. 1990). Die Einteilung in akut symptomatisch erfolgte dabei, wenn die Ursache für den Status epilepticus nicht mehr als 7 Tage zurücklag. Wenn keine Ursache für den Status epilepticus eruiert werden konnte erfolgte die Einteilung in unbekannt.

<b>Primäre Kategorie</b>	<b>Definition</b>
Unbekannt	Eine Statusursache konnte aufgrund der vorliegenden Unterlagen nicht eruiert werden

Symptomatisch	Es ist eine vorbestehende Epilepsie bekannt bzw. ein in der Vergangenheit stattgehabter Status – jedoch kann eine kausale Ursache, wie z. B. Medikamentenentzug, nicht gefunden werden
ZNS-Hypoxie	Hypoxischer Hirnschaden; meist Zustand nach Herzstillstand und Reanimation
Infektiös	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre ZNS-Infektionen (viral und bakteriell)</li> <li>• Septisch-metabolische Enzephalopathie</li> <li>• HIV assoziierte Enzephalopathie</li> </ul>
Medikamentenentzug	Bei vorbestehender Epilepsie liegt der Medikamentenspiegel der antikonvulsiven Therapie nicht im Wirkungsbereich bzw. wurden die Antikonvulsiva nicht eingenommen (Bsp.: im Rahmen eines Aufenthaltes im Epilepsie-Video-Monitorings)
Metabolisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elektrolytentgleisungen</li> <li>• Hypoglykämien</li> <li>• Hypothyreose</li> <li>• Kombination aus obig genannten metabolischen Ursachen</li> </ul>
Neoplastisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre ZNS-Tumore</li> <li>• ZNS-Metastasen</li> <li>• Meningiosis carcinomatosa</li> </ul>
Neurodegenerativ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Creuzfeldt-Jakob-Krankheit</li> <li>• Demenzielles Syndrom</li> <li>• Hydrocephalus</li> <li>• Leukenzephalopathie</li> <li>• Parkinsonsyndrom</li> </ul>

Alkoholentzug	
Traumatisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Z. n. Schädel-Hirn-Trauma</li> <li>• Z. n. traumatisch bedingter zerebraler Blutung</li> <li>• Z. n. traumatisch bedingtem ZNS-Substanzdefekt</li> <li>• Z. n. Hirnkontusion</li> </ul>
Toxisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Medikamenten induziert</li> <li>• Alkoholintoxikation</li> </ul>
Vaskulär	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Z. n. Ischämie</li> <li>• Z. n. zerebraler Blutung</li> <li>• Mikroangiopathie</li> </ul>

*Tab Nr.:8 Beschreibung der Ätiologien*

### 3.2.9 Lokalisation

Die Bestimmung der entsprechenden Lokalisation erfolgte anhand des Statusmusters im EEG.

Wenn kein EEG vorhanden war, erfolgte die Bestimmung bei einigen Status anhand der klinischen Anfallssemiologie. Hier wurde folgende Zuweisung getroffen:

<b>SCSE</b>	<b>Lokalisation</b>
Einfach-motorischer SE	Fokal unilateral
Klonischer SE unilateral	Fokal unilateral
Tonischer SE	Fokal unilateral
Versiver SE	Fokal unilateral
Tonisch-klonischer SE unilateral	Fokal unilateral
GTKA	Generalisiert

*Tab. 9 Zuordnung Lokalisationen*

Wenn kein EEG vorlag und die klinische Anfallssemiologie nicht eindeutig einer Lokalisation zugeordnet werden konnte, wurde die Lokalisation mit „unbekannt“ erfasst.

### 3.2.10. Statusdauer und Einteilung nach Ansprache auf Therapie

In den Fällen, in denen die Statusdauer exakt zu ermitteln war, z. B. bei Statusereignissen während eines EEG-Video-Monitorings, wurde die Statusdauer in Minuten angegeben. Ansonsten erfolgte die Einteilung der Statusdauer in Intervallen wie folgt:

≤ 1 Tag	≥ 1 Tag	≤ 3 Tage	≤ 7 Tage	≤ 14 Tage	≤ 30 Tage	≥ 30 Tage
---------	---------	----------	----------	-----------	-----------	-----------

Ein Beispiel soll das Vorgehen genau erläutern. Ein Patient wurde eingewiesen mit Verdacht auf eine NCSE. Die Wesensveränderung, wie Verwirrtheit, sei gegen 11.00 Uhr des Vorstellungstages aufgetreten. Bei Aufnahme gegen 12.00 Uhr bestätigte sich der Verdacht auf einen NCSE im EEG. Eine medikamentöse Therapie wurde eingeleitet. Am nächsten Morgen zeigte sich in einem EEG gegen 9.00 Uhr morgens, dass der Status erfolgreich durchbrochen wurde. Die Statusdauer wird mit ≤ 1 Tag erfasst.

Wenn keine Statusdauer ermittelt werden konnte, erfolgte die Erfassung mit „unbekannte Statusdauer“.

### 3.2.11. Statusbehandlung

Die Erfassung der Statusbehandlung erfolgte nach folgendem Stufenschema.

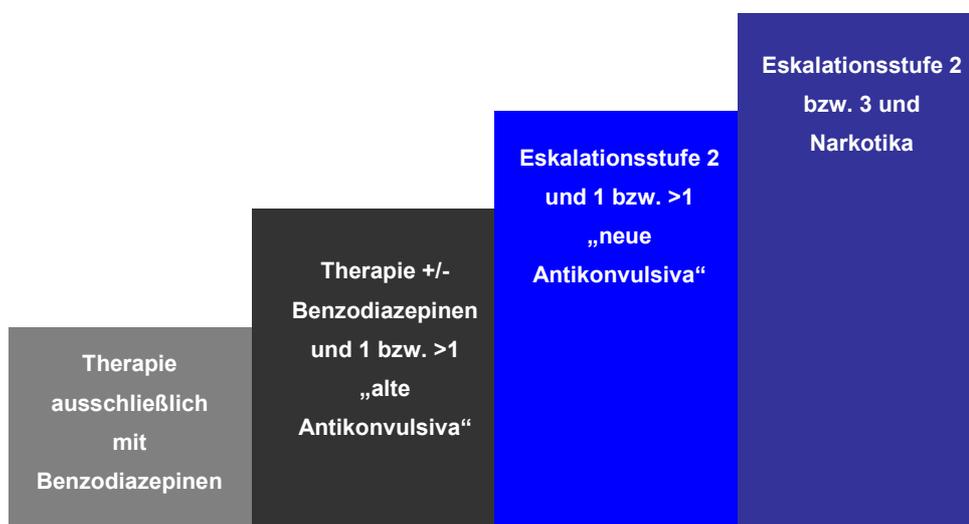


Abb 1: Darstellung der Therapiestufen

Therapiestufe	Medikamente
Stufe 1	Die Therapie erfolgte ausschließlich mit Benzodiazepinen
Stufe 2	Neben Benzodiazepinen wurden auch 1 oder mehrere „alte“ Antikonvulsiva eingesetzt
Stufe 3	Zusätzlich zu Stufe 2 wurden ein oder mehrere „neue“ Antikonvulsiva zur Statusbehandlung eingesetzt
Stufe 4	Zusätzlich zu Stufe 2 oder 3 wurden 1 oder mehrere Narkotika zur Statusbehandlung angewendet.

Tab. 10 Erklärung der Therapiestufen

- An Benzodiazepinen wurden Diazepam, Lorazepam, Clobazam und Clonazepam alleine oder in Kombination eingesetzt.
- Als „alte“ Antikonvulsiva werden Phenytoin, Valproat, Carbamazepin und Phenobarbital bezeichnet.
- Als „neue“ Antikonvulsiva werden Levetiracetam, Topiramaten, Oxcarbazepin, Lamotrigin, Gabapentin und Zonisamid bezeichnet.
- Als „Narkotika“ wurden Midazolam, Propofol, Thiopental, Etomidat, Ketamin und Sufentanyl eingesetzt (Feddersen und Trinka 2012).

### 3.2.12 EEG

Es wurden die während des stationären Aufenthaltes durchgeführten EEGs hinsichtlich ihres Grundrhythmus, Statusmuster und ihrer epilepsietypischen Potentialen (ETP) analysiert und erfasst.

### 3.2.13 Vorbestehende Epilepsie und/oder vorbestehender Status epilepticus

Bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte bzw. einem bereits in der Vergangenheit stattgefundenen Status epilepticus wurden jeweils die

- Anfallsklassifikation,
- Anfallssemiologie,
- das Epilepsiesyndrom,
- die Ätiologie sowie
- die aktuelle Therapie der Epilepsie

aus den vorhandenen Unterlagen, wie Briefen aus der Epilepsieambulanz und dem EEG-Videomonitoringbericht, erfasst.

Eine „Epilepsie in der Vorgeschichte“ wurde definiert, wenn vor dem Statusereignis mindestens einmal ein epileptischer Anfall stattgefunden hat.

1. Epileptischer Anfall □			
2. Aura		2.1. Somatosensible Aura ♦	
		2.2. Visuelle Aura ♦	
		2.3. Auditorische Aura ♦	
		2.4. Olfaktorische Aura	
		2.5. Gustatorische Aura	
		2.6. Vegetative Aura	
		2.7. Epigastrische Aura	
		2.8. Psychische Aura	
3. Dialeptischer Anfall □		3.1. Typischer dialeptischer Anfall □	
4. Vegetativer Anfall ♦			
5. Motorischer	5.1. Einfach-	5.1.1. Epileptischer Spasmus ♦	
Anfall ♦ □	motorischer		5.1.1.1. Myoklonischer Anfall ♦
	Anfall ♦		5.1.1.2. Tonischer Anfall ♦
		5.1.2. Klonischer Anfall ♦	
		5.1.3. Tonisch-klonischer Anfall ♦	
		5.1.4. Versiver Anfall ♦	
	5.2. Komplex-	5.2.1. Hypermotorischer Anfall □	
	motorischer	5.2.2. Automotorischer Anfall □	
	Anfall □	5.2.3. Gelastischer Anfall □	
6. Besondere Anfallsformen		6.1 Atonischer Anfall ♦	
		6.2 Negativ myoklonischer Anfall ♦	
		6.3. Astatischer Anfall	
		6.4. Akinetischer Anfall ♦ □	
		6.5. Aphasischer Anfall □	
		6.6. Hypomotorischer Anfall □	

## 7. Unklassifizierter Anfall

*Tab. 11 Anfallsformen der Semiologischen Anfallsklassifikation (SAK) (Noachtar et al., 1998d). ♦ Anfallsformen, deren somatotope Lokalisation angegeben werden kann., □ Anfallsformen, deren iktale oder postiktale Semiologie auf die Hemisphäre des Anfallsursprungs weist.*

### 3.2.14 Bildgebende Verfahren

Zur präzisen Einordnung der Ätiologie (Bsp: stattgehabter Apoplex) bzw. der Statuslokalisation wurden durchgeführte bildgebende Verfahren wie craniale Computertomographie, Schädel-Magnetresonanztomographie, bzw. der Statuslokalisation auch Positionsemissionstomographie und SPECT herangezogen.

### 3.3 Datenerhebung und angewandte statistische Verfahren

#### 3.3.1 Datenerhebungsbogen

Nr.					
Pat. Nr.					
Name					
Vorname					
Geschlecht					
Geburtsdatum					
Alter					
Aufnahmedatum					
Station					
Statusbeginn	Datum	Uhrzeit:	h	min	sek
Statusende	Datum	Uhrzeit:	h	min	sek
Dauer	min				
Medikation von Notarzt /auswärtigem KH	Ja				nein
	Status durchbrochen	ja	nein		
	Diazepam	mg			
	Clonazepam	mg			
	Lorazepam	mg			
	Midazolam	mg			
	Phenytoin	mg			
	Fosphenytoin	mg			
	Phenobarbital	mg			
	Propofol	mg			
	Andere	mg			
Medikation auf Station					
	Diazepam	mg			
	Clonazepam	mg			
	Lorazepam	mg			
	Midazolam	mg			
	Phenytoin	mg			
	Fosphenytoin	mg			
	Phenobarbital	mg			
	Propofol	mg			

	Carbamazepin	mg				
	Topiramat	mg				
	Valproat	mg				
	Andere	mg				
Status					ja	nein
SAK		Somatotope Lokalisation	ja	nein		
	1.Epileptischer Anfall					
	2.Aura					
	a) Somatosensibel					
	b) Visuelle					
	c) Auditorische					
	d) Olfaktorische					
	e).Gustatorische					
	f) Psychische					
	g) Epigastrische					
	h) Autonome					
	3. Absence-Anfall					
	4. Motorischer Anfall					
	4.1.Einfach motorischer Anfall					
	a) Klonischer Anfall					
	b) Tonischer Anfall					
	c) Tonisch-klonischer Anfall					
	d) Atonischer Anfall					
	e) Myoklonischer Anfall					
	f) Versiver Anfall					
	4.2.Komplex-motorischer Anfall					
	a) Hypomotorischer Anfall					
	b) Automotorischer Anfall					
	c) Hypermotorischer Anfall					
	5.Unklassifizierter Anfall					
	6. psychogener Anfall					
Anfallsevolution	→	→	→	→	→	
	→	→	→	→	→	
	→	→	→	→	→	
EEG abgeleitet					ja	nein
	1. Statusmuster					
	1.1 generalisiert					

	1.2.lateralisiert	a) links	b) rechts		
	1.3. frontal	a) links	b) rechts		
	1.4. temporal	a) links	b) rechts		
	1.5.parietal	a) links	b) rechts		
	1.6. okzipital	a) links	b) rechts		
	2.Periodisches Muster				
	2.1.PLEDs				
	2.1.1.generalisiert				
	2.1.2. BiPLEDS				
	2.1.3. lateralisiert	a) links	b) rechts		
	3.Verlangsamung	intermittierend	kontinuierlich		
	3.1 delta				
	3.2 theta				
	a) frontal	a) links	b) rechts		
	b) temporal	a) links	b) rechts		
	c) parietal	a) links	b) rechts		
	d) okzipital	a) links	b) rechts		
	4. Koma				
	4.1. alpha				
	4.2. beta				
	4.3. delta				
	4.4. theta				
	5. Burst-Suppression				
	5.1. generalisiert				
	5.2. lateralisiert	a) links	b) rechts		
	6. ETP				
	6.1 generalisiert				
	6.2.lateralisiert	a) links	b) rechts		
	6.3. frontal	a) links	b) rechts		
	6.4. temporal	a) links	b) rechts		
	6.5.parieto	a) links	b) rechts		
	6.6. okzipital	a) links	b) rechts		
	7. Anderes				
Ätiologie bekannt				ja	nein
	Hirnfarkt				
	Hirnblutung				
	posthypoxischer Hirnschaden				

	Alkoholentzug						
	metabolische Entgleisung						
	SHT						
	Infektion des ZNS						
	Tumor des ZNS						
	Drogen-Intoxikation					ja	nein
			Heroin				
			Kokain				
			LSD				
			Amphetamine				
			Andere:				
	Drogenentzug					Ja	nein
			Heroin				
			Kokain				
			LSD				
			Amphetamine				
			Andere:				
	Medikamenten-entzug					ja	nein
			Phenytoin				
			Valproat				
			Carbamazepin				
			Lamotrigin				
			Topiramat				
			Gabapentin				
			Vigabatrin				
			Felbamat				
			Tiagabin				
			Oxcarbazepin				
			Benzodiazepin				
			Barbiturat				
			Andere				
Epilepsie bekannt						ja	nein
	Fokale Epilepsie		li		Re		
	Temporal-lappen-epilepsie	li	re	bitemp	Mesiale	neo-kortikale	

	Frontal- lappen- epilepsie	li	re	supplementär sensomotorische		
	Peri-Rolandische Epilepsie	Li	re			
	Parieto-Okzipitallappen- Epilepsie	Li	re			
	Rasmussen-Syndrom	Li	re			
	Benigne fokale Epilepsie d. Kindesalters	Li	re			
	Generalisierte Epilepsie				ja	nein
	Absence Epilepsie					
	Juvenile myoklonische Epilepsie					
	Grand mal Epilepsie					
	West-Syndrom					
	Lennox-Gastaut-Syndrom					
	Progressive Myoklonusepilepsie					
	Andere					
Anfalls- klassifikation		Somatotope Lokalisation			ja	nein
	1.Epileptischer Anfall					
	2.Aura					
	a) somatosensibel					
	b) visuell					
	c) auditorisch					
	d) olfaktorisch					
	e) gustatorisch					
	f) psychisch					
	g) epigastrisch					
	h) autonom					
	3. Absence-Anfall					
	4. Motorischer Anfall					
	4.1.Einfach motorischer Anfall					
	a) Klonischer Anfall					
	b) Tonischer Anfall					
	c) Tonisch-klonischer Anfall					
	d) Atonischer Anfall					
	e) Myoklonischer Anfall					
	f) Versiver Anfall					
	4.2.Komplex-motorischer Anfall					

	a) Hypomotorischer Anfall					
	b) Automotorischer Anfall					
	c) Hypermotorischer Anfall					
	5. Unklassifizierter Anfall					
	6. psychogener Anfall					
Anfallsevolution	→	→	→	→	→	
	→	→	→	→	→	
	→	→	→	→	→	
Gelegenheits- anfälle					ja	nein
	Fieberkrämpfe					
	Situationsbezogene Anfälle					
	Isolierte Anfälle					
	Andere					

Abb 2. Datenerhebungsbogen

### 3.3.2 Statistische Analysen

Die statistische Auswertung der Arbeit wurde mit Hilfe des Programmes SPSS (Statistical Package for Social Science, Version 11.0) durchgeführt. An statistischen Prüfmethode wurden Korrelationsanalysen mittels der Spearman-Korrelation für nicht parametrische Tests, relative Häufigkeiten mittels  $\chi^2$ -Test, dem exakten Test nach Fisher und multiple logistische Regression verwenden. Ein p-Wert  $<0,05$  galt als statistisch signifikant.

Logistische Regression wurde verwendet, um jeden möglichen prognostischen Faktor bewerten zu können.

Eine multivariate logistische Regressionsanalyse wurde verwendet, um zu bestimmen, welcher prognostische Faktor, wenn sie gemeinsam berücksichtigt werden, der beste Prädiktor für ein gutes Outcome ist.

Alle Auswertungen zu Häufigkeiten, Korrelationen, logistischer Regression und Multivariatsanalysen beziehen sich auf die erfassten 311 Ereignisse.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientenkollektiv

Insgesamt konnten 362 Statusereignisse bei 311 Patienten im Auswertungszeitraum erfasst werden. In die Auswertung floss jeweils das erste dokumentierte Ereignis pro Patient,  $n = 311$ , mit ein. Das Gesamtkollektiv der 311 Patienten mit einem Status epilepticus bestand aus 143 Männern und 168 Frauen. Das Durchschnittsalter zum Statuszeitpunkt betrug 62 Jahre und variierte von 12 bis zu 97 Jahren. Bei den Männern betrug das Durchschnittsalter 59 Jahren (16 – 94 Jahre) und bei den Frauen 65 Jahre (12 – 97 Jahre). Am häufigsten traten Statusereignisse bei Patienten in der 6. Dekade,  $n = 74$  (24%), und 7. Dekade,  $n = 73$  (24%), auf.

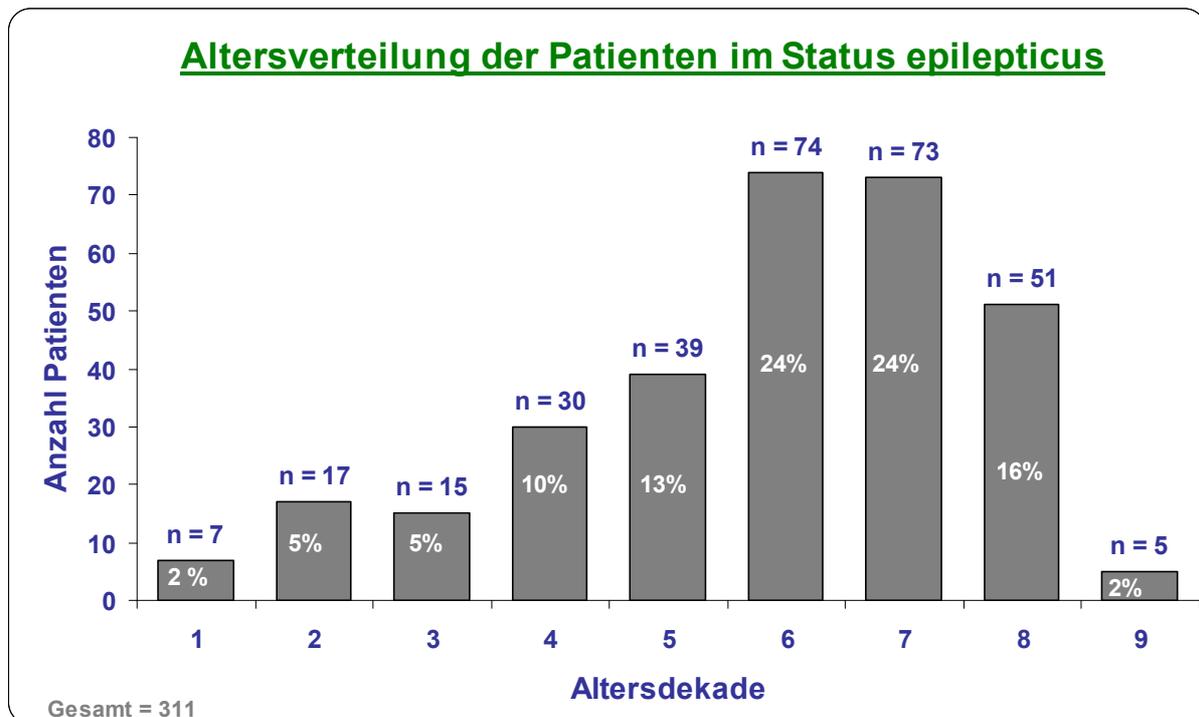


Abb 3. Altersverteilung nach Dekade. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten in der jeweiligen Dekade an. Mittelwert = 62 Jahre

#### 4.1.1 Vorbestehende Epilepsie im Vergleich mit de-novo Status epilepticus

Bei 141 (45 %) Patienten war eine Epilepsie vorbestehend. Bei 170 Patienten (55%) trat ein Statusereignis als de-novo Status auf. Von 285 Patienten wiesen 25 (8%) in der Vorgeschichte bereits ein Statusereignis auf; 260 (82%) Patienten erlitten erstmalig einen Status epilepticus.

#### 4.1.2 Glasgow Coma Scale bei Aufnahme

Bei Patientenaufnahme wurde die Glasgow Coma Scale (GCS) ermittelt, wovon bei 130 Patienten (42%) eine leichte Bewußtseinsstörung (GCS 13 – 15) erhoben wurde, bei 93 Patienten (30 %) eine mittelschwere Bewußtseinsstörung (GCS 9 – 12) und bei 84 Patienten (27 %) eine schwere Bewußtseinsstörung (GCS 3 – 8).

Dabei korrelierte das Alter mit dem GCS. Je älter die Patienten, desto niedriger waren die GCS-Werte bei Aufnahme ( $r = 0,481$ ,  $p < 0,01$ ).

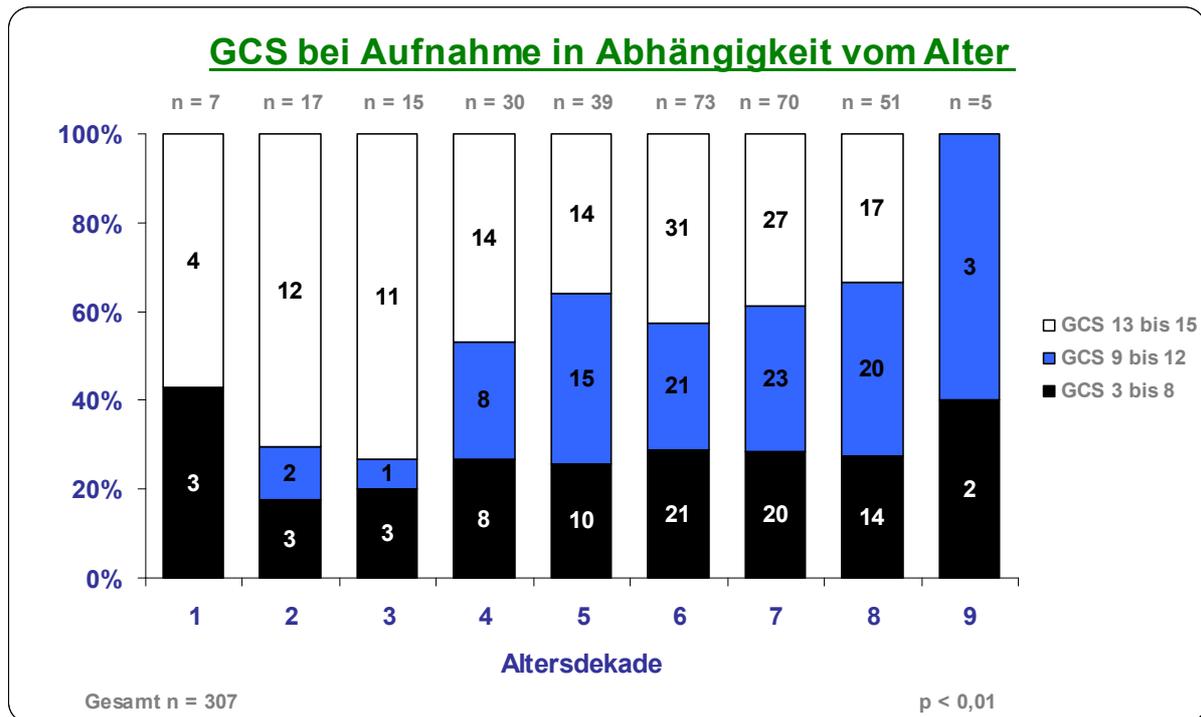


Abb 4: GCS bei Aufnahme abhängig vom Alter. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Patientenalter und GCS bei Aufnahme ( $r = 0,481$ ,  $p < 0,01$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen GCS bei Aufnahme an.

#### 4.1.3 Glasgow Outcome Scale bei Entlassung

Für 296 Patienten konnte die Glasgow Outcome Scale (GOS) bei Entlassung ermittelt werden. 117 (40 %) der Patienten wiesen bei Entlassung ein gutes Outcome (nicht oder leicht behindert und mäßig behindert) und 116 (39 %) Patienten wiesen ein mittleres Outcome (schwer behindert) auf. Insgesamt wiesen 63 Patienten (21%) bei Entlassung ein schlechtes Outcome (persistierender vegetativer Status und Tod) auf. Die Mortalitätsrate lag in dieser Studie bei 13 % ( $n = 37$ ) während des Krankenhausaufenthaltes. Je älter die Patienten, desto niedriger der GOS bei Entlassung ( $r = 0,352$ ,  $p < 0,01$ ).

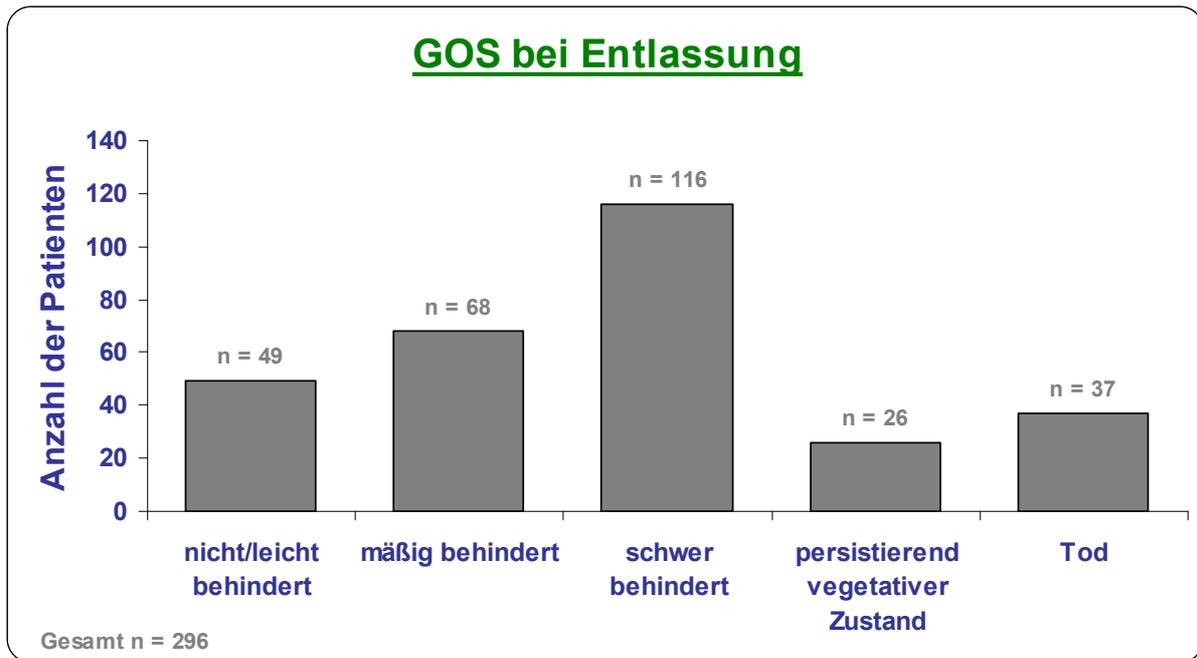


Abb 5: GOS bei Entlassung. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit dem jeweiligen GOS bei Entlassung an.

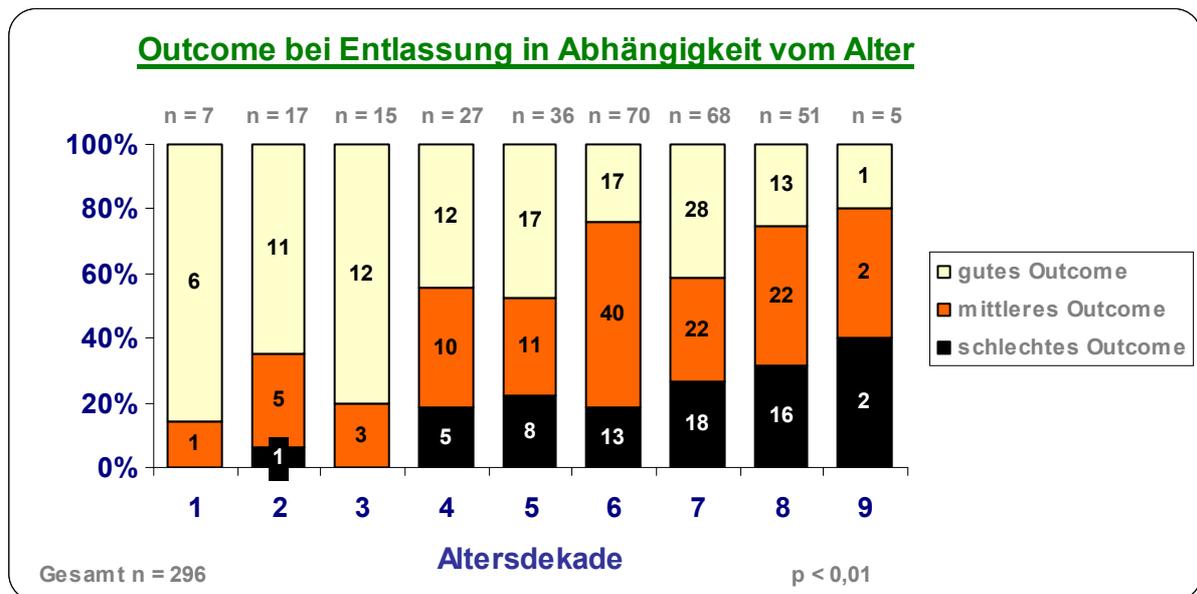


Abb. 6: GOS bei Entlassung abhängig vom Alter. Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen Patientenalter und GOS bei Entlassung ( $r = 0,352$ ,  $p < 0,01$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten der jeweiligen Altersdekade an.

Zwischen dem GCS bei Aufnahme und dem GOS bei Entlassung besteht eine positive Korrelation. Je höher der GCS bei Aufnahme, je höher der GOS bei Entlassung (gutes Outcome) ( $r = 0,481$ ,  $p < 0,01$ ).

#### 4.1.4 Zusammenfassung „Patientenkollektiv“

In unserem Patientenkollektiv von 311 Statuspatienten kam es bei 55% der Patienten zu einem de-novo Status, das heißt bei diesen 170 Patienten war keine Epilepsie in der Vorgeschichte bekannt. Ältere Patienten wurden mit einem schlechteren GCS eingeliefert; dieser korrelierte ebenfalls mit dem Zustand bei Entlassung (GOS).

## 4.2. Semiologie

Beim 1. Statusereignis im Auswertungszeitraum erlitten 185 Patienten (59%) einen NCSE, 94 Patienten (30%) einen CSE. Bei 27 Patienten (9%) entwickelte sich aus einem CSE ein NCSE oder umgekehrt. Bei 5 Patienten (2 %) wurde ein subklinisches Ereignis registriert.

### 4.2.1 Therapieerfolg in Abhängigkeit der Semiologie (CSE vs. NCSE)

Von 181 NCSE wurden 157 Status epilepticus (86%) erfolgreich behandelt; d. h. der Status wurde durchbrochen. Von 94 CSE wurden 86 (91%) durchbrochen. Insgesamt war die Erfolgsrate bei der Behandlung des CSE signifikant höher ( $p < 0,05$ ).

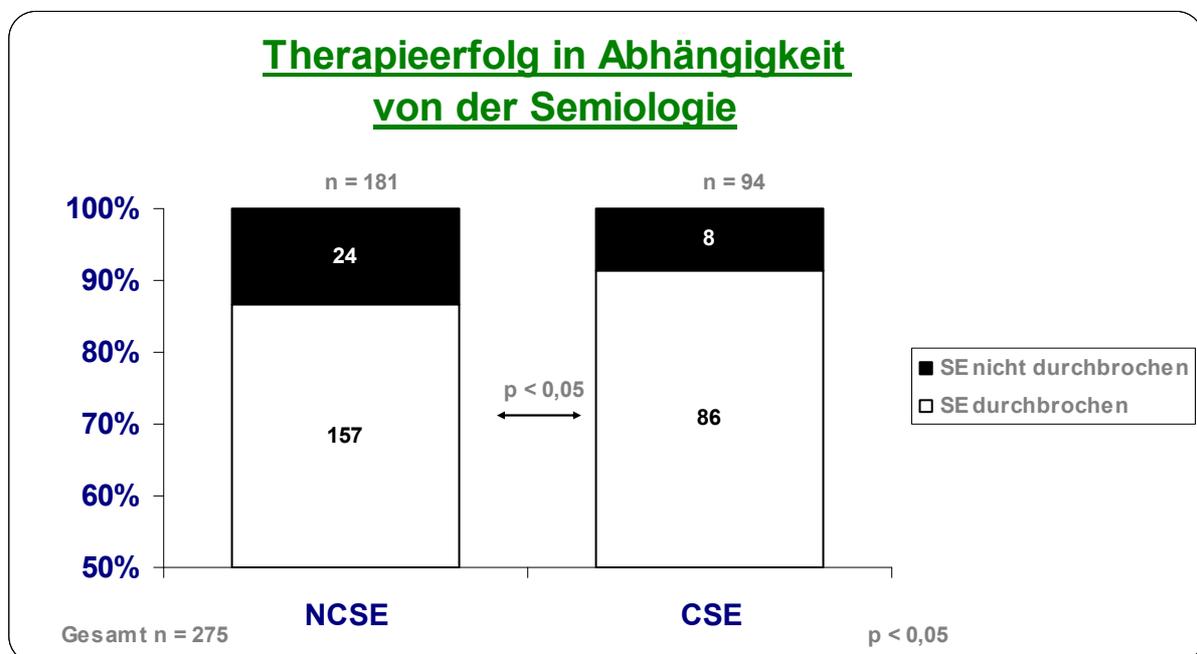


Abb 7: Therapieerfolg abhängig von der Semiologie (CSE + NCSE). Der Behandlungserfolg des CSE war im Vergleich zum NCSE signifikant höher ( $p < 0,05$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Statussemiologie an.

Werden jedoch innerhalb der Gruppe der NCSE die komatösen Status epilepticus nicht berücksichtigt (die durch die oft schwer zu behandelnde Ätiologie besonders schwer zu durchbrechen sind), ergibt sich im Behandlungserfolg kein signifikanter Unterschied mehr zu den CSE.

#### 4.2.2. Semiologie CSE

Semiologisch dominierten im CSE Klone mit fokalem Anfallsmuster im EEG,  $n = 100$  (71%). CSE mit generalisiertem Anfallsmuster im EEG traten in 40 (29%) Fällen auf.

#### 4.2.3. Therapieerfolg in Abhängigkeit der Semiologie (CSE)

Von insgesamt 40 Anfallssemiologien im CSE mit generalisiertem Anfallsmuster im EEG konnten 39 durchbrochen werden. Von 100 CSE mit fokalem Anfallsmuster im EEG konnten 84 erfolgreich behandelt werden. Die CSE mit generalisiertem Anfallsmuster waren signifikant leichter zu durchbrechen als die CSE mit fokalem Anfallsmuster ( $p < 0,05$ ).

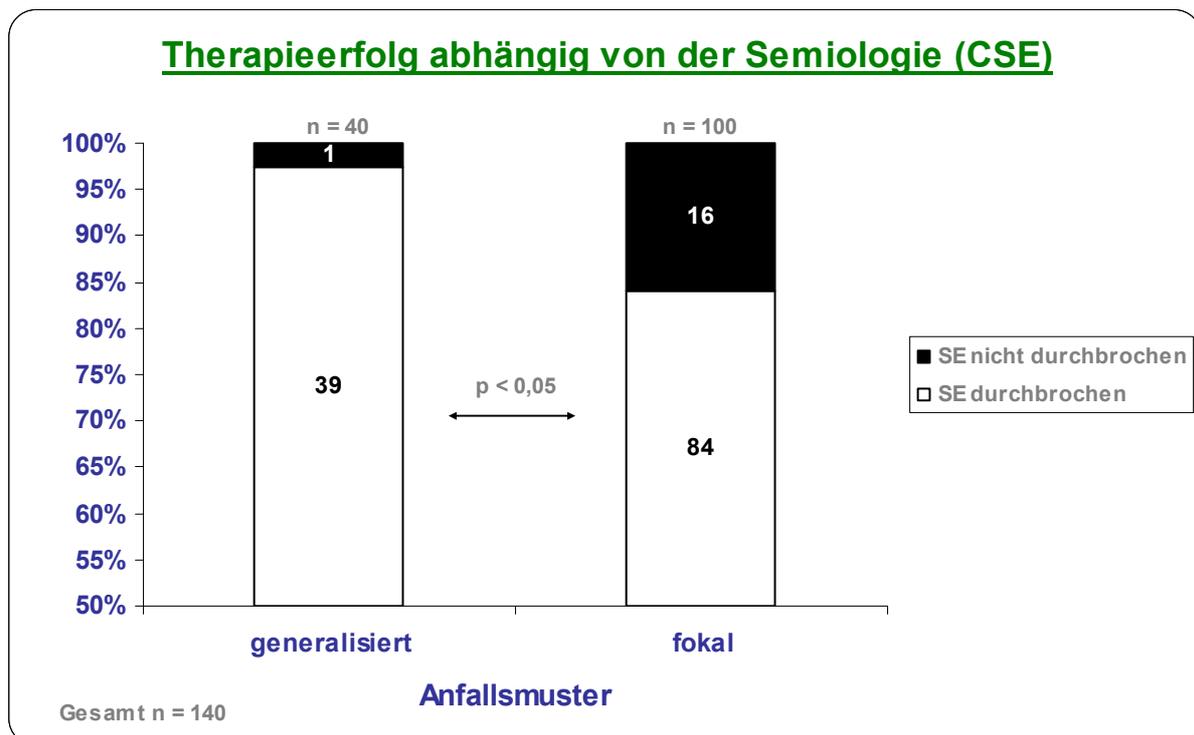


Abb. 8: Therapieerfolg abhängig von der Semiologie (CSE). Die generalisierten CSE waren signifikant leichter zu durchbrechen als motorisch-fokale Status epilepticus ( $p < 0,05$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Semiologie an. Mehrfachnennungen möglich.

#### 4.2.4 Semiologie NCSE

Im NCSE dominierte hauptsächlich der dyscognitive Status epilepticus (n = 161; 65%), wobei hier vor allem die dialeptische Anfallssemiologie auftrat (n = 82; 51 %). In 46 Fällen (29%) fand sich ein deliranter Status epilepticus, der durch episodenhafte oder permanente Verwirrtheit – auch in Kombination mit Agitiertheit – gekennzeichnet ist. Bei 43 Patienten (17 %) konnte ein automotorischer Status, bei 39 Patienten (16 %) ein komatöser Status verzeichnet werden.

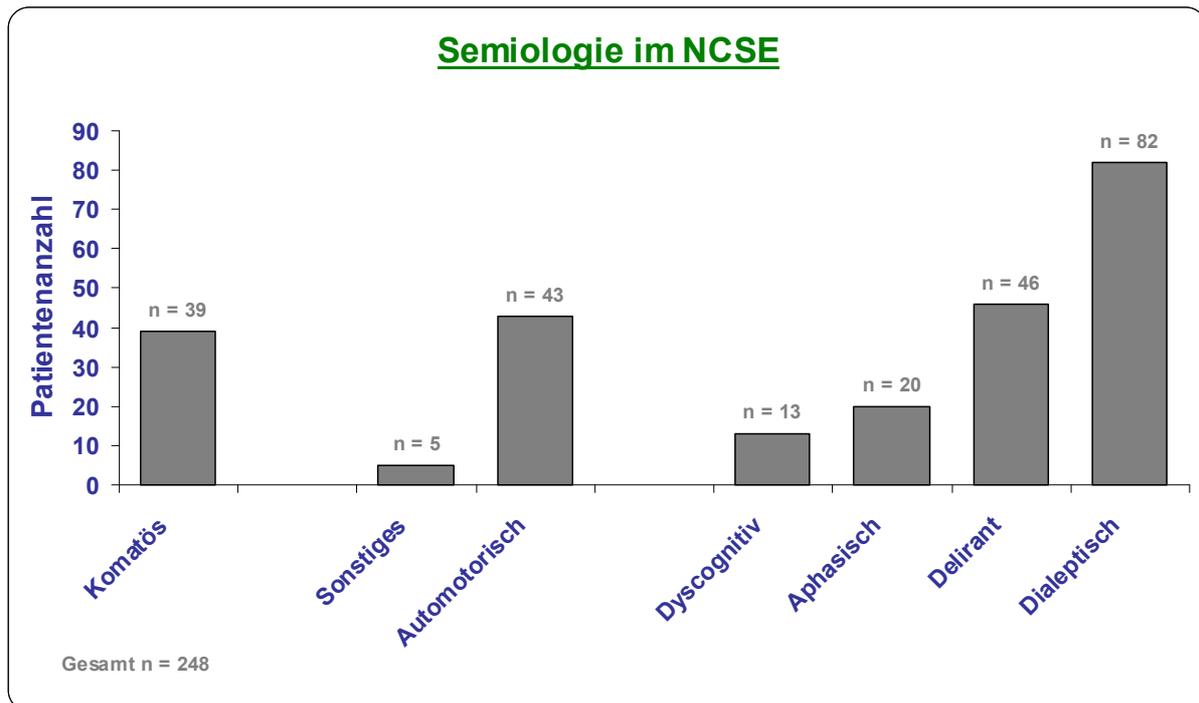


Abb 9 : Semiologien im NCSE. Unter Dyscognitiv wurden die Patienten subsumiert, die einer untergeordneten Statussemiologie (aphasischer Status, deliranter Status oder dialeptischer Status epilepticus) nicht eindeutig zuzuordnen waren. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Semiologie an. Mehrfachnennungen sind möglich.

Die Gruppe „sonstige NCSE“ ist klein. Deshalb wird in den weiteren Einzelanalysen nicht weiter darauf eingegangen. In dieser Gruppe finden sich zum Beispiel ein visueller Aura Status und ein somatosensorischer Aura Status epilepticus.

#### 4.2.5. Therapieerfolg in Abhängigkeit der Semiologie (NCSE)

In 27 Fällen (69 %) konnte ein komatöser Status epilepticus, in 140 Fällen (88 %) ein dyscognitiver Status epilepticus und in 39 Fällen (91 %) ein automotorischer Status epilepticus durchbrochen werden. Der Behandlungserfolg im dyscognitiven Status epilepticus sowie im automotorischen Status epilepticus war im Vergleich zum komatösen Status signifikant höher ( $p < 0,05$ ).

Zwischen dyscognitiven Status epilepticus und automotorischen Status epilepticus konnte kein signifikanter Unterschied im Behandlungserfolg festgestellt werden. Es existierte auch kein signifikanter Unterschied im Behandlungserfolg zwischen dialeptischen, deliranten sowie aphasischen Status epilepticus.

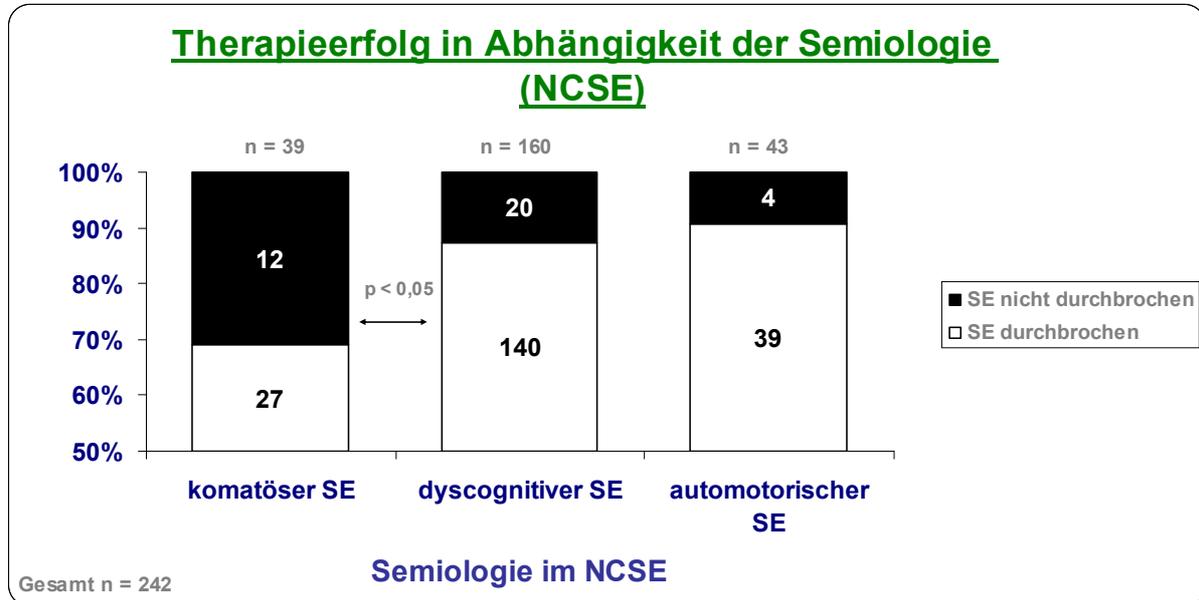


Abb 10: Therapieerfolg abhängig von der Semiologie (NCSE). Der Behandlungserfolg komatöser Status epilepticus war im Vergleich zu dyscognitiven und automotorischen Status epilepticus signifikant schlechter ( $p < 0,05$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Semiologie an. Mehrfachnennungen sind möglich.

#### 4.2.6. Veränderung der Semiologie im Status epilepticus

Bei 238 Patienten (77 %) mit einem Status epilepticus wurde nur eine Status-Semiologie registriert. 73 Patienten (23 %) erlitten zwischen 2 bis 4 Status-Semiologien.

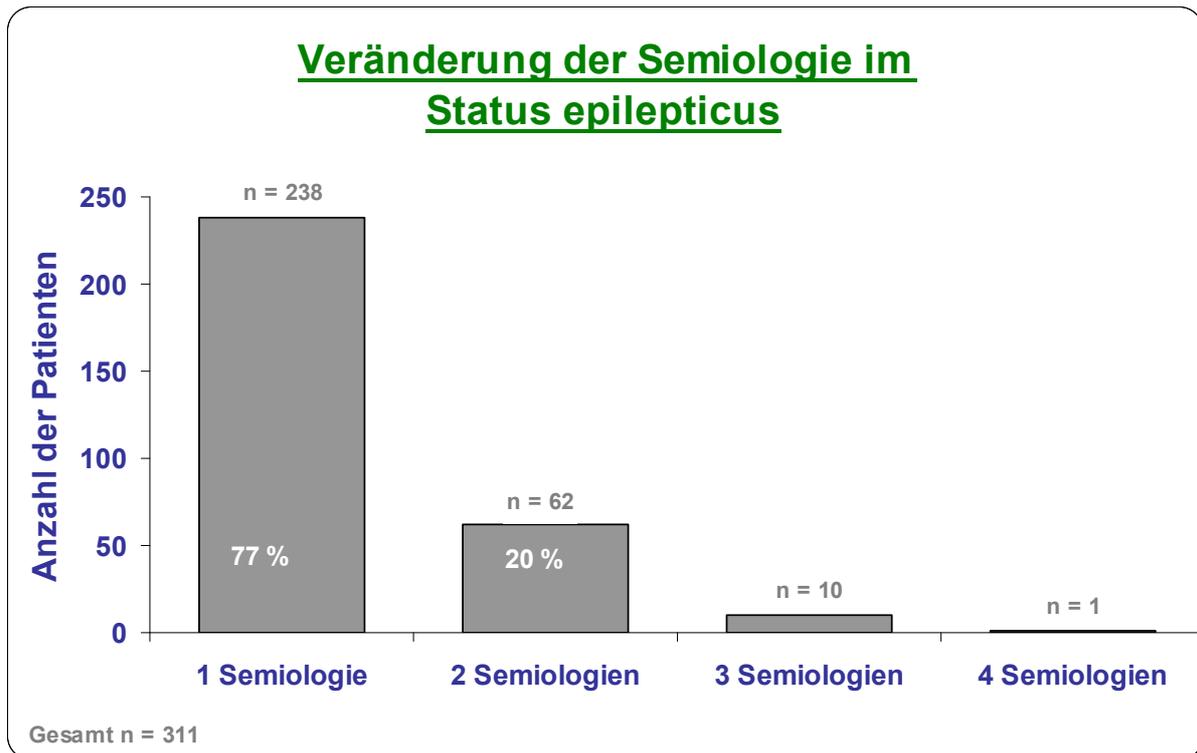


Abb. 11: Anzahl der Semiologien im Status epilepticus. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Semiologieanzahl an.

#### 4.2.7. GCS abhängig von der Semiologie

Insgesamt wurde bei 307 Patienten der GCS bei Aufnahme ermittelt. Davon bei 182 Patienten (59 %) mit einem NCSE und bei 93 Patienten (30 %) mit einem CSE. 84 (27 %) aller Patienten wurden mit einem niedrigem GCS in unsere Klinik aufgenommen (24 % NCSE, 33 % CSE), 93 Patienten (30 %) mit einem mittleren GCS (32 % NCSE, 24 % CSE) und 130 Patienten (43 %) mit einem hohen GCS (44 % NCSE, 43 % CSE).

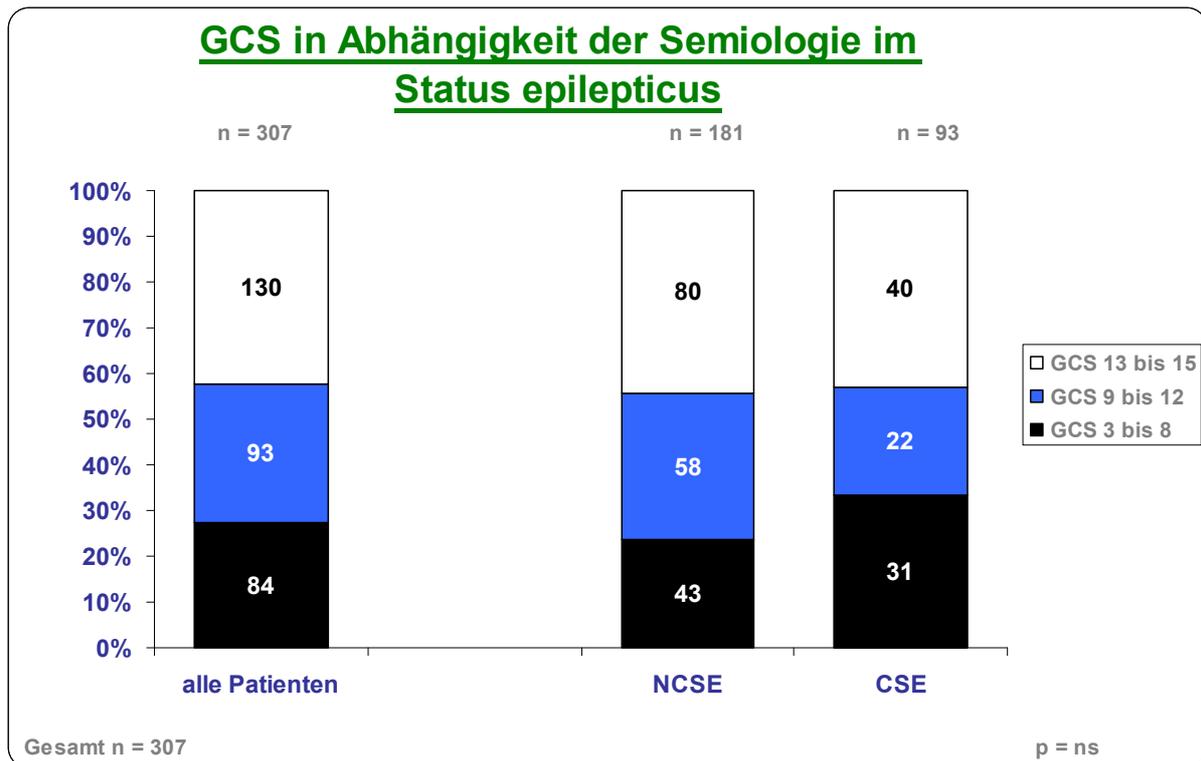


Abb. 12: GCS abhängig von der Semiologie. Die GCS unterschied sich bei CSE und NCSE nicht signifikant. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Semiologie an.

#### 4.2.8. Outcome in Abhängigkeit von der Semiologie

In 265 Fällen konnte der GOS zum Entlasszeitpunkt ermittelt werden. 17 (20 %) der Patienten mit einem CSE wiesen ein schlechtes Outcome auf (NCSE n = 39; 22 %), 35 der Patienten (41 %) mit einem CSE wiesen ein mittleres Outcome auf (NCSE n = 72; 40 %) und 34 der Patienten (39 %) mit einem CSE wiesen ein gutes Outcome auf (NCSE n = 68; 38 %).

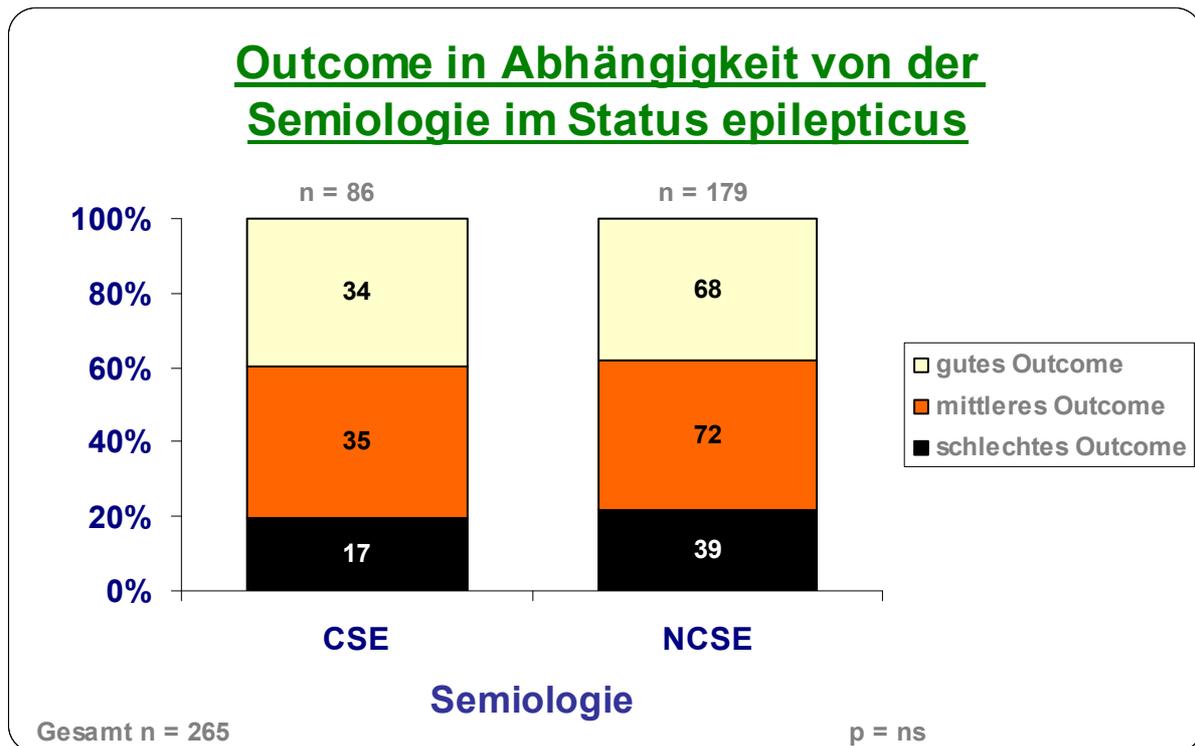


Abb 13: GOS abhängig von der Semiologie. Es wurde kein signifikanter Unterschied der GOS bei Entlassung zwischen NCSE und CSE ermittelt. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Semiologie an.

#### 4.2.9. Outcome in Abhängigkeit von der Semiologie (CSE)

4 Patienten (11%) mit einem CSE mit generalisiertem Anfallsmuster und 27 Patienten (30 %) mit einem fokalen Anfallsmuster wiesen ein schlechtes Outcome auf. Ein mittleres Outcome konnte bei CSE mit generalisiertem Anfallsmuster bei 15 Patienten (39%) und bei 37 Patienten(40 %) registriert werden. Bei 19 Patienten (5 %) mit einem generalisierten Anfallsmuster und bei 28 Patienten (30 %) mit fokalem Anfallsmuster wurde ein gutes Outcome ermittelt. Der GOS bei Entlassung war bei CSE mit generalisiertem Anfallsmuster signifikant besser als bei Patienten mit einem fokalen Anfallsmuster ( $p < 0.05$ ).

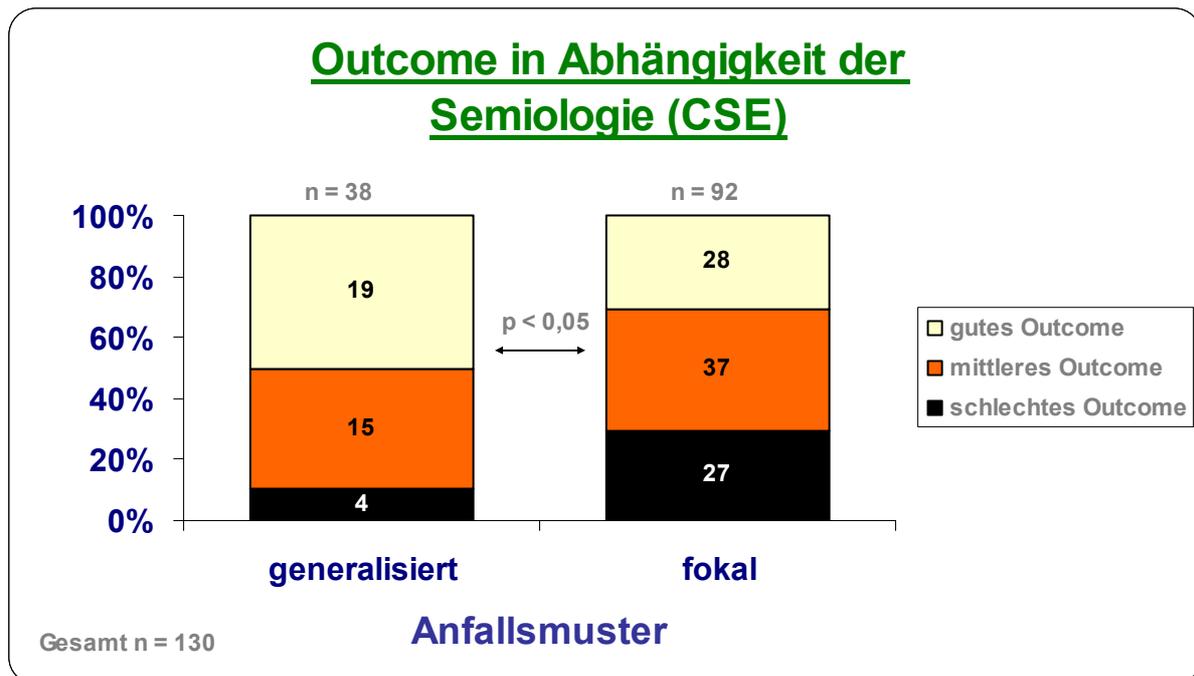


Abb 14: Outcome in der Abhängigkeit von der Semiologie (CSE). Es wurde ein signifikanter Unterschied des Outcome bei Entlassung zwischen CSE mit generalisiertem und fokalem Anfallsmuster ermittelt ( $p < 0,05$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Semiologie an. Mehrfachnennungen möglich.

#### 4.2.10. Outcome in Abhängigkeit von der Semiologie (NCSE)

Von 38 komatösen Status epilepticus wiesen 21 Patienten (55 %) bei Entlassung ein schlechtes Outcome, 11 Patienten (29 %) ein mittleres Outcome und 6 Patienten (16 %) ein gutes Outcome auf. Bei Patienten mit einem automotorischen Status epilepticus wurde bei 7 Patienten (16 %) ein schlechtes Outcome, bei 19 Patienten (44 %) ein mittleres Outcome und bei 17 Patienten (40 %) ein gutes Outcome ermittelt. Von 159 Patienten mit dyscognitivem Status epilepticus hatten 35 Patienten (22 %) ein schlechtes Outcome, 64 Patienten (40 %) ein mittleres Outcome und 60 Patienten (38 %) ein gutes Outcome.

Im Vergleich zu dyscognitiven und automotorischen Status epilepticus war das Outcome bei komatösen Statusereignissen signifikant ( $p < 0,05$ ) schlechter.

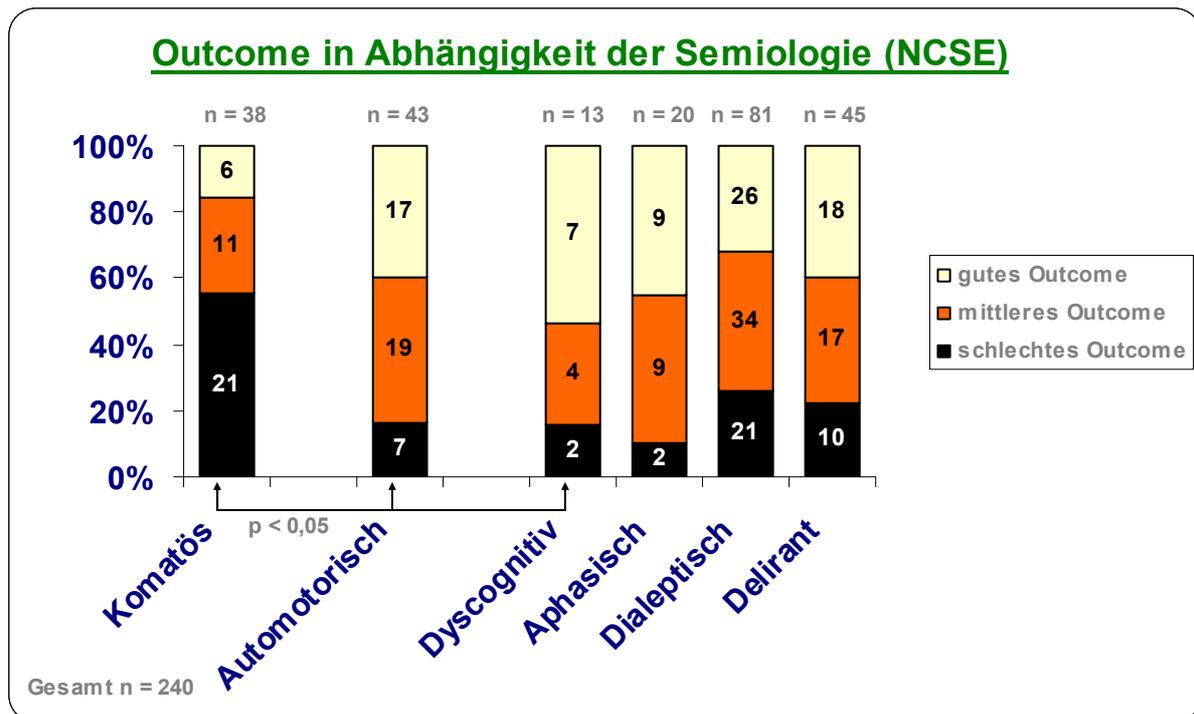


Abb 15: Outcome in Abhängigkeit von der Semiologie (NCSE). Das Outcome bei komatösen Status war im Vergleich zu automotorischen Status epilepticus oder dyscognitiven Status epilepticus signifikant schlechter ( $p < 0,05$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Semiologie an. Mehrfachnennungen möglich. Unter Dyscognitiv wurden die Patienten subsumiert, die einer untergeordneten Statussemiologie (aphasischer Status, deliranter Status oder dialeptischer Status epilepticus) nicht eindeutig zuzuordnen waren.

#### 4.2.11. Outcome in Abhängigkeit vom Therapieerfolg

Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen dem Outcome und dem Therapieerfolg des Status epilepticus ( $r = 0,161$ ;  $p < 0,01$ ). Patienten, deren Status nicht durchbrochen wurde, wiesen signifikant häufiger ein schlechtes Outcome auf.

#### 4.2.12 Zusammenfassung „Semiologie“

Insgesamt wurden mehr NCSE als CSE im Auswertungszeitraum registriert, wobei der Behandlungserfolg der CSE signifikant höher war als der bei NCSE. Innerhalb der Gruppe der NCSE dominierten dyscognitive Status epilepticus. Diese und automotorische Status epilepticus wiesen einen signifikant besseren Therapieerfolg und ein signifikant besseres Outcome auf als komatöse Status epilepticus.

### 4.3. Ätiologie

#### 4.3.1 Ätiologien gesamt

Bei 291 Statusereignissen (CSE und NCSE) im Auswertungszeitraum konnte die maßgebliche Ätiologie, die dem Status epilepticus zu Grunde lag bestimmt werden. Dabei lag das auslösende Ereignis in 52 % (n = 151) weniger als 7 Tage zurück (= akutes Geschehen) und in 48 % (n = 140) lag das auslösende Ereignis länger als 7 Tage (= chronisches Geschehen) zurück. Ohne dabei zwischen de-novo Ereignissen und Statusereignissen bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte zu unterscheiden, konnten als Hauptursachen vaskuläre Erkrankungen n = 102 (35 %), Medikamentenentzug n = 53 (18 %) sowie Neoplasien n = 35 (12%) ermittelt werden. In 26 Fällen (9 %) spielten auch Infektionen eine Rolle als Genese für einen Status epilepticus.

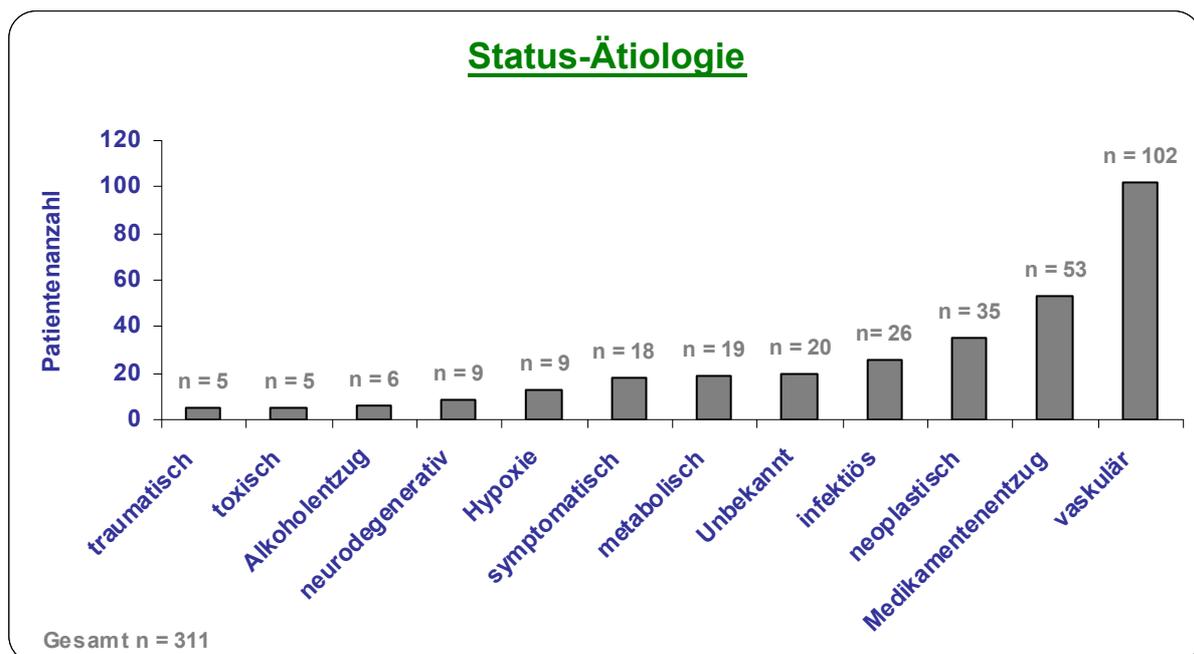


Abb 16: Ätiologien gesamt. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Ätiologie an.

In den weiteren Auswertungen wurden die Ätiologien der subklinischen Status epilepticus (n = 5) nicht berücksichtigt sowie auf die Auswertung der unbekannt Ätiologien (n = 20) verzichtet.

#### 4.3.2. Ätiologie in Abhängigkeit von der Semiologie

Vaskuläre Erkrankungen führten in 68 Ereignissen (67 %) zu einem NCSE und in 26 Ereignissen (26 %) zu einem CSE. Der Medikamentenentzug als Ursache für einen Status epilepticus führte in 19 Fällen (37 %) zu einem CSE und 24 (47 %) zu einem NCSE. Des Weiteren kam es bei Neoplasien bei 15 Patienten (43 %) zu einem CSE und bei 19 Patienten (54 %) zu einem NCSE. ZNS-Infektionen und Sepsis führten in 6 Ereignissen (23 %) zu CSE und in 17 Ereignissen (65 %) zu einem NCSE.

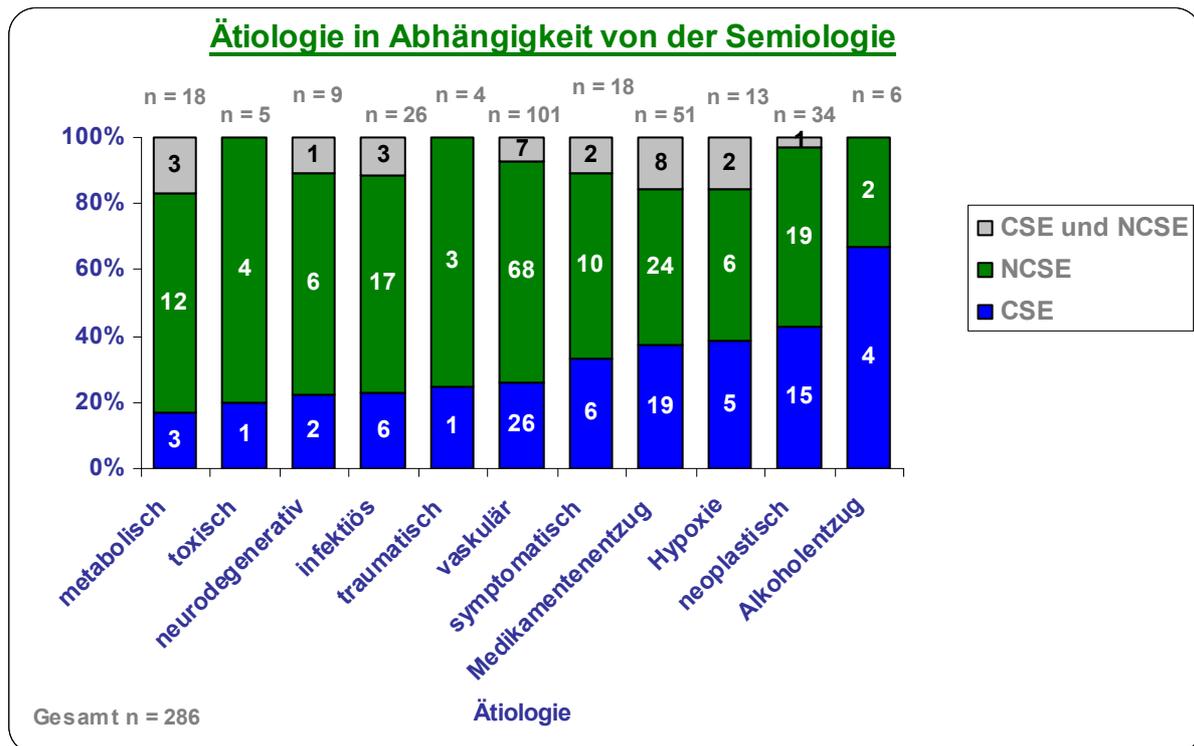


Abb. 17: Ätiologie in Abhängigkeit von der Semiologie. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Ätiologie an.

#### 4.3.3. Therapieerfolg abhängig von der Ätiologie

Statusereignisse aufgrund eines Schädeltraumas  $n = 5$  (2 %) oder einer Hypoxie  $n = 12$  (4 %) wiesen den schlechtesten Behandlungserfolg auf. Status epilepticus aufgrund eines Alkoholentzugs  $n = 6$  (2 %) oder aufgrund eines toxischen Ereignisses  $n = 5$  (2 %) hingegen konnten zu 100 % durchbrochen werden. Statusereignisse, denen eine vaskuläre Genese zu Grunde lag, wurden in 88 (86 %) der Fälle durchbrochen. Status epilepticus aufgrund eines Medikamentenentzuges wurden in 45 (85 %) Fällen durchbrochen. Hinzu kamen 3 Ereignisse, die ohne medikamentöse Intervention selbst limitierend waren. Statusereignisse aufgrund von Infektionen wurden in 25 (96 %) Fällen durchbrochen.

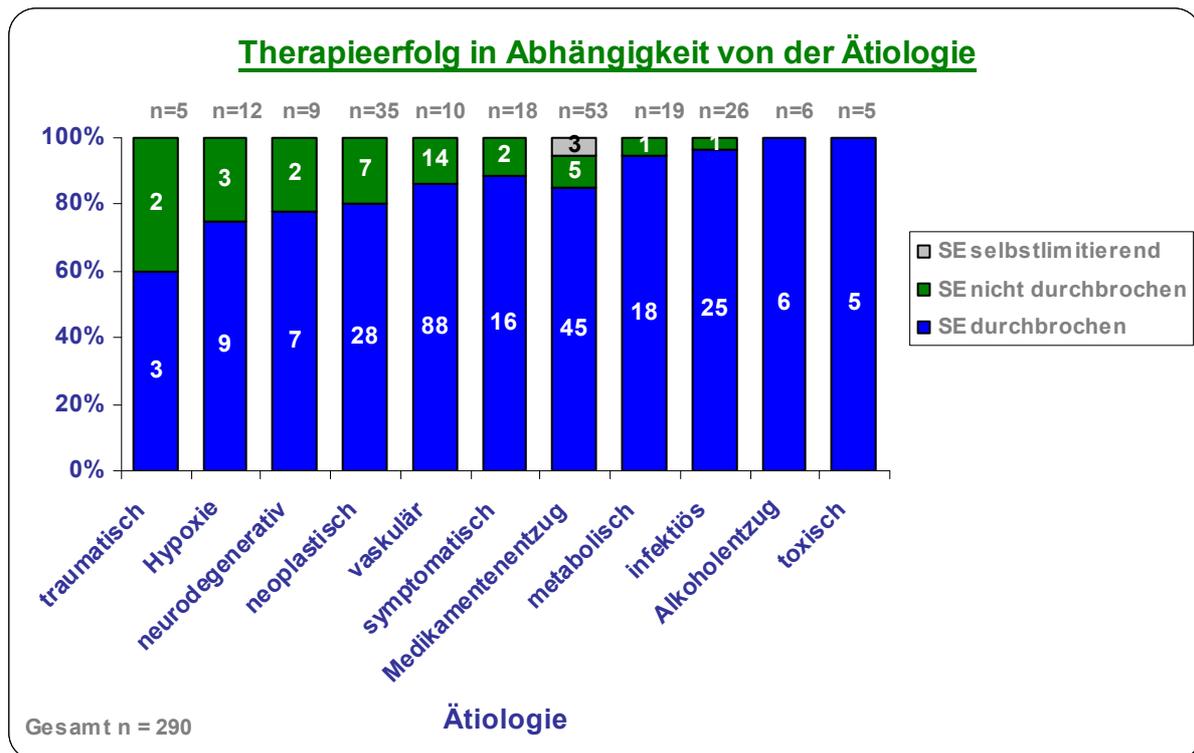


Abb. 18: Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Ätiologie. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Ätiologie an.

#### 4.3.4. Outcome abhängig von der Ätiologie

Analog dem Behandlungserfolg wiesen Patienten mit einem Status aufgrund eines toxischen Prozesses, Alkoholentzug aber auch Medikamentenentzug ein gutes Outcome auf. Patienten mit einer Hypoxie,  $n = 11$ , überlebten nicht bzw. befanden sich am Ende ihres stationären Aufenthaltes im so genannten persistierend vegetativen Zustand,  $n = 9$  (82 %) oder verließen die Klinik schwer behindert  $n = 2$  (18 %). Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen,  $n = 9$ , vergesellschaftet mit einem Status epilepticus, wiesen in 4 Fällen (44 %) ein schlechtes Outcome auf. Vaskuläre Prozesse,  $n = 100$ , als Ursache für den Status epilepticus führten bei 25 Patienten (25 %) zum Tod oder endeten im persistierend vegetativen Zustand. 46 Patienten (46 %) mit einem vaskulären Ereignis und Status epilepticus verließen die Klinik im schwer behinderten Zustand. 29 Patienten (29 %) mit vaskulärem Ereignis und Status epilepticus hatten ein gutes Outcome (nicht oder leicht behindert und mäßig behindert).

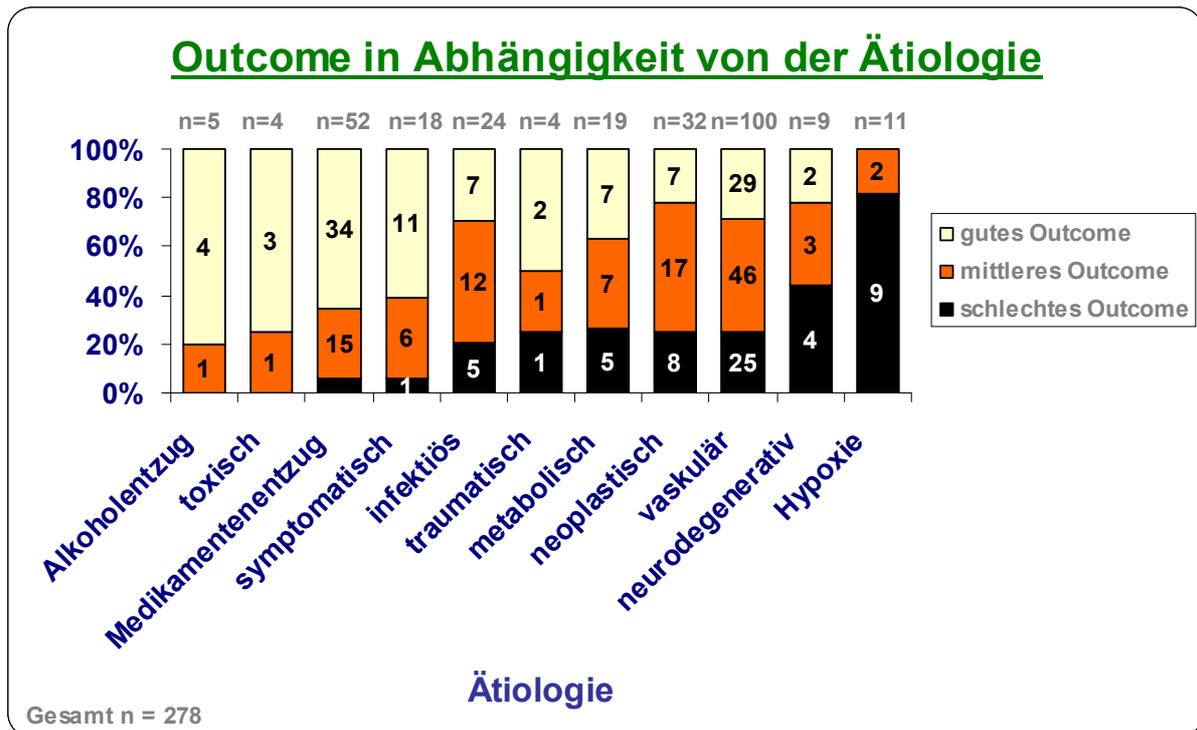


Abb 19: Outcome in Abhängigkeit von der Ätiologie. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Ätiologie an.

#### 4.3.5 Zusammenfassung „Ätiologie“

Am häufigsten führten vaskuläre Ereignisse, Medikamentenentzug, Neoplasien sowie ZNS-Infektionen und Sepsis zu einem Status epilepticus. Bis auf die Genese Alkoholentzug führten alle Ätiologien in über 50 % zu einem NCSE. Alkoholentzug, toxische Prozesse und Medikamentenentzug wiesen einen guten Behandlungserfolg sowie ein gutes Outcome auf. Patienten mit einem Status epilepticus aufgrund eines Schädelhirntraumas oder einer Hypoxie wiesen einen schlechten Behandlungserfolg und ein schlechtes Outcome auf.

## 4.4. Lokalisation

### 4.4.1. Vergleich „fokaler“ und „generalisierter“ Anfallsursprung

Insgesamt konnte die Statuslokalisierung in 290 Ereignissen ermittelt werden. In 34 Ereignissen (12 %) handelte es sich um einen generalisierten, in 256 Ereignissen (88 %) um einen fokalen Status epilepticus.

### 4.4.2. Lokalisation in Abhängigkeit von der Ätiologie

Traumatische, n = 4, und toxische, n = 3, Prozesse führten ausschließlich zu fokalen Statusereignissen. Auch waren Infektionen, n = 26, in 96 %, vaskuläre Erkrankungen, n = 97, in 94 % und Neoplasien, n = 33, in 91 % fokal lokalisiert. Alkoholentzugs-Status epilepticus, n = 6, waren in 50 % generalisiert lokalisiert

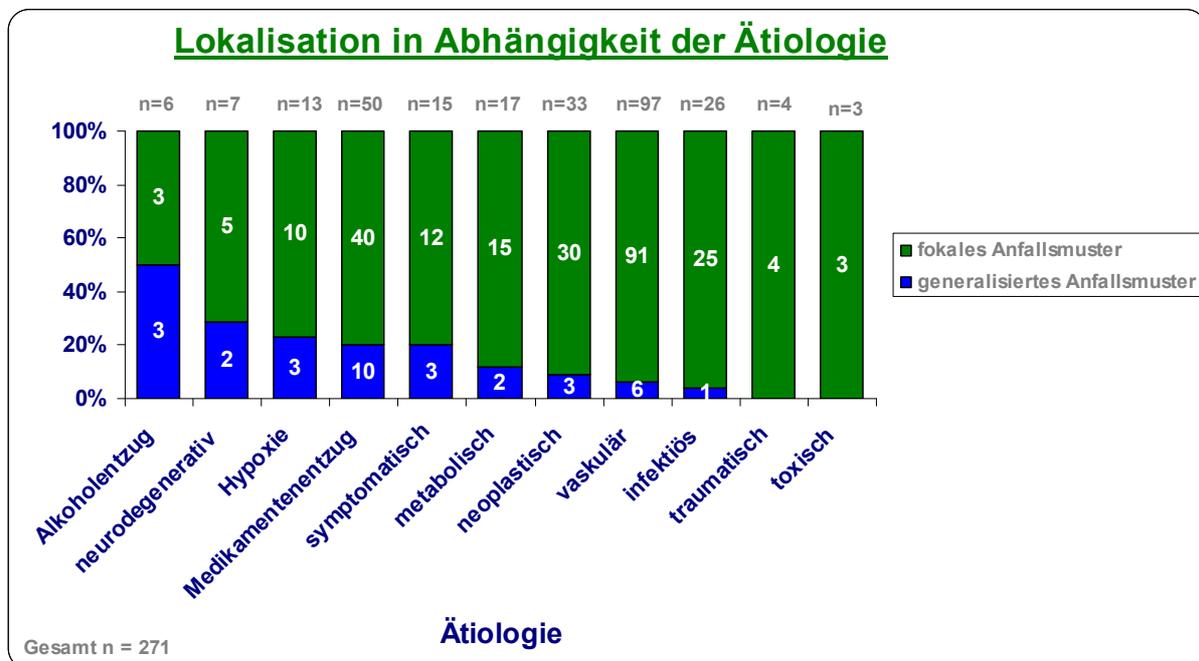


Abb 20: Lokalisation in Abhängigkeit von der Ätiologie. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Ätiologie an.

### 4.4.3. Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Lokalisation

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen generalisierter (n = 33) und fokaler (n = 254) Lokalisation im Behandlungserfolg.

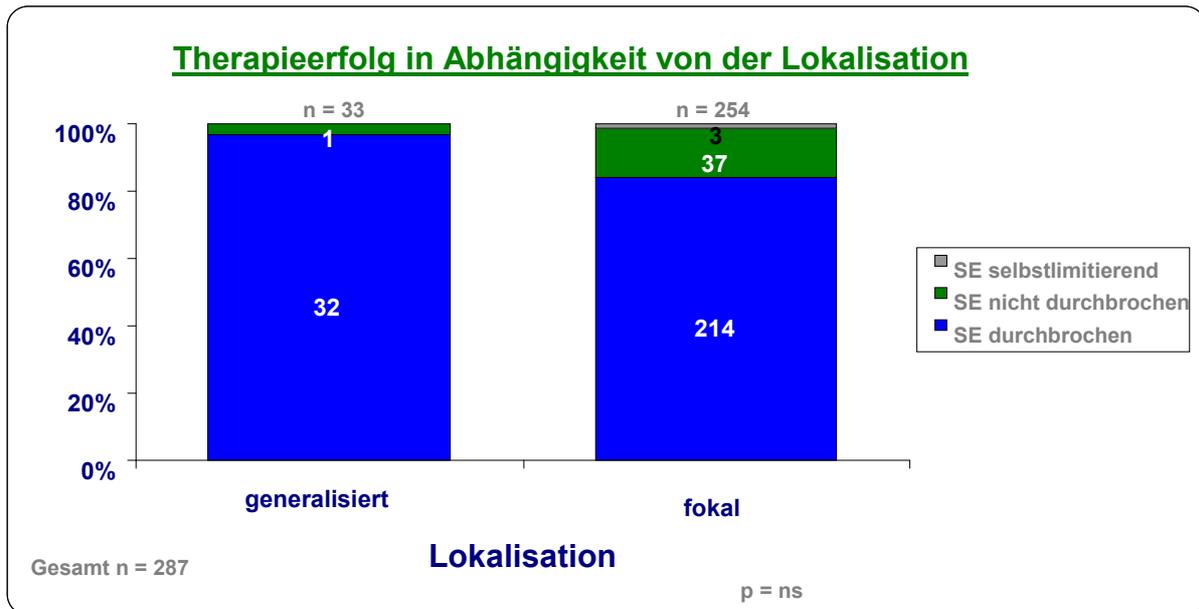


Abb 21: Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Lokalisation. Es bestand kein signifikanter Unterschied ( $p = ns$ ) abhängig von der Lokalisation im Therapieerfolg. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Lokalisation an.

#### 4.4.4. Outcome in Abhängigkeit von der Lokalisation – CSE und NCSE

Fokale Ereignisse ( $n = 244$ ) wiesen ein signifikant schlechteres Outcome („schlechtes Outcome“ im Vergleich zu „gutes Outcome“) auf ( $p < 0,01$ ) im Vergleich zu generalisierten Ereignissen ( $n = 31$ ).

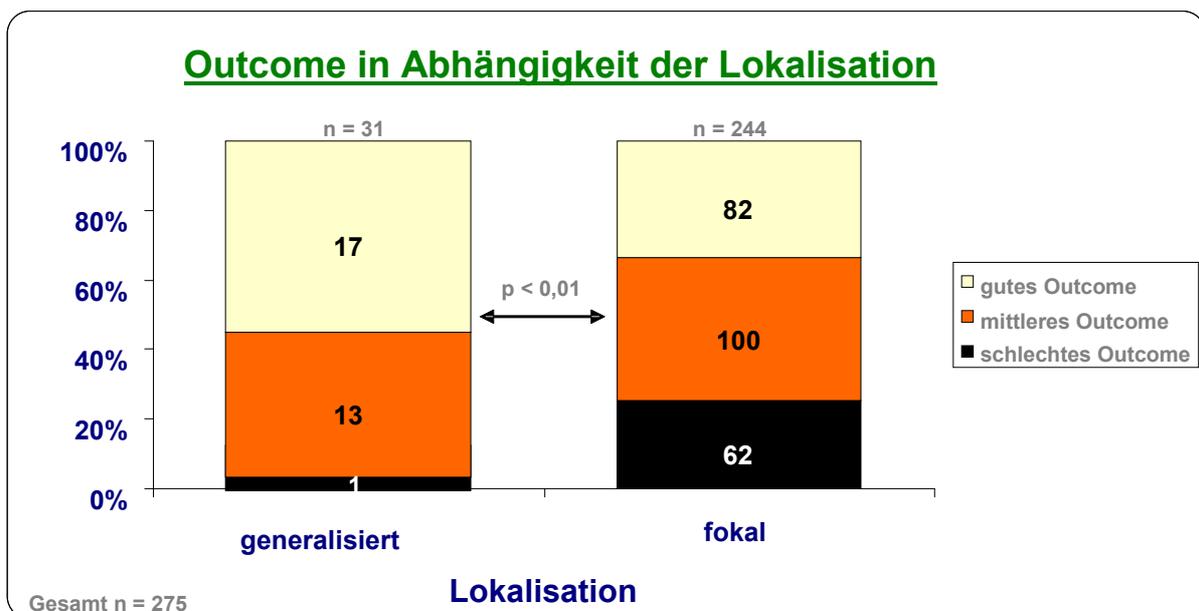


Abb 22: Outcome in Abhängigkeit von der Lokalisation (CSE und NCSE). Das Outcome von fokalen Ereignissen war signifikant ( $p < 0,01$ ) schlechter als das generalisierter Ereignisse. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Lokalisation an.

#### 4.4.5. Outcome in Abhängigkeit von der Lokalisation – CSE

Generalisierte CSE (n = 21) wiesen ein signifikant ( $p < 0,01$ ) besseres Outcome auf als fokale CSE (n = 64).

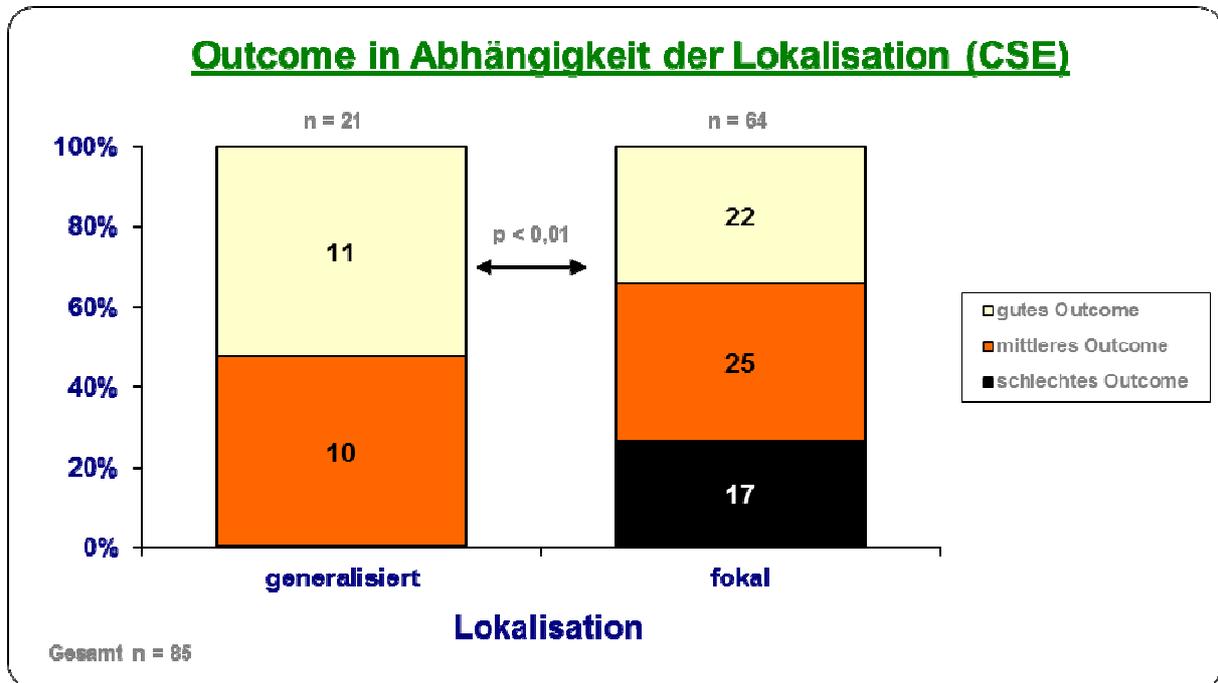


Abb 23 Outcome in Abhängigkeit von der Lokalisation (CSE). CSE mit generalisiertem Anfallsmuster hatten ein signifikant besseres Outcome als CSE mit fokalem Anfallsmuster ( $p < 0,01$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Lokalisation an.

#### 4.4.6. Outcome in Abhängigkeit von der Lokalisation – NCSE

Generalisierte NCSE (n = 7) wiesen kein signifikant ( $p = ns$ ) besseres Outcome auf als fokale NCSE (n = 155).

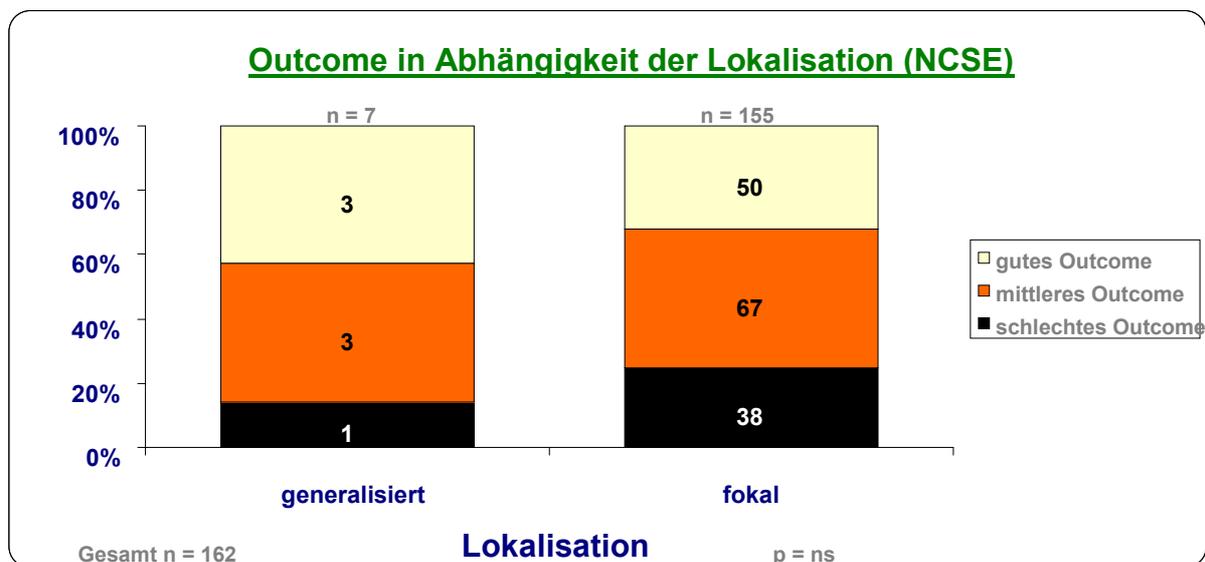


Abb 24: Outcome in Abhängigkeit von der Lokalisation (NCSE). ( $p = ns$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Lokalisation an.

#### 4.4.7 Zusammenfassung „Lokalisation“.

Der Behandlungserfolg hing nicht davon ab, ob das EEG-Anfallsmuster generalisiert oder fokal war. Jedoch zeigte sich, dass CSE mit einem generalisiertem Anfallsmuster ein signifikant ( $p < 0,01$ ) besseres Outcome hatten als CSE mit einem fokalem Anfallsmuster. Bei NCSE fand sich kein signifikanter Unterschied im Outcome zwischen generalisiertem und fokalem Anfallsmuster.

### 4.5. Statusdauer

#### 4.5.1. Statusdauer gesamt

Bei 233 Statusereignissen konnte die Statusdauer ermittelt werden. 110 Status epilepticus (47 %) dauerten weniger als 24 Stunden an. 90 Status epilepticus (39 %) dauerten länger als 1 Tag und weniger als 7 Tage an und 32 (14 %) der Statusereignisse dauerten länger als 7 Tage.

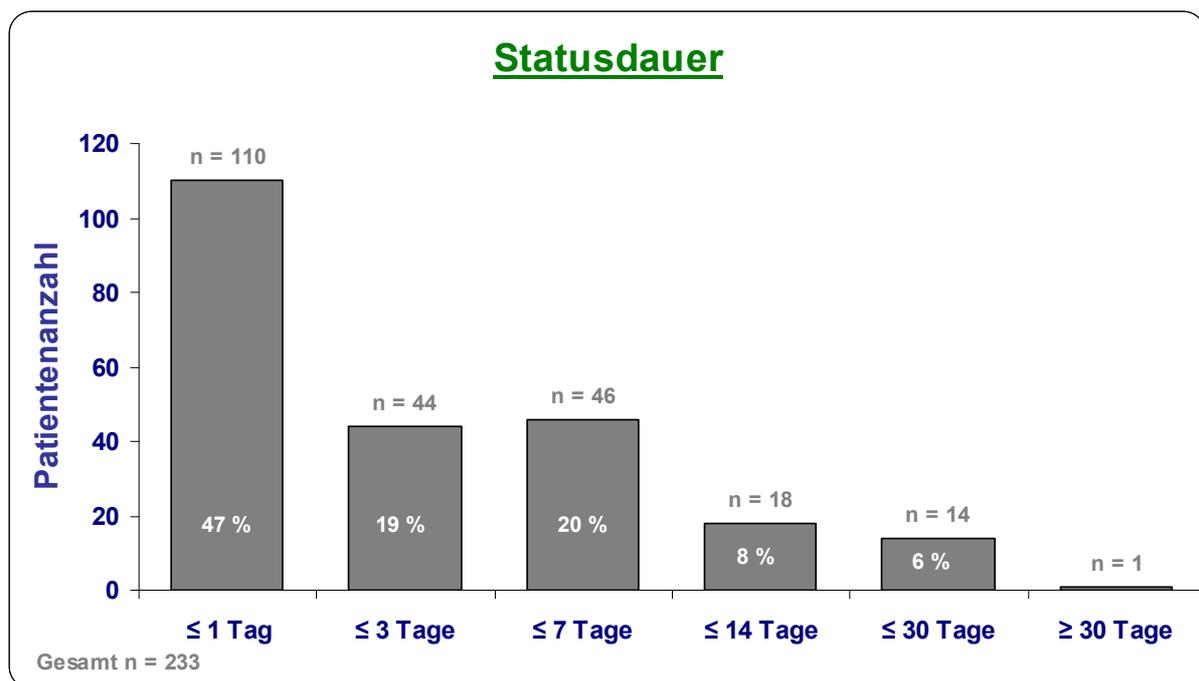


Abb 25: Statusdauer. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Ereignisse mit der jeweiligen Statusdauer an.

In 35 Fällen konnte durch z. B. kontinuierliches EEG-Monitoring die exakte Statusdauer ermittelt werden. Dabei handelte es sich in 20 Fällen um Statusereignisse bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte. In 15 Fällen um de-novo Ereignisse. 7 Statusereignisse davon dauerten weniger als 60 Minuten

an. Diese 7 Statusereignisse ereigneten sich alle bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte. 15 Ereignissen lag ein NCSE zugrunde und 15 ein CSE zugrunde. Alle 35 Statusereignisse konnten durchbrochen werden.

#### 4.5.2. Statusdauer in Abhängigkeit von der Semiologie

Die Statusdauer war bei CSE,  $n = 74$  (35 %), signifikant ( $p < 0,01$ ) kürzer als bei NCSE,  $n = 137$  (65 %). 56 (76 %) CSE dauerten weniger als 24 Stunden an, 18 CSE (24 %) dauerten länger als 24 Stunden. Im Gegensatz dazu dauerten 47 (34 %) NCSE weniger als 24 Stunden und 90 (66 %) mehr als 24 Stunden an.

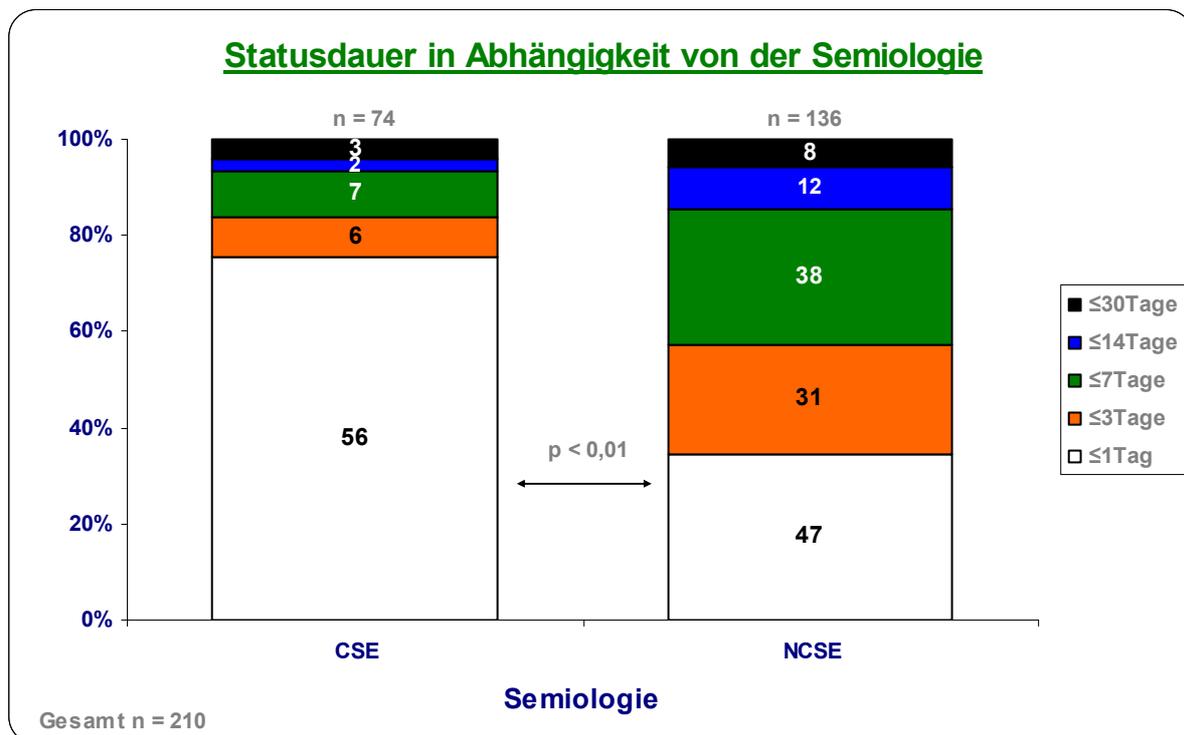


Abb. 26: Statusdauer in Abhängigkeit von der Semiologie. Die Statusdauer der CSE war signifikant kürzer als bei NCSE ( $p < 0,01$ ).

#### 4.5.3. Statusdauer in Abhängigkeit von der Ätiologie

Statusereignisse, denen als Ursache Medikamentenentzug zugrunde lag, dauerten in 28 (68 %) Fällen weniger als 24 Stunden an. Vergleichbar gut stellte sich die Situation bei Statusereignissen aufgrund Neoplasien ( $n = 17$ , 63 %) und Alkoholentzug ( $n = 3$ , 60 %) dar. Status epilepticus, die aufgrund eines vaskulären Prozesses auftraten, dauerten in 33 (41 %) Fällen weniger als 24 Stunden an. 47 Ereignisse (59 %) bei vaskulären Prozessen dauerten länger als 1 Tag an. Bei infektiösen, neurodegenerativen, toxischen und hypoxischen Ereignissen ( $n = 9$ ) dauerte der Status in über 70 % der Fälle länger als 24 Stunden an.

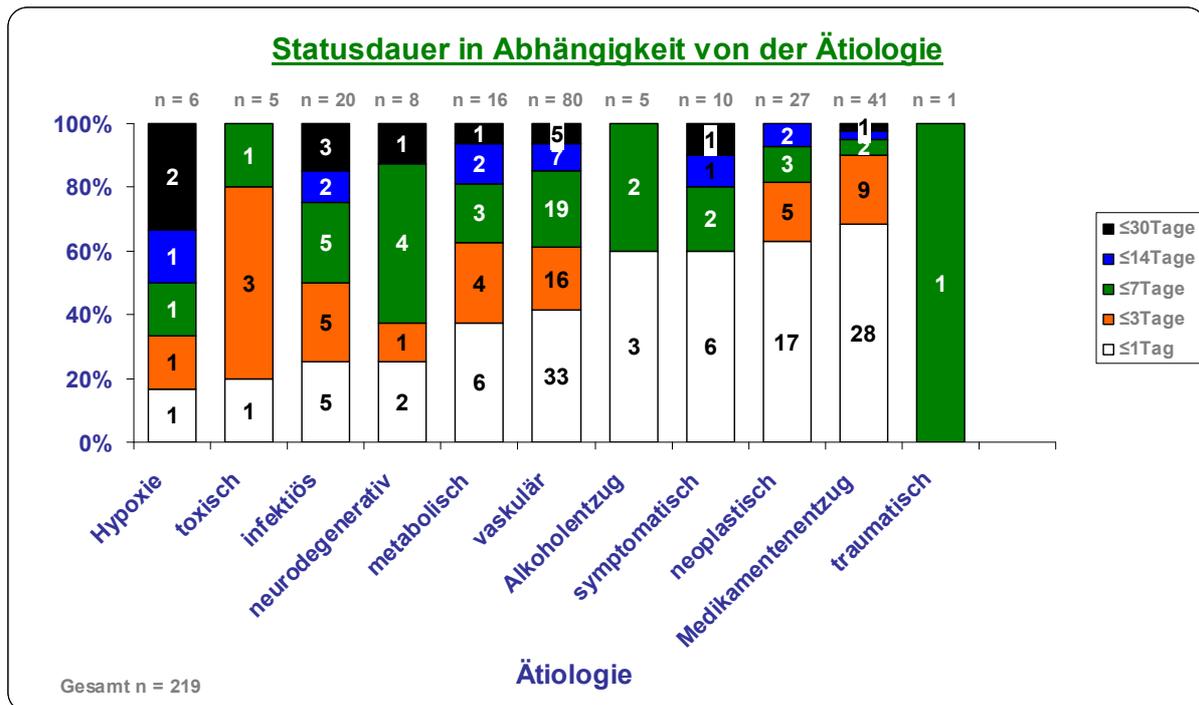


Abb 27: Statusdauer in Abhängigkeit von der Ätiologie. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Ereignisse mit der jeweiligen Ätiologie an.

#### 4.5.4. Statusdauer in Abhängigkeit von der Lokalisation

Von 29 Status epilepticus mit generalisiertem Anfallsmuster dauerten 23 (79 %) Statusereignisse weniger als 24 Stunden an. Mehr als 24 Stunden dauerten 6 (21 %) Statusereignisse an. Im Vergleich dazu dauerten Status epilepticus mit fokalem Anfallsmuster in 74 (40 %) Fällen weniger als 24 Stunden. 113 (60 %) Ereignisse dauerten länger als 24 Stunden. Von 113 (100 %) Ereignissen, die länger als 24 Stunden andauerten, wiesen 74 (77 %) Ereignisse eine Statusdauer länger als 72 Stunden auf. Die Statusdauer von Statusereignissen mit generalisiertem Anfallsmuster war signifikant geringer als von Statusereignisse mit fokalem Anfallsmuster ( $p < 0,05$ ).

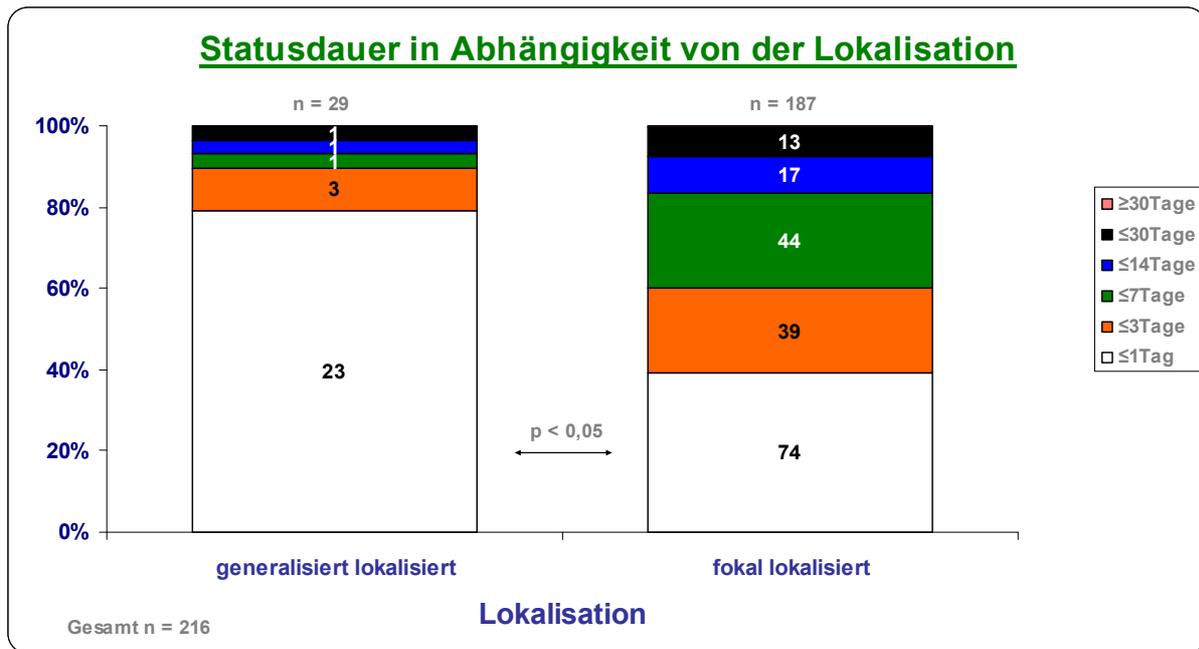


Abb 28: Statusdauer in Abhängigkeit von der Lokalisation. Status epilepticus mit generalisiertem Anfallsmuster dauerten signifikant kürzer an als Status epilepticus mit fokalem Anfallsmuster ( $p < 0,05$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Ereignisse mit der jeweiligen Lokalisation an.

#### 4.5.5. Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Statusdauer

Alle 108 Statusereignisse, die weniger als 1 Tag (24 Stunden) andauerten, wurden zu 100 % durchbrochen. Von insgesamt 43 Statusereignissen mit einer Statusdauer von weniger als 3 Tagen (72 Stunden) konnten 41 Status epilepticus (95 %) durchbrochen werden. 46 Statusereignisse dauerten weniger als 7 Tage an. Davon wurden 45 Statusereignisse (98 %) durchbrochen und 1 Status nicht durchbrochen (2 %). 18 Ereignisse dauerten bis zu 14 Tagen an. 16 Status epilepticus (89 %) konnten durchbrochen werden. 2 Ereignisse (11 %) konnten nicht durchbrochen werden. Von 14 Ereignissen, die insgesamt bis 30 Tage andauerten, wurden 11 Status (79 %) durchbrochen, 3 Status epilepticus (21 %) wurden nicht durchbrochen.

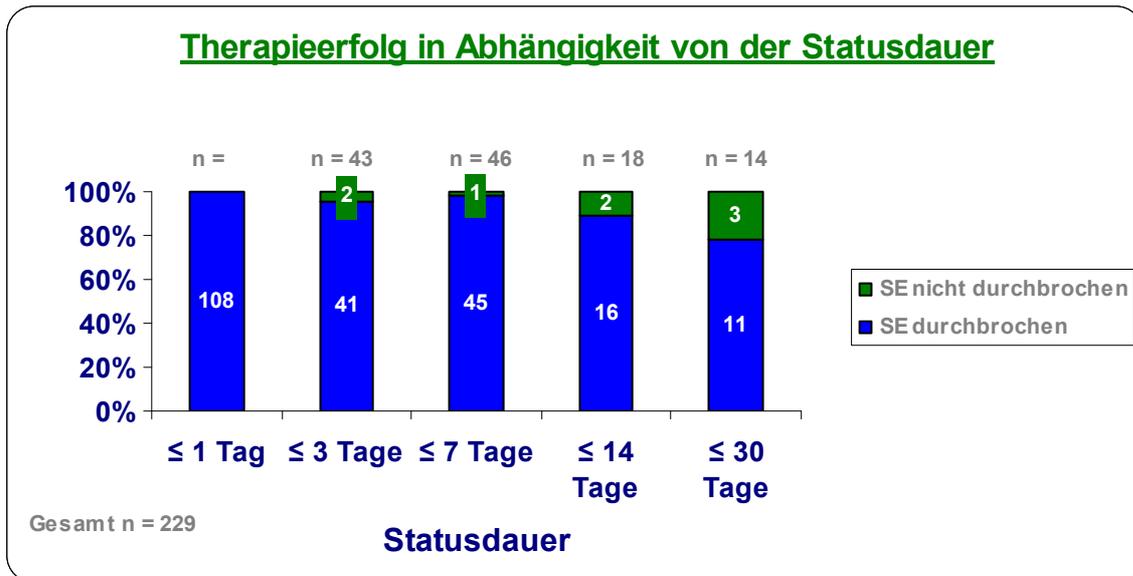


Abb 29: Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Statusdauer. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Ereignisse mit der jeweiligen Statusdauer an.

#### 4.5.6. Outcome in Abhängigkeit von der Statusdauer

Bei einer Statusdauer von weniger als 24 Stunden wurde bei 59 Patienten (56 %) ein gutes Outcome, bei 39 Patienten (37 %) ein mittleres und bei 8 Patienten (7 %) ein schlechtes Outcome verzeichnet. Bei Patienten mit einer Statusdauer  $\geq 24$  Stunden,  $n = 119$ , konnten bei 37 Patienten (31 %) ein gutes Outcome, bei 55 Patienten (46 %) ein mittleres Outcome und bei 27 Patienten (23 %) ein schlechtes Outcome eruiert werden. Wenn der Status länger als 24 Stunden andauerte, wurde das Outcome signifikant schlechter ( $p < 0,05$ ).

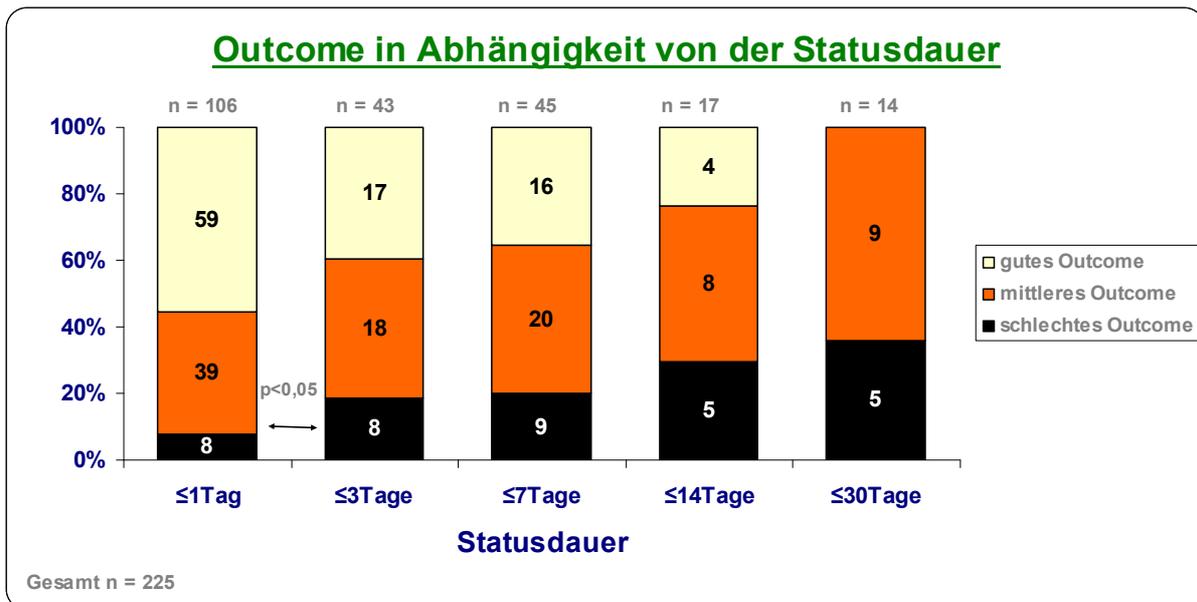


Abb 30: Outcome in Abhängigkeit von der Statusdauer. Bei einer Statusdauer  $\geq 24$  Stunden wurde das Outcome signifikant schlechter ( $p < 0,05$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Ereignisse mit der jeweiligen Statusdauer an.

#### 4.5.7 Zusammenfassung „Statusdauer“

Insgesamt dauerten 47 % der Statusereignisse weniger als 24 Stunden an, wobei bei CSE die Statusdauer signifikant kürzer war als bei NCSE. Wenn der Status länger als 24 Stunden andauerte, wurde das Outcome signifikant schlechter.

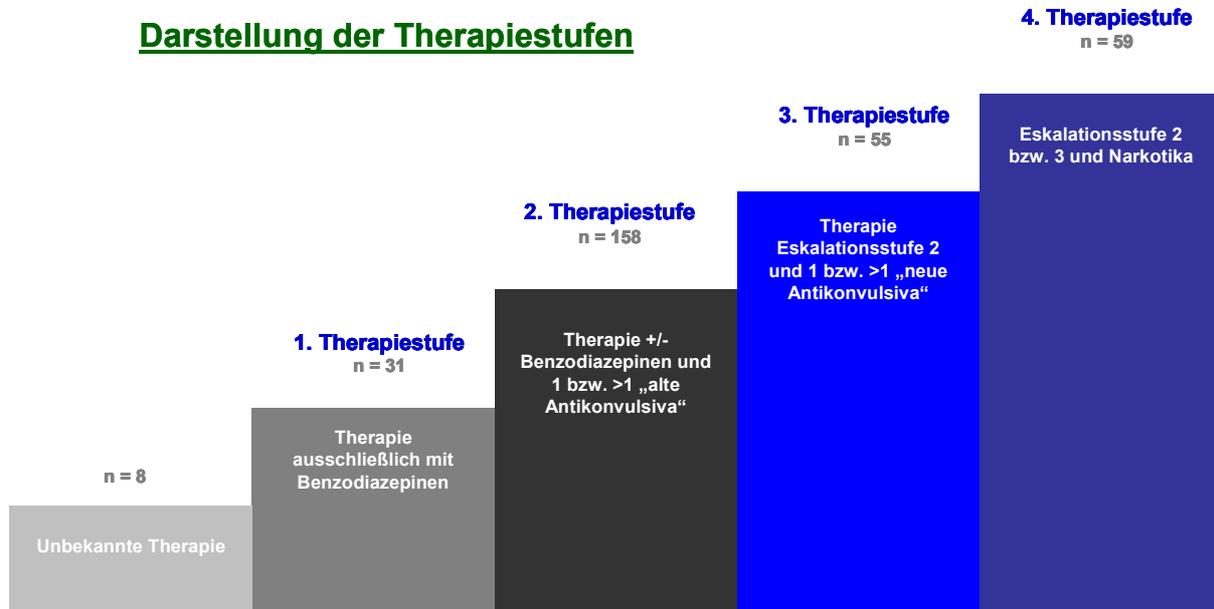
## 4.6. Therapie des Status epilepticus

### 4.6.1. Darstellung der Therapiestufen

Zur Therapie des Status epilepticus kamen sowohl Benzodiazepine, „klassische“ Antikonvulsiva wie Phenytoin, Valproat, Carbamazepin und Phenobarbital als auch „neue“ Antikonvulsiva wie Oxcarbazepin, Topiramate, Levetiracetam, Lamotrigin u.v.a. zum Einsatz. Des Weiteren wurden zur Durchbrechung eines refraktären Status epilepticus Narkotika wie Propofol, Ketanest, Midazolam u.v.a. eingesetzt. Von 311 Statusereignissen war in 8 (3%) die Statustherapie unbekannt. Auf diese 8 Fälle wurde in den weiteren Auswertungen nicht mehr eingegangen. 31 (10%) Statusereignisse wurden ausschließlich mit Benzodiazepinen behandelt. In 158 (51%) Fällen wurden neben Benzodiazepinen auch „alte“ Antikonvulsiva zur Therapie

eingesetzt. Bei 55 (18%) Statusereignissen wurden neben Benzodiazepinen und/oder „alten“ Antikonvulsiva auch „neue“ Antikonvulsiva zur Statustherapie verwendet. 59 (19%) Statusereignisse mussten außerdem mit Narkotika behandelt werden.

### Darstellung der Therapiestufen



Gesamt n = 311

Abb 31: Darstellung der Therapiestufen. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten, die die jeweilige Therapie erhalten haben, an.

#### 4.6.2. Therapie in Abhängigkeit von der Semiologie

Bei Patienten mit einem CSE (n = 93) wurden bei 16 Ereignissen (17%) ausschließlich Benzodiazepinen (u. a. Diazepam, Lorazepam, Clonazepam) zur Statustherapie eingesetzt. In 45 Fällen (48 %) wurden neben Benzodiazepinen auch „alte“ Antikonvulsiva wie Phenytoin, Valproat und Phenobarbital zur Statusbehandlung benötigt. Bei 6 Ereignissen (6 %) wurden zusätzlich auch Antikonvulsiva der neueren Generation wie Topiramat, Lamotrigin und Levetiracetam eingesetzt. Bei 26 Ereignissen (28 %) kamen zur Durchbrechung des Status epilepticus auch Narkotika zum Einsatz.

Bei Patienten mit einem NCSE (n = 180) konnten nur 14 Ereignisse (8 %) ausschließlich mit Benzodiazepinen behandelt werden. Bei 102 Statusereignissen (57 %) wurden zusätzlich „alte“ Antikonvulsiva eingesetzt. Eine forcierte Therapie incl. „neuerer“ Antikonvulsiva war bei 40 Status epilepticus (22 %) nötig. Signifikant weniger im Vergleich zum CSE wurden Narkotika zur Behandlung des NCSE, n = 24 (13 %), eingesetzt.

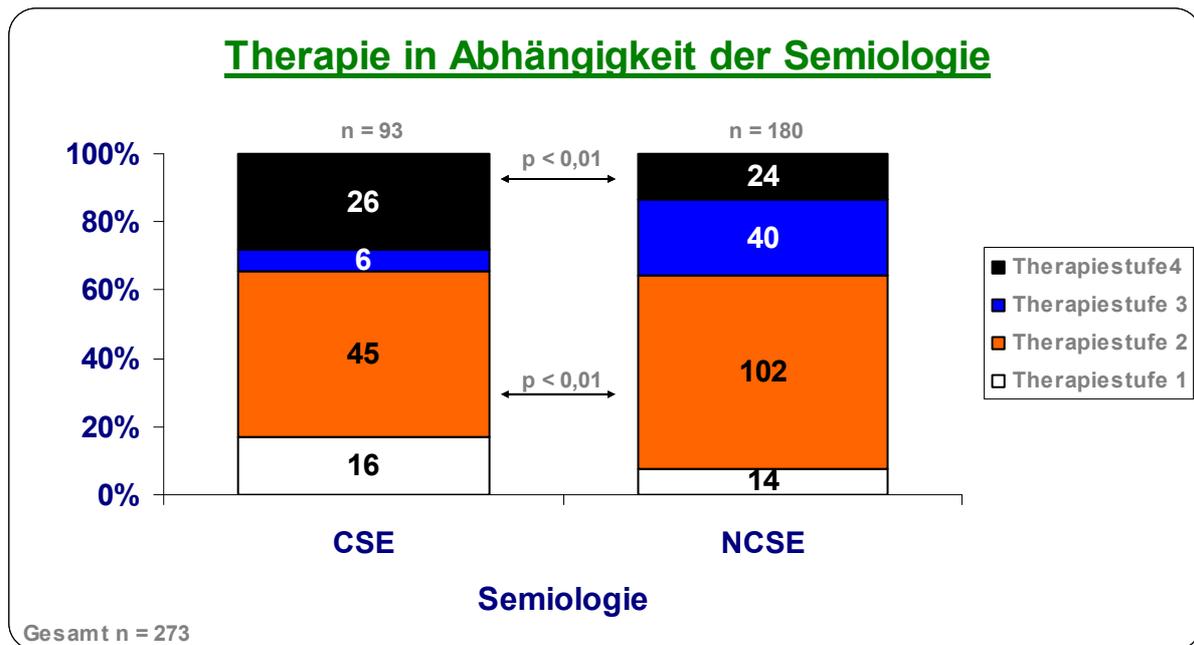


Abb. 32. Therapie in Abhängigkeit von der Semiologie. Bei CSE signifikant häufiger Einsatz von Narkotika (Therapiestufe 4) ( $p < 0,01$ ). Bei NCSE signifikant häufiger Einsatz von „neuen“ Antikonvulsiva ( $p < 0,01$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Semiologie an.

#### 4.6.3. Therapieerfolg in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie

31 Ereignisse (13 %) wurden ausschließlich mit Benzodiazepinen behandelt. In diesem Fall konnten 28 (91 %) durchbrochen werden. 157 Status epilepticus (51 %) wurden einschließlich Benzodiazepinen und „alten“ Antikonvulsiva (Bsp.: Phenytoin, Valproat, Carbamazepin, Phenobarbital) behandelt. Dabei wurden 144 (92 %) Status erfolgreich behandelt. 54 Statusereignisse (17 %) wurden mit Benzodiazepinen und / oder „alten“ Antikonvulsiva und „neuen“ Antikonvulsiva (Bsp.: Topiramate, Lamotrigin, Levetiracetam, Oxcarbazepin) behandelt. Davon wurden 44 (81 %) Status epilepticus durchbrochen. 59 Statusereignisse (19%) wurden auch mit Narkotika behandelt. Davon konnten  $n = 48$  (81 %) durchbrochen werden.

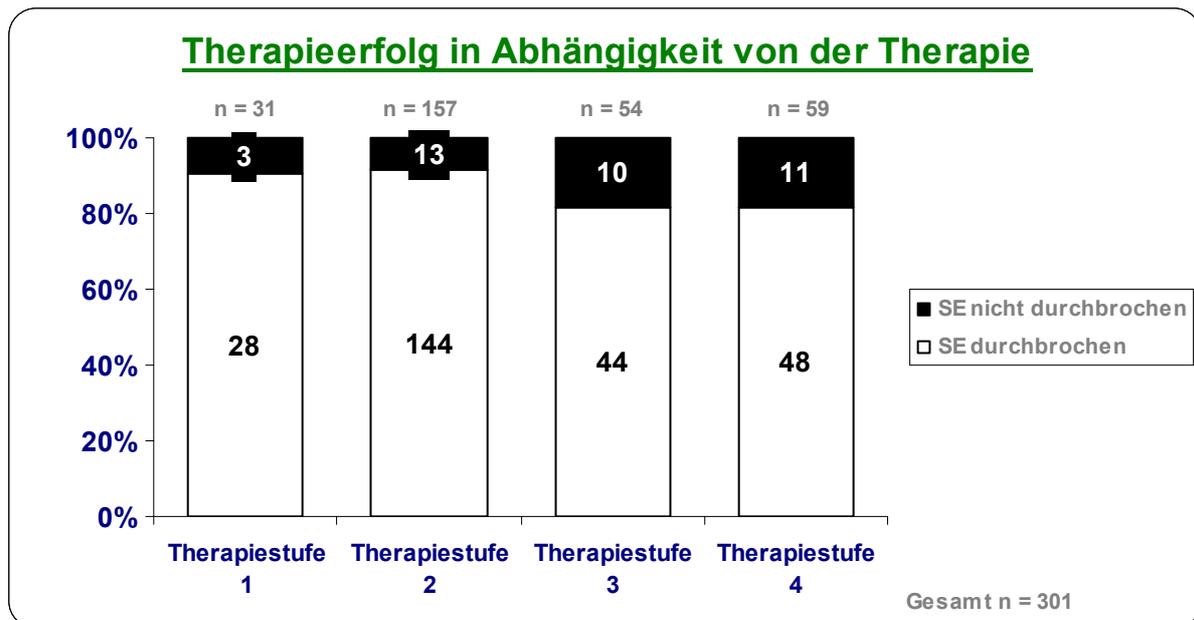


Abb. 33: Therapieerfolg in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Status epilepticus mit der jeweiligen Therapie an.

#### 4.6.4. Outcome in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie

Von 28 Patienten, die im Status nur mit Benzodiazepinen behandelt wurden, wiesen 12 (43 %) Patienten bei Entlassung ein gutes,  $n = 11$  (39 %), und  $n = 5$  (18 %) ein schlechtes Outcome auf. Bei Patienten, die mit Benzodiazepinen und „alten“ Antikonvulsiva behandelt wurden,  $n = 151$  (100 %), konnte bei Entlassung bei 69 (46 %) Patienten ein gutes, bei 62 (41 %) Patienten ein mittleres und bei 20 (13 %) Patienten ein schlechtes Outcome verzeichnet werden. In Therapiestufe 3 ( $n = 54$ ) zeigte sich bei 21 (39 %) Patienten ein gutes, bei 18 (33 %) Patienten ein mittleres und bei 15 (28 %) Patienten ein schlechtes Outcome. Wenn auch Narkotika ( $n = 56$ ) zur Statusbehandlung eingesetzt wurden, konnten in 10 (18 %) Fällen ein gutes Outcome, in 24 (43 %) Fällen ein mittleres und in 22 (39 %) Fällen ein schlechtes Outcome erreicht werden.

Das Outcome ist in Therapiestufe 2 (Behandlung mit Benzodiazepinen und 1 oder mehrere „alte“ Antikonvulsiva;  $n = 151$ ) signifikant besser ( $p < 0,01$ ) als in Therapiestufe 4 (inkl. Einsatz von Narkotika;  $n = 56$ ). Hingegen gibt es im Outcome keinen signifikanten Unterschied zwischen Therapiestufe 3 (Behandlung inkl. „neue“ Antikonvulsiva;  $n = 54$ ) und Therapiestufe 4 ( $n = 56$ ).

Zwischen Therapiestufe 1 ( $n = 28$ ) und Therapiestufe 2 ( $n = 151$ ) bzw. Therapiestufe 3 ( $n = 54$ ) besteht ebenfalls kein signifikanter Unterschied im Outcome. Jedoch war

das Outcome in Therapiestufe 1 und 2 im Vergleich zu Therapiestufe 3 und 4 signifikant besser.

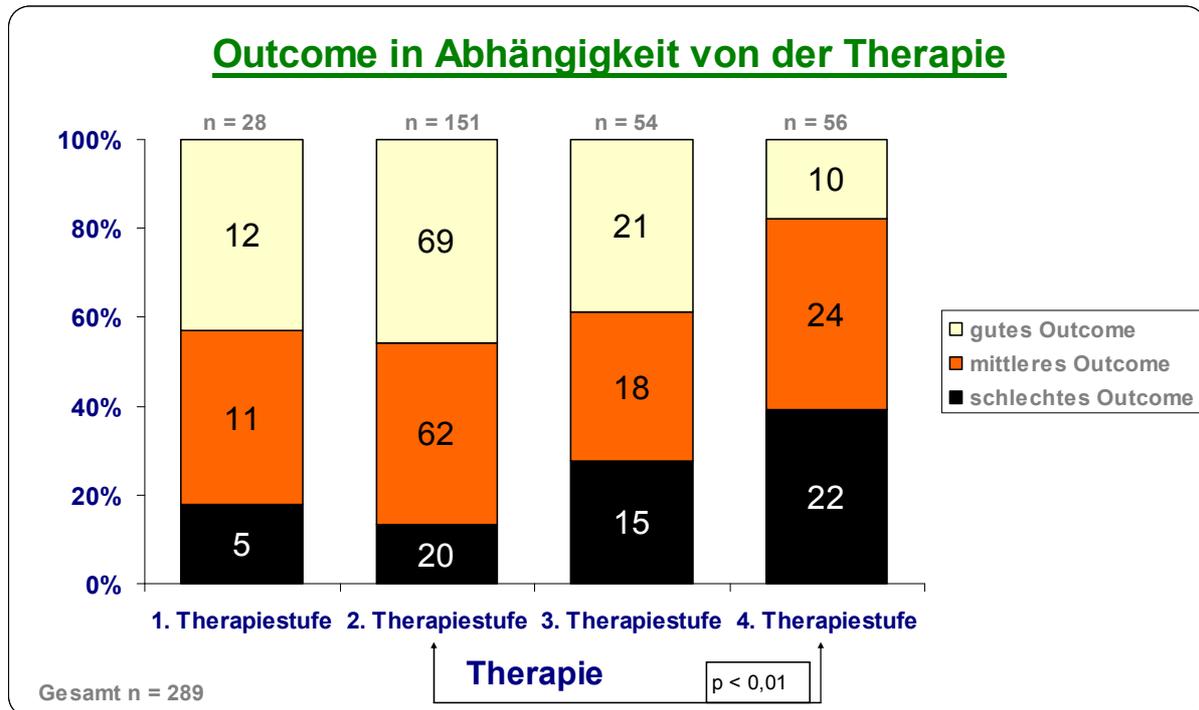


Abb. 34: Outcome in Abhängigkeit von der medikamentösen Therapie. Es bestand ein signifikanter Unterschied im Outcome zwischen Therapiestufe 2 und Therapiestufe 4 ( $p < 0,01$ ). Es besteht kein signifikanter Unterschied im Outcome zwischen Therapiestufe 3 und Therapiestufe 4. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Status epilepticus mit der jeweiligen Therapie an.

#### 4.6.5 Zusammenfassung „Statustherapie“

Zur Durchbrechung eines CSE wurden signifikant häufiger Narkotika eingesetzt als bei NCSE. Bei NCSE wurden zur Durchbrechung eines Status epilepticus signifikant häufiger „neue“ Antikonvulsiva verwendet. Bezogen auf das Outcome bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Therapie mit „neuen“ Antikonvulsiva und Narkotika.

## 4.7. Epilepsie in der Vorgeschichte im Vergleich zu de novo Status epilepticus

### 4.7.1. Epilepsie in der Vorgeschichte

Bei 140 Patienten (45 %) mit einem Statusereignis bestand eine Epilepsie in der Vorgeschichte. Bei 170 Patienten (55 %) ereignete sich ein de-novo Status epilepticus. Ein geschlechtsspezifischer signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden. Nur bei 25 Patienten von 285 (8 %) trat bereits ein Status epilepticus in der Vorgeschichte auf.

### 4.7.2. Therapieerfolg in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie

Von 140 Patienten (45 %) mit vorbestehender Epilepsie konnte in 123 (88 %) der Fälle der Status durchbrochen werden. Bei 143 (86 %) Patienten mit de-novo Status epilepticus wurde dieser ebenfalls erfolgreich behandelt. Es bestand kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen im Therapieerfolg.

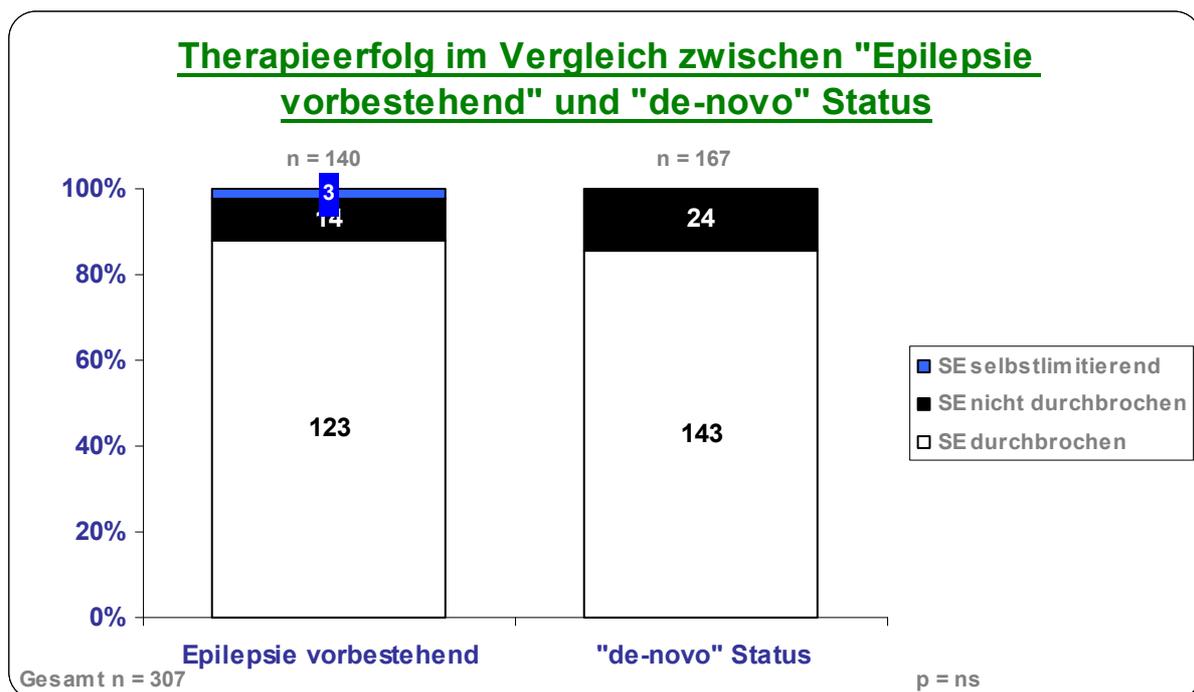


Abb 35: Therapieerfolg in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de-novo Status epilepticus. Es existierte kein signifikanter Unterschied im Behandlungserfolg zwischen beiden Gruppen. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit vorbestehender Epilepsie oder de-novo Status epilepticus an.

#### 4.7.3. Outcome in Abhängigkeit von de-novo Status und Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte

Von 138 Statusereignissen bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte wiesen 74 Patienten (54 %) ein gutes Outcome auf. Hingegen wiesen nur 42 Patienten (27 %) bei einem de-novo Status ein gutes Outcome auf ( $p < 0,01$ ). Nur 20 Patienten (14 %) mit einer vorbestehenden Epilepsie wiesen ein schlechtes Outcome (Tod oder persistierender vegetativer Status) auf. Bei 44 Patienten (28 %) mit de-novo Status wurde ein schlechtes Outcome registriert.

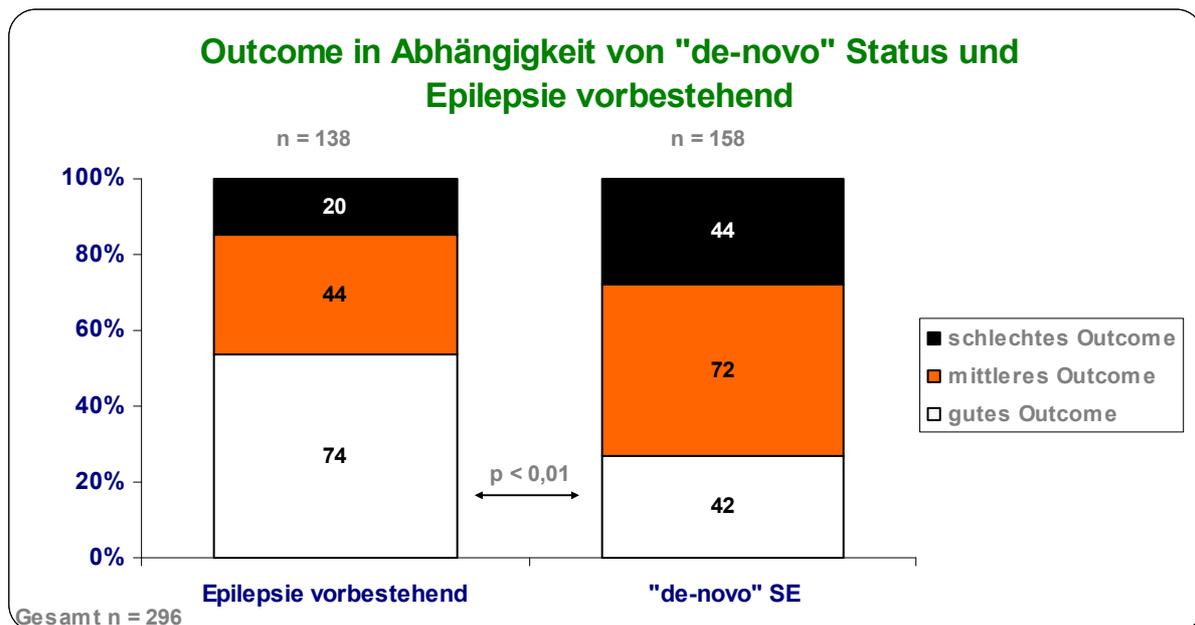


Abb 36: Outcome in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de-novo Status epilepticus. Statusereignisse bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte wiesen ein signifikant besseres Outcome auf ( $p < 0,01$ ). Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit vorbestehender Epilepsie oder de-novo Status epilepticus an.

#### 4.7.4. Semiologie im Status epilepticus bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte

- Übereinstimmung der Semiologie im Anfall und im Status epilepticus

35 (36 %) Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte wiesen im Status die gleiche Semiologie wie im Anfall auf. Bei 32 (33 %) Patienten stimmte die Semiologie im Status mit der im Anfall nicht überein. Bei 31 (31 %) Patienten stimmte die Semiologie im Status epilepticus und im Anfall teilweise überein.

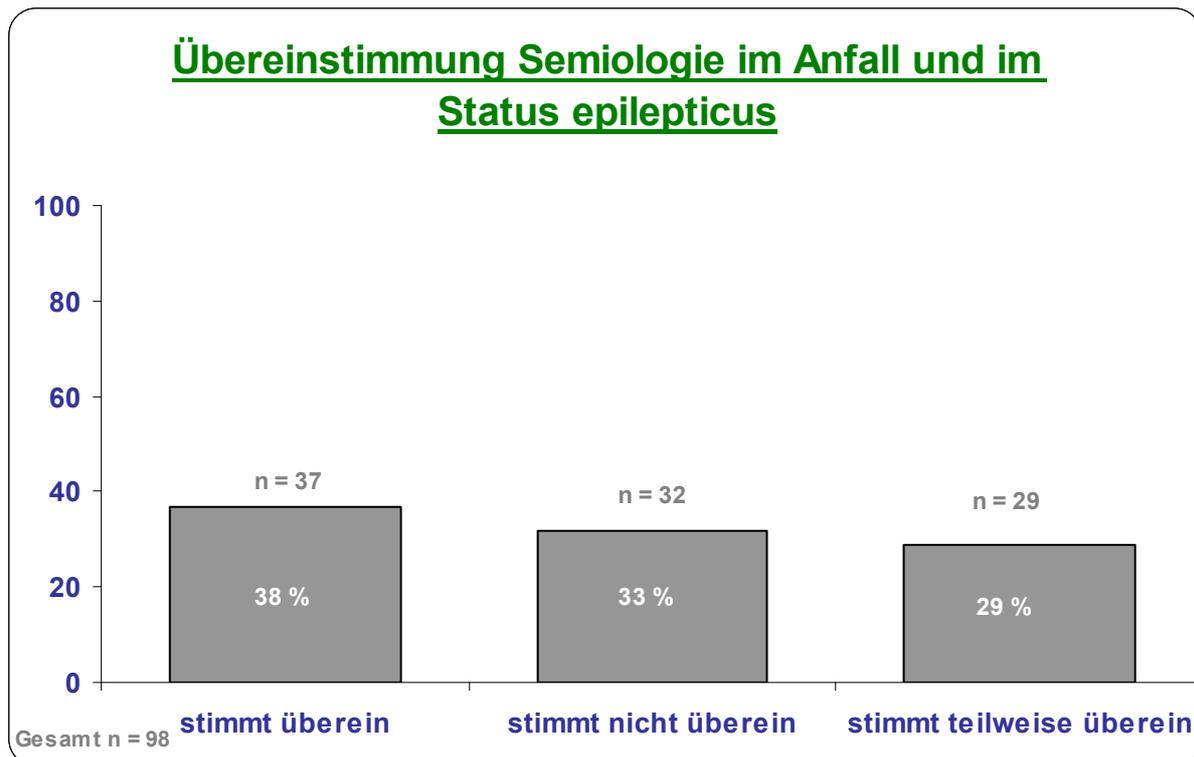


Abb. 37: Übereinstimmung Semiologie im Anfall und im Status epilepticus. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte und der Semiologieübereinstimmung im Anfall und im Status epilepticus an.

- Semiologievergleich bei Patienten mit de-novo Status und Epilepsie in der Vorgeschichte

Von 122 (44 %) Statusereignissen bei Patienten mit einer bekannten Epilepsie erlitten 49 (40 %) Patienten einen CSE, 73 (60%) Patienten einen NCSE. Bei Patienten mit einem de novo Status, n = 156 (56 %), wiesen 44 (28 %) Patienten einen CSE und 112 (72 %) Patienten einen NCSE auf. NCSE traten signifikant häufiger auf im Rahmen eines de novo Status ( $p < 0,05$ ).

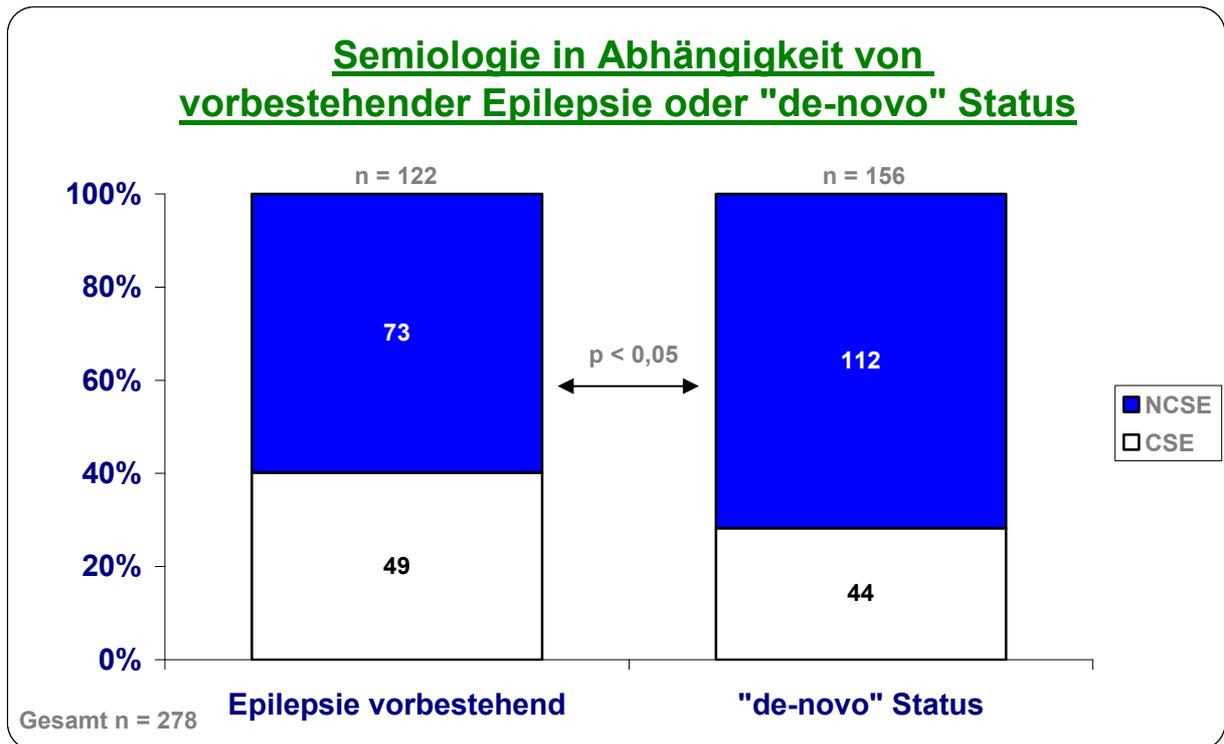


Abb. 38 Semiologie (CSE und NCSE) in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de novo Status epilepticus. Bei de novo Statusereignissen trat signifikant häufiger ( $p < 0,05$ ) ein NCSE auf. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit vorbestehendem oder de-novo Status epilepticus an.

Der komatöse Status epilepticus,  $n = 24$ , fand bei 6 (25 %) Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte und bei 18 (75 %) Patienten mit de-novo Status epilepticus statt. Bei Patienten mit einem dyskognitiven Anfallsgeschehen,  $n = 124$ , bestand bei 44 (35 %) Patienten eine Epilepsie in der Vorgeschichte und bei 80 (65 %) Patienten ereignete sich ein de-novo Status. Fokal motorische Status,  $n = 79$ , wiesen bei 37 (47 %) Patienten eine Epilepsie in der Vorgeschichte auf. Dagegen erlitten 42 (53 %) Patienten ein de-novo Ereignis. Ein automotorisches Ereignis,  $n = 36$ , erlitten 21 (58 %) Patienten mit einer bekannten Epilepsie. 15 (42 %) Patienten erlitten einen de-novo Status. Einen generalisierten motorischen Status,  $n = 37$ , erlitten 24 (67 %) Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte; 10 (33 %) Patienten wiesen einen de-novo Status auf.

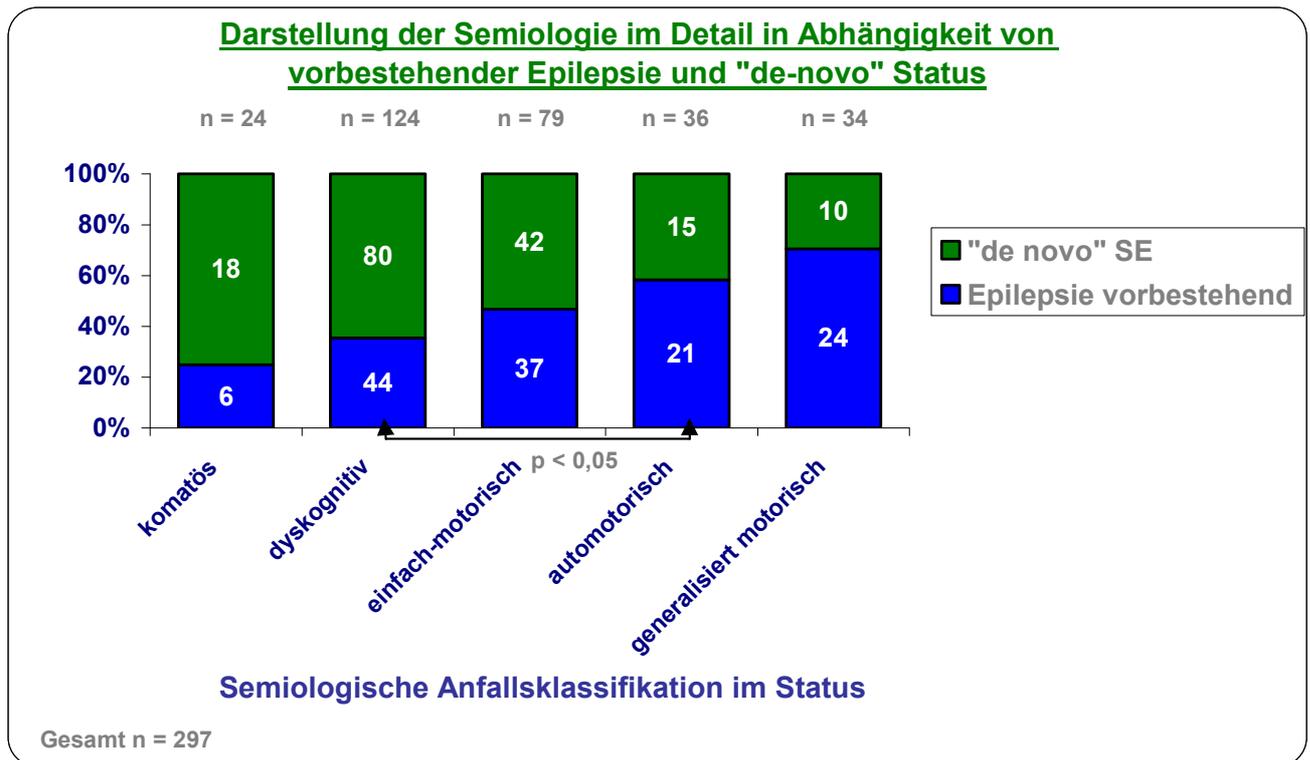


Abb. 39 Darstellung der semiologischen Anfallsklassifikation des Status epilepticus im Detail in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de-novo Status epilepticus. Automotorische Status epilepticus traten im Vergleich zu dyskognitiven Status epilepticus signifikant häufiger ( $p < 0,05$ ) bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie auf. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen semiologischen Anfallsklassifikation im Status epilepticus an.

#### 4.7.5 Ätiologie in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de-novo Status epilepticus

Medikamentenentzug als Ursache für einen Status epilepticus spielte hauptsächlich eine Rolle bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte (50 von 53 Patienten = 94%). Ebenso trifft das auf „symptomatisch“ zu. Unter „symptomatisch“ wurden Ereignisse bei Patienten mit vor bekannter Epilepsie zusammengefasst, für die keine weitere Ursache für den Status epilepticus gefunden wurde.

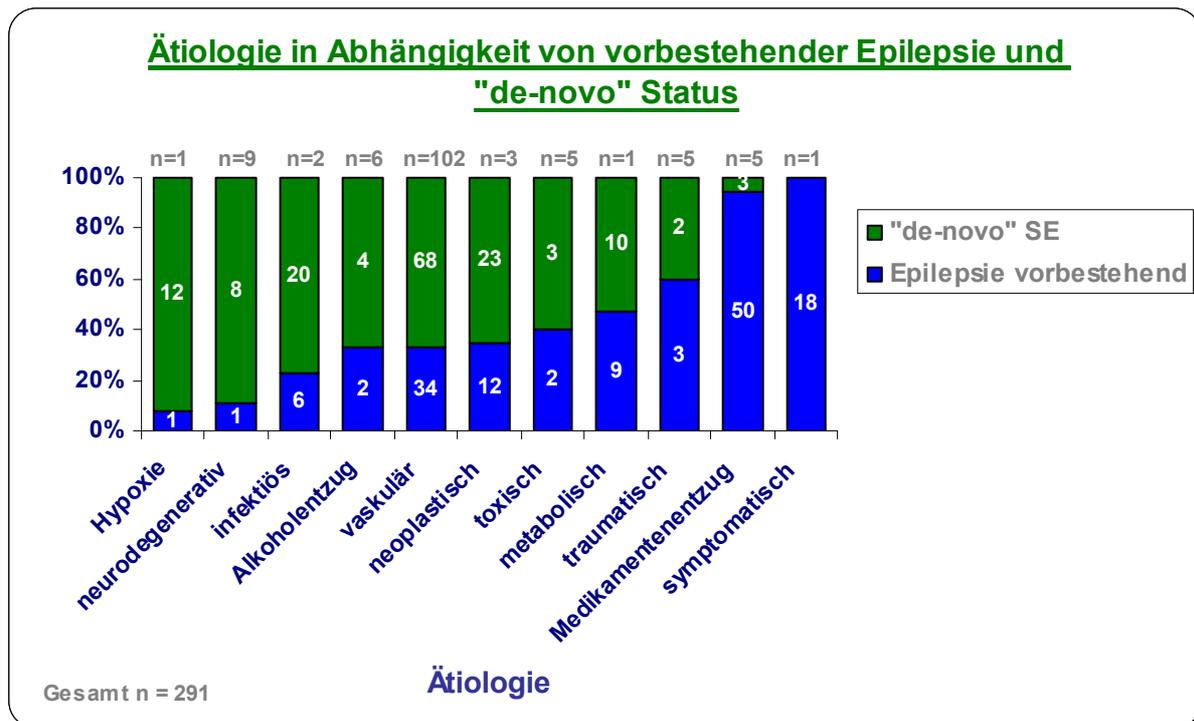


Abb 40: Ätiologie in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de novo Status. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Ätiologie an.

#### 4.7.6 Lokalisation

Von 289 Statusereignissen wiesen 34 (12 %) ein generalisiertes und 255 (88 %) ein fokales Anfallsmuster auf. 21 (62 %) Status epilepticus mit generalisiertem Anfallsmuster traten bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte auf. 13 (38 %) Ereignisse traten als de-novo Status auf. Von den 255 Statusereignissen mit fokalem Anfallsmuster wiesen 106 (42 %) Patienten eine Epilepsie in der Vorgeschichte auf. 149 (58 %) Statusereignisse traten als de-novo Status auf. Hinsichtlich der Lokalisation gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = ns$ ).

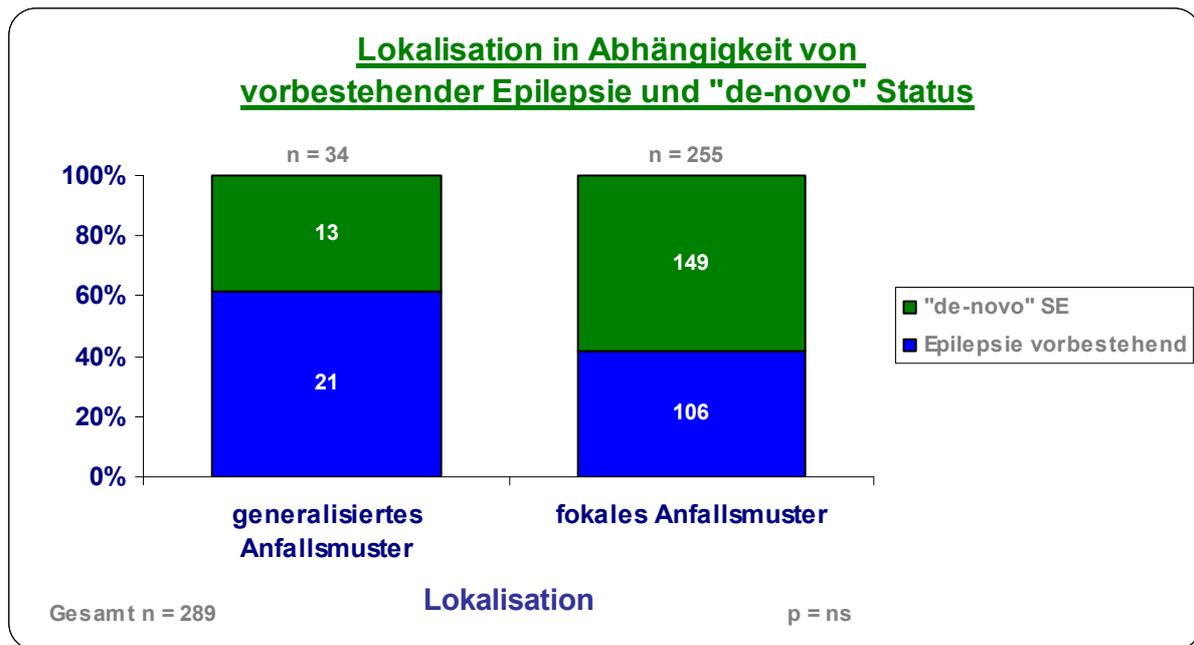


Abb. 41: Lokalisation in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de novo Status. Hinsichtlich der Lokalisation war kein signifikanter Unterschied festzustellen. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Statusereignisse mit der jeweiligen Lokalisation an.

#### 4.7.7. Statusdauer

Von 106 Status epilepticus bei Patienten mit einer vorbekannten Epilepsie dauerte der Status in 67 (63 %) Fällen weniger als 24 Stunden. 39 (37 %) Statusereignisse dauerten länger als 24 Stunden an. Von 127 de-novo Status dauerten 43 (34 %) weniger als 24 Stunden und 83 (66 %) länger als 24 Stunden an.

Statusereignisse bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte hatten eine signifikant kürzere Statusdauer (weniger als 24 Stunden) als Patienten mit einem de novo Status ( $p < 0,05$ ).

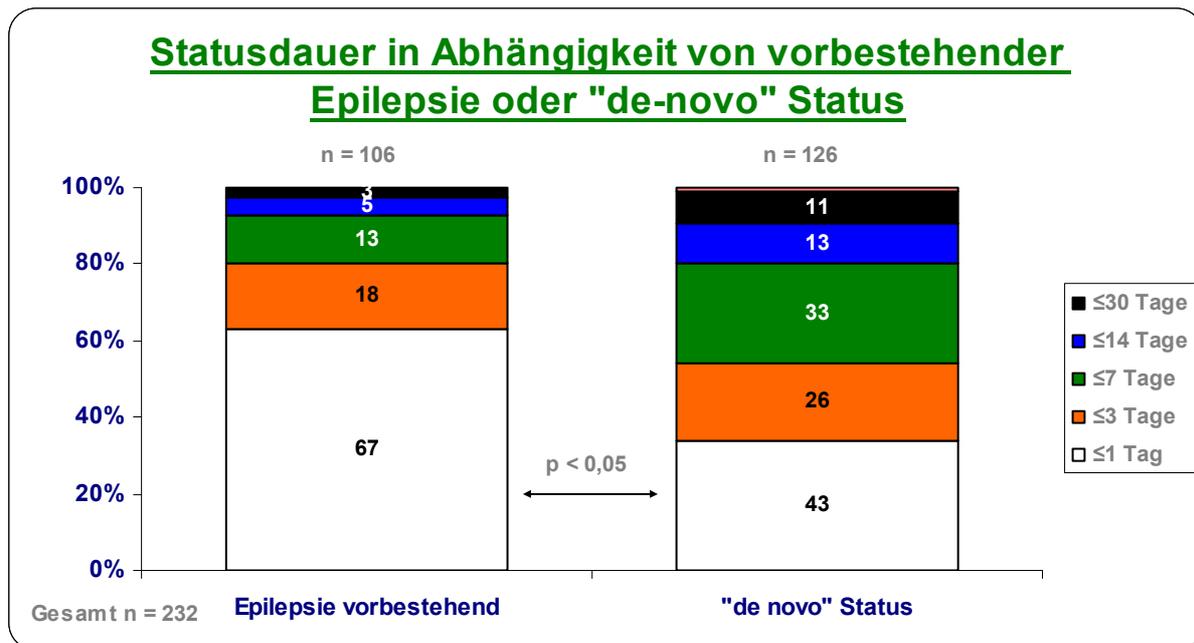


Abb. 42: Statusdauer in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie und de-novo Status. Die Statusdauer bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte war signifikant kürzer ( $p < 0,05$ ) als bei Patienten mit de-novo Status. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit vorbestehender Epilepsie oder de-novo Status epilepticus an.

#### 4.7.8 Statustherapie

Bei Patienten mit einem Status epilepticus und einer vorbekannten Epilepsie,  $n = 134$ , wurden  $n = 20$  (15 %) durch die alleinige Gabe von Benzodiazepinen durchbrochen. Bei  $n = 61$  (46 %) war neben Benzodiazepinen auch die Gabe eines „klassischen“ Antikonvulsiva nötig. Bei 27 (20 %) Ereignissen waren die Verabreichung von „neuen“ Antikonvulsiva nötig und 26 (19 %) Ereignisse wurden zusätzlich mit Narkotika behandelt.

Patienten mit einem de-novo Status,  $n = 168$ , wurden in 11 (7 %) Fällen nur mit Benzodiazepinen behandelt. Die zusätzliche Verabreichung von „alten“ Antikonvulsiva war bei 96 (57 %) Ereignissen und die weitere Gabe von „neuen“ Antikonvulsiva bei 28 (17 %) Ereignissen notwendig. 33 (20 %) Ereignisse wurden auch mit Narkotika behandelt.

In 15 % der Statusereignisse bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte wurde eine Behandlung nur mit Benzodiazepinen durchgeführt. Im Vergleich dazu wurden de-novo Statusereignisse nur in 7 % ausschließlich mit Benzodiazepinen behandelt ( $p < 0,05$ ).

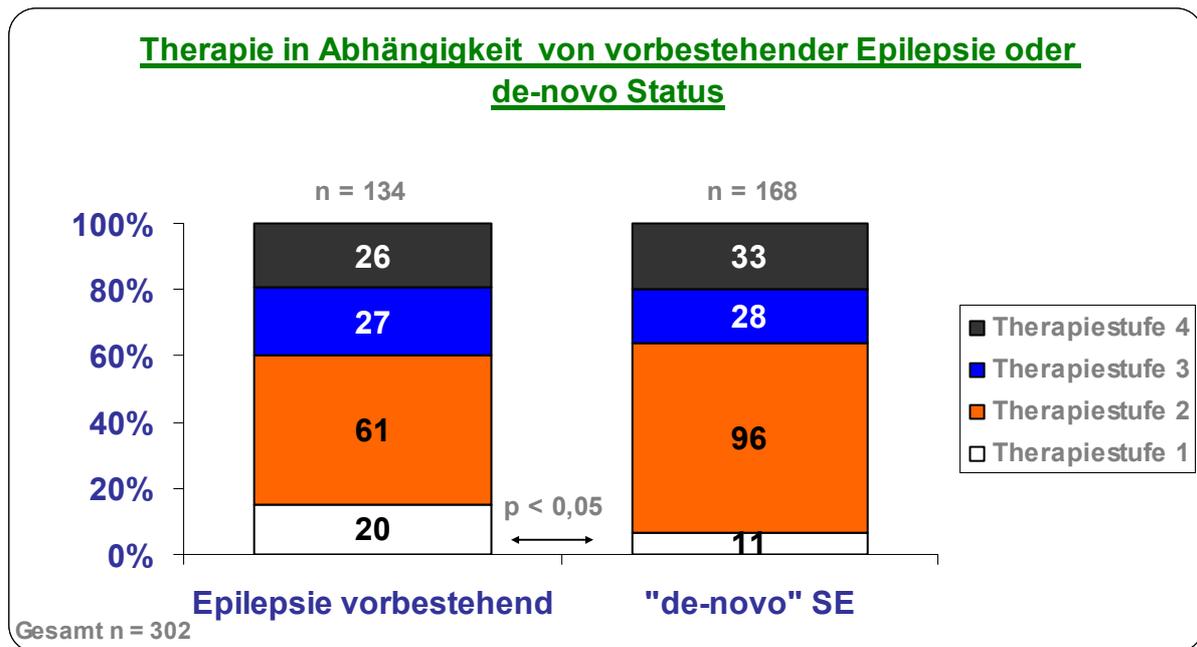


Abb. 43: Therapie in Abhängigkeit von vorbestehender Epilepsie oder de-novo Status. Signifikant ( $p < 0,05$ ) häufiger erfolgte eine Therapie nur mit Benzodiazepinen bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie. Die Zahlen über den Balken geben die Anzahl der Patienten mit vorbestehender Epilepsie bzw. de-novo Status epilepticus an.

#### 4.7.9 Zusammenfassung „Status epilepticus bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte oder de-novo Status epilepticus“

Obwohl im Behandlungserfolg zwischen Patienten mit einem de-novo Status und Patienten mit einer vorbekannten Epilepsie kein signifikanter Unterschied bestand, zeigte sich bei Patienten mit einer vorbestehenden Epilepsie nach einem stattgehabten Status epilepticus ein besseres Outcome. Die Status-Dauer bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie war signifikant kürzer. NCSE traten signifikant häufiger bei de-novo Status epilepticus auf. Automotorische Statusereignisse traten jedoch signifikant häufiger bei Patienten mit einer bekannten Epilepsie auf.

## 4.8. Prädiktoren für den Behandlungserfolg und für das Outcome

### 4.8.1 Prädiktoren für den Behandlungserfolg

Da die Betrachtung der einzelnen Faktoren die die Prognose des Status epilepticus mitbestimmen nur unzureichend ist, erfolgte eine Untersuchung, ob mittels Regressionsanalyse Prädiktoren für den Behandlungserfolg des Status epilepticus herauszuarbeiten sind. Als mögliche Prädiktoren für Status durchbrochen im Vergleich zu Status nicht durchbrochen wurden für die Auswertung

- das Geschlecht,
- das Alter des Patienten
- jeder GCS bei Aufnahme
- vorbestehende Epilepsie oder de-novo Status epilepticus
- Statussemiologie
- Ätiologie
- Statuslokalisation im EEG
- Statusdauer und
- Statustherapie

herangezogen. In die Auswertung gingen 211 Patienten ein, wobei bei 203 (96 %) der Status durchbrochen werden konnte. Ein signifikantes Ergebnis ( $p < 0,05$ ) zeigte sich für den GCS bei Aufnahme und die Statusdauer.

	RegressionskoeffizientB	Standardfehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Geschlecht	-1,699	1,051	2,61	1	0,11	0,183
Altersdekade	0,833	0,485	2,95	1	0,09	2,301
<b>GCS bei Aufnahme</b>	<b>1,8</b>	<b>0,789</b>	<b>5,2</b>	<b>1</b>	<b>0,02</b>	<b>6,048</b>
Epilepsie vorbestehen	0,966	1,166	0,69	1	0,41	2,628
Semiologie im Status	0	0,011	0	1	0,98	1
Ätiologie	-0,017	0,139	0,02	1	0,9	0,983
Anfallslokalisation	0	0,04	0	1	1	1
<b>Statusdauer</b>	<b>1,38</b>	<b>0,441</b>	<b>9,77</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>3,973</b>
Therapieeskalation	-0,716	0,615	1,35	1	0,25	0,489
Konstante	-14,265	5,307	7,23	1	0,01	0

*Tab 12 Prädiktoren für den Behandlungserfolg. Als signifikante Prädiktoren ( $p < 0,05$ ) für den Behandlungserfolg (Status durchbrochen) konnten ein hoher Wert des GCS bei Aufnahme und eine kurze Statusdauer ermittelt werden.*

#### 4.8.2 Prädiktoren für das Outcome

Als mögliche Prädiktoren für das Outcome des Status epilepticus wurden für die Auswertung

- das Geschlecht,
- das Alter des Patienten
- jeder GCS bei Aufnahme
- vorbestehende Epilepsie oder de-novo Status epilepticus
- Statussemiologie
- Ätiologie unterteilt in „chronisch“ und „akutes“ Ereignis
- Ätiologie
- Statuslokalisation im EEG
- Statusdauer und
- Statustherapie

herangezogen.

Mittels multivariater Analyse konnten für das Outcome als signifikante Prädiktoren der GCS bei Aufnahme, die Ätiologie hinsichtlich dessen, ob es sich um ein akutes oder chronisches Ereignis handelte, der Behandlungserfolg (Status durchbrochen, Status nicht durchbrochen) sowie die Tatsache, ob eine Epilepsie in der Vorgeschichte bestand oder nicht, ermittelt werden.

## Ergebnisse

		Schätzer	Standardfehler	Wald	Sig.	Konfidenzintervall 95%	
						Untergrenze	Obergrenze
<u>Schwelle</u>	gutes Outcome						
	mittleres Outcome	-5,214	1,295	16,2	0	-7,752	-2,676
	schlechtes Outcome	-2,824	1,285	4,83	0,03	-5,343	-0,306
<u>Lage</u>		-0,31	1,258	0,06	0,81	-2,776	2,155
	Altersdekade	-0,16	0,097	2,73	0,1	-0,349	0,03
	<b>GCS bei Aufnahme</b>	<b>-0,848</b>	<b>0,191</b>	<b>19,7</b>	<b>0</b>	<b>-1,223</b>	<b>-0,474</b>
	Semiologie	0,214	0,191	1,25	0,26	-0,161	0,588
	<b>Ätiologie</b>	<b>-0,648</b>	<b>0,293</b>	<b>4,89</b>	<b>0,03</b>	<b>-1,222</b>	<b>-0,074</b>
	Hauptätiologie	0,066	0,042	2,41	0,12	-0,017	0,149
	Anfallslokalisierung	-0,006	0,01	0,31	0,58	-0,026	0,014
	Statusdauer	-0,175	0,133	1,75	0,19	-0,435	0,085
	Therapiestufe	-0,111	0,176	0,4	0,53	-0,455	0,234
	Geschlecht	0,305	0,29	1,11	0,29	-0,262	0,873
	<b>Behandlungserfolg</b>	<b>1,795</b>	<b>0,74</b>	<b>5,89</b>	<b>0,02</b>	<b>0,345</b>	<b>3,245</b>
	<b>Epilepsie in der Vorgeschichte</b>	<b>0,959</b>	<b>0,317</b>	<b>9,15</b>	<b>0</b>	<b>0,338</b>	<b>1,58</b>

*Tab 13 Prädiktoren für das Outcome. Als signifikante Prädiktoren ( $p < 0,05$ ) für ein gutes Outcome des Status epilepticus konnten ein hoher GCS bei Aufnahme, die Tatsache dass es sich um eine chronische Ätiologie handelte, der Behandlungserfolg und das Vorliegen einer Epilepsie in der Vorgeschichte ermittelt werden.*

### 4.8.3 Zusammenfassung „Prädiktoren im Status epilepticus“

Unabhängig voneinander waren ein hoher GCS bei Statusbeginn als Ausdruck des Bewusstseinszustands und eine kurze Statusdauer Prädiktoren für einen Behandlungserfolg des Status epilepticus. Ein gutes Outcome war zu prognostizieren, wenn der Status epilepticus bei Patienten mit einem hohem GCS zum Statusbeginn auftrat, wenn es sich um eine chronische neurologische Schädigung handelte, wenn der Status durchbrochen werden konnte und wenn es sich um Patienten mit einer bekannten Epilepsie in der Vorgeschichte handelte.

## 5. Diskussion

Der Status epilepticus gehört zu einem der bedeutendsten und häufigsten neurologischen Notfällen. In Deutschland zum Beispiel rechnet man alleine mit mindestens 14.000 Fällen pro Jahr. In vielen epidemiologischen Studien (Knake et al., 2001; DeLorenzo et al., 1996) zeigte sich eine zunehmende Inzidenz für einen Status epilepticus mit ansteigendem Alter (> 60 Jahre). Auch in dieser Arbeit macht der Anteil der Patienten über 60 Jahren 65 % (n = 202) aller registrierten Statusereignisse im Auswertungszeitraum aus. Dabei zeigte sich, dass je höher das Patientenalter und je schlechter der GCS zu Statusbeginn desto schlechter war das Outcome des Patienten bei Beendigung des Status bzw. bei Entlassung aus der Klinik. Nachdem in Zukunft die Bevölkerung immer älter und der Anteil der Patienten über 60 Jahren größer wird, wird auch die Inzidenz für den Status epilepticus steigen und die Bedeutung dieses Krankheitsbildes nimmt weiter zu. Es ist gerade deshalb so wichtig, das Krankheitsbild „Status epilepticus“ gut zu verstehen, um eine möglichst schnelle und effektive Therapie zu gewährleisten. Aufgrund dessen analysierten und klassifizierten wir in dieser Studie 311 Statusereignisse bei 311 Patienten, die während des Auswertungszeitraumes einen Status epilepticus erlitten, systematisch nach Statussemiologien, Ätiologien, die zu einem Status epilepticus führen, der Anfalls-Lokalisation, der Statusdauer, der Statusbehandlung und dem Vorliegen eines de-novo Status bzw. Status bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte. Ziel dieser Studie war es herauszufinden welche dieser Faktoren für die Unterbrechung und das Outcome des Status epilepticus massgeblich verantwortlich sind.

### 5. 1. Semiologie im Status epilepticus

Alle bisherigen Definitionen des Status epilepticus gehen davon aus, dass wie von Gastaut (Gastaut 1967, 1983) postuliert, es so viele Semiologien im Status epilepticus gibt wie Anfallssemiologien vorkommen. Ein Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob diese Behauptung heute noch Gültigkeit hat.

Lange Zeit galt die Meinung, dass generalisierte konvulsive Status epilepticus (GCSE) die herkömmliche Form des Status epilepticus sind (Dodson et al., 1993; Hauser 1993; Treimann, 1993; Towne, 1994). In einer prospektiven bevölkerungsbezogenen Studie zum Status epilepticus 1998 machten nonkonvulsive

Status epilepticus (NCSE) noch 5 % aller registrierten Statusereignisse aus (Towne et al, 1998). In einer epidemiologischen Arbeit von Knake machten NCSE bereits ca. 50 % aller registrierten Statusereignisse aus. Davon traten 44 % der NCSE mit fokalem Ursprung in Verbindung mit einer Bewusstseinsstörung auf (Knake et al., 2006).

In dieser Arbeit wurde im Auswertungszeitraum bei 185 Patienten = 59 % ein NCSE registriert. Der Anteil der CSE betrug lediglich 30 %. Bei 9 % ging ein CSE in einen NCSE über oder umgekehrt. Bei 2 % trat ein subklinischer Status epilepticus auf. Als mögliche Ursache für den hohen Anteil an NCSE kann unter anderem in Betracht gezogen werden, dass generalisierte CSE präklinisch erkannt und bereits vom Notarzt durchbrochen werden. Eine andere mögliche Ursache kann darin liegen, dass die Studie an einem großen akademischen neurologischen Zentrum erfolgte, in dem die EEG-Ableitung zum routinemäßigen diagnostischen Procedere gehört. Jedoch lässt das Ergebnis im Vergleich zu dem im Laufe der Zeit zunehmenden Anteil des NCSE an allen registrierten Status epilepticus auch den Schluss zu, dass die Aufmerksamkeit hinsichtlich des NCSE zugenommen hat.

Nach wie vor stellt das nicht erkennen eines Status epilepticus im klinischen Alltag ein großes Problem dar. Vor allem bei allen Formen des NCSE, der oft aufgrund seines heterogenen Erscheinungsbildes, zum Beispiel in Form eines komatösen Bewusstseinszustandes oder als Verwirrheitszustand, nicht erkannt und damit nicht diagnostiziert wird. Diese Studie kann deshalb nicht für sich beanspruchen, dass alle Statusereignisse die sich im Auswertungszeitraum ereignet haben erkannt und in dieser Studie berücksichtigt wurden und damit ist nicht sicher auszuschliessen, dass der Anteil der NCSE nicht noch höher ist.

In dieser Arbeit sind 16 % (n = 39) aller registrierten Statusereignisse komatöse Status epilepticus. Hauptsächlich wurden jedoch dyscognitive Status epilepticus (n = 161,65%) gefunden, wobei hier die dialeptische Anfallssemiologie dominierte (n = 82, 51 %). In 46 Fällen (29 %) fand sich ein deliranter Status epilepticus. Ein Anteil von 14 % (n = 43) erlitt einen automotorischen Status epilepticus. Towne zeigte, dass rund 8 % aller komatöser Patienten auf einer Intensivstation einen Status epilepticus aufwiesen (Towne et al., 2000). In unserer Studie fand sich ein Anteil von 16 % der Patienten mit einem komatösen Status epilepticus und obwohl ein direkter Vergleich der Studienergebnisse nicht zulässig ist, zeigen diese Daten

deutlich, welchen großen Stellenwert der NCSE bei Patienten mit verändertem Bewußtseinszustand hat.

Aus den Ergebnissen kann man folglich ableiten, dass eine bisher oft gebräuchliche grobe Einteilung des Status epilepticus in einen konvulsiven Status epilepticus (CSE) und nonkonvulsiven Status epilepticus (NCSE) für den klinischen Alltag zu oberflächlich ist und die Differenziertheit des klinischen Erscheinungsbildes, vor allem im NCSE, nicht widerspiegelt. Eine detailliertere Einteilung ist notwendig, um die Aufmerksamkeit für einen Status epilepticus, vor allem für den NCSE, zu erhöhen. In den letzten Jahren wurden aufgrund dessen viele Versuche unternommen, vor allem für den NCSE eine praktikable Einteilung zu formulieren. 2001 erfolgte von der ILAE ein Vorschlag zur Klassifizierung des Status epilepticus. Dabei werden zunächst „Generalisierte Status epilepticus“ und „Fokale Status epilepticus“ unterschieden. Traditionell erfolgt dann weiter die Einteilung des NCSE in

- 1) fokaler NCSE (komplex partieller Status epilepticus),
- 2) in generalisierter NCSE, oft auch als Absence Status epilepticus bezeichnet und
- 3) weder 1) noch 2) zutreffend (Kaplan, 2007).

Jedes dieser Kriterien wird durch ein EEG oder durch klinische Kriterien bestätigt, wobei es 3 klinische Unterkategorien gibt, die den klinischen Status beschreiben:  
 milde – die Patienten kommunizieren und sind interaktiv, jedoch verwirrt;  
 moderat – die Patienten sind lethargisch, befolgen jedoch Anweisungen;  
 komatös – es fehlt eine sinnvolle verbale oder motorische Interaktion, sie reagieren auf Schmerz (Kaplan, 1999).

Neben generalisiertem NCSE bzw. komplex partiellem Status epilepticus wird innerhalb der Gruppe der NCSE noch ein „subtiler“ NCSE unterschieden. Letzter tritt meist nach einem schweren Schädelhirntrauma oder bei Hypoxie auf und ist durch ein Koma in Verbindung mit andauernder elektrischer Aktivität ohne oder nur subtilen Konvulsionen gekennzeichnet (Treimann et al., 1998).

Der Absence Status epilepticus wird als der benigne Typ des NCSE beschrieben, der in den meisten Fällen mit geringen Dosen Benzodiazepin i.v. (Lorazepam oder Diazepam) beendet werden kann (Meierkord et al., 2010). Der komplex partielle Status epilepticus tritt am häufigsten auf (Knake et al., 2001).

Ein weiterer Vorschlag zur Einteilung des NCSE stammt unter anderem von Shorvon, der eine Einteilung des NCSE anhand des Patientenalters festmacht und weiterhin unterteilt in Anfallsformen, die auch bei Enzephalopathien, akuter Hirnschädigung und bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie gesehen werden (Shorvon, 2005):

- 1) "NCSE in the neonatal period and infancy"
  - a) West syndrome
  - b) Ohtahara syndrome
  - c) Severe myoclonic encephalopathy of infancy (SMEI; Dravet syndrome)
  - d) NCSE in other forms of neonatal or infantile epilepsy
- 2) "NCSE in childhood"
  - a) NCSE in Early-onset benign childhood occipital epilepsy (Panayiotopoulos syndrome)
  - b) NCSE in other forms of childhood epileptic encephalopathies, syndromes and etiologies, e.g. Ring chromosome X and other karyotype abnormalities, Angelman syndrome, Rett syndrome, myoclonic-astatic epilepsy, other childhood myoclonic encephalopathies.
  - c) Electric status epilepticus in slow wave sleep (ESES)
  - d) Landau-Kleffner syndrome
- 3) "NCSE in childhood and adult life"
 

With epileptic encephalopathy

  - a) NCSE in the Lennox-Gastault syndrome
    - i. Atypical absence status epilepticus
    - ii. Tonic-status epilepticus
  - b) Other forms of NCSE in patients with learning disability or disturbed cerebral development (cryptogenic or symptomatic)

Without epileptic encephalopathy

  - c) Typical absence status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy
  - d) Complex partial status epilepticus
    - i. Limbic
    - ii. Nonlimbic
  - e) NCSE in the postictal phase of tonic-clonic seizures
  - f) Subtle Status epilepticus (myoclonic Status epilepticus occurring in the late stage of convulsive Status epilepticus)

- g) Aura continua (with: i. sensory, ii. special sensory, iii. autonomic, iv. cognitive symptoms)

“Status epilepticus confined to adult life”

- a) De novo absence status epilepticus of late onset

4) “Boundary syndromes”.

- a) Some cases of epileptic encephalopathy
- b) Some cases of coma due to acute brain injury with epileptiform EEG changes
- c) Some cases of epileptic behavioral disturbance or psychosis
- d) Some cases of drug induced or metabolic confusional state with epileptiform EEG changes

Die Einteilung der ILAE 2001 bleibt oberflächlich und spiegelt nicht die Komplexität des NCSE wider. Wohin gegen die Einteilung von Shorven sehr ausführlich ist und deutlich macht, wie schwierig es ist den NCSE zu klassifizieren und allen Aspekten des NCSE gerecht zu werden. In dieser fließen Komponenten wie Patientenalter, Anfallslokalisierung und Ätiologie mit ein, was unserer Meinung nach diese Klassifikation im klinischen Alltag nicht praktikabel macht.

Deshalb erfolgte in dieser Arbeit die Einteilung des Status epilepticus anhand der klinisch prädominanten Anfallssemiologie, die sich auf die Anfallssemiologie bei Epilepsiepatienten (Lüders und Noachter, 1995; Noachter und Lüders, 1997; Noachter et al., 1998d) bezieht. Dabei wird das ictale Ereignis anhand des klinischen Erscheinungsbildes klassifiziert (Rona et al., 2005) und trägt damit der Komplexität und großen Symptom-Variabilität Rechnung. Die Zuordnung der entsprechenden Semiologie erfolgt durch Beurteilung des Bewusstseinszustands, der Motorik, der Augenbewegungen und der Sprache (siehe Tabelle 5, Seite 27).

Anhand dieser Einteilung des Status epilepticus konnte gezeigt werden, dass, wie von Gastaut 1967 und 1983 beschrieben, es so viele Semiologien im Status epilepticus wie Anfallssemiologien gibt. Darüber hinaus konnte auch gezeigt werden, dass im Status epilepticus im Vergleich zum einzelnen epileptischen Anfall eine größere Variabilität im klinischen Erscheinungsbild besteht. In unserer Studie wurden 47 Ereignisse und damit 24 % aller NCSE mit einem deliranten Erscheinungsbild (definiert als „episodenhafte oder permanente Verwirrtheit – auch in Kombination mit Agitiertheit“) registriert. Diese Anfallssemiologie wurde im einzelnen epileptischen Anfall bisher nicht beschrieben, tritt aber häufig postiktal auf.

Gerade aus diesem Grund erscheint eine Einteilung des Status epilepticus anhand des klinischen Erscheinungsbildes sinnvoll, damit im klinischen Alltag bei Patienten mit Veränderungen im Bewusstseinszustand, wie Verwirrtheit und Agitiertheit, der Status epilepticus in die differenzialdiagnostischen Überlegungen als mögliche Ursache miteinbezogen wird und damit ein schnellere Diagnostik und ein schnellerer Therapiebeginn des Status epilepticus, im speziellen der NCSE, erreicht werden können.

## 5.2 Outcome des Status epilepticus

In dieser Studie wird zwischen Behandlungserfolg, das heißt der Status wurde durchbrochen oder nicht durchbrochen und dem Outcome, das anlog dem Glasgow Outcome Scale bewertet und unabhängig vom Behandlungserfolg bestimmt wurde, unterschieden. Es wird keine Aussage zum Langzeit-Outcome getroffen. In den meisten Studien zum Status epilepticus Outcome wird Bezug genommen zur Kurzzeit-Letalität und/oder Langzeit-Letalität. Leider findet sich keine Studie, die zwischen dem Behandlungserfolg an sich differenziert und im Weiteren dann über die Letalität hinaus den Statusausgang bzw. den Zustand des Patienten gleich im Anschluss an die Hospitalisierungsphase beurteilt. In dieser Arbeit wird unter schlechtem Outcome nicht nur „Tod“ subsumiert, sondern auch ein „persistierend vegetativer Status“. Unter mittlerem Outcome wird eine „schwere Beeinträchtigung“ und unter gutem Outcome eine „moderate bzw. keine Beeinträchtigung“ verstanden. Bottario berichtete für den NCSE, dass das Outcome nicht nur durch die Anzahl der Co-Morbiditäten, sondern auch durch die Schwere der Veränderung des mentalen Zustandes beeinflusst wird (Bottario et al., 2007). In dieser Studie wurden die Co-Morbiditäten nicht berücksichtigt, jedoch wurde der Schwere der Veränderungen des mentalen Zustandes anhand des GCS bei Statusbeginn Rechnung getragen. Es zeigte sich dabei ein signifikanter Zusammenhang zwischen Bewusstseinszustand – kategorisiert anhand des GCS - des Patienten zu Beginn des Status epilepticus und dem Outcome – festgehalten anhand des GOS. Je schlechter der GCS zum Statusbeginn, desto schlechter das Outcome oder umgekehrt. Wobei hier die Ätiologien, die zu schweren Bewusstseinsstörungen führen, per se eine schlechte Prognose aufweisen.

### 5.2.1 Einfluss der semiologischen Anfallsklassifikation des Status epilepticus auf das Outcome

Diese Studie zeigte keinen signifikanten Unterschied im Behandlungserfolg (d. h. ob der Status epilepticus durchbrochen wurde oder nicht) und im Outcome zwischen CSE und NCSE, wenn die komatösen NCSE nicht berücksichtigt werden, die bekanntermaßen ein schlechteres Outcome aufweisen (DeLorenzo et al., 1998; Rossetti et al., 2006).

Bezogen auf das Gesamtkollektiv lag die Gesamt-Mortalität in dieser Studie bei 13 % während des Krankenhausaufenthaltes. Ein schlechtes Outcome („Tod“ und „persistierender vegetativer Status“) wiesen 21 % des Gesamtkollektivs auf. In einer retrospektiven Studie von Delanty zeigte sich dagegen eine Mortalitätsrate während der Hospitalisierungsphase von 61 % (Delanty et al., 2001). Das durchschnittliche Alter lag in der Studie von Delanty bei 65 Jahren und bei 46 % der Patienten war eine Epilepsie vorbekannt. Aufgrund des sehr kongruenten Patientenkollektivs ist eine gute Vergleichbarkeit mit dieser Arbeit gegeben. Eine offensichtliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse fanden wir nicht. Jedoch ist anzunehmen, dass die Ursache hierfür in den zugrunde liegenden Ätiologien und den Komorbiditäten der Patienten zu suchen ist und ebenso in der geringen Fallzahl der Studie von Delanty (n = 41) (Delanty et al., 2001). Shneker und Fountain jedoch berichteten über eine ähnliche Mortalitätsrate von etwa 18 % bei NCSE und CSE (Shneker und Fountain, 2003).

Des Weiteren wurde in dieser Studie gezeigt, dass bei den NCSE dyscognitive Statusereignisse (n = 161) dominieren und diese sowie auch automotorische Status epilepticus einen signifikant besseren Behandlungserfolg sowie ein signifikant besseres Outcome aufweisen als komatöse Status epilepticus. In dieser Studie wiesen komatöse Status epilepticus in 55 % ein schlechtes Outcome auf. Towne zeigte in seiner Studie zur Prävalenz von NCSE bei komatösen Patienten keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen komatösen Patienten mit einem Status epilepticus und komatösen Patienten ohne Status epilepticus (Towne et al., 2000). In einer Studie, in der mögliche Prognosefaktoren für das Outcome des Status epilepticus untersucht wurden, wurde - bei insgesamt geringer Fallzahl - eine Mortalitätsrate von 86 % bei Patienten im komatösen Status epilepticus eruiert (Rossetti et al., 2006). Wie bereits Shneker feststellte ist die Mortalitätsrate im NCSE nach schwerer Hirnschädigung hoch und gewöhnlich auf die Hirnschädigung an sich

zurückzuführen (Shneker und Fountain, 2003). Das in dieser Arbeit nachgewiesene signifikant schlechtere Outcome bei komatösen Status-Patienten ist also sicherlich nicht ausschließlich auf das gleichzeitige Vorliegen eines NCSE sondern vor allem auch auf die zugrunde liegenden Ätiologien zurückzuführen.

### 5.2.2. Einfluss der Ätiologie auf das Outcome

Es ist unbestritten so, dass die Schwere der zugrunde liegenden Ätiologie und der damit verbundenen neuronalen Schädigung einen großen Einfluss auf das Outcome hat. Als häufigste Ursache, die zu einem Status epilepticus führte, konnten vaskuläre Prozesse (n = 102, 35%) identifiziert werden. Unter vaskulären Prozessen wurden ischämische Ursachen, Zustand nach zerebraler Blutung und mikroangiopathische ZNS-Veränderungen zusammengefasst, wobei der Läsionsort mit der Statuslokalisierung übereinstimmen musste. Im Weiteren wurde eine Unterscheidung zwischen Status bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte und de-novo Status vorgenommen. Hier zeigt sich, wie erwartet, als Hauptursache für einen Status epilepticus bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte der Medikamentenentzug (n = 50; 36 %). Des Weiteren symptomatische Ursachen (n = 18; 13 %). Unter „symptomatischen Ursachen“ wurden Ereignisse bei Patienten mit vorbekannter Epilepsie zusammengefasst, für die keine weitere Ursache für den Status epilepticus gefunden wurde. Hier ist nicht sicher auszuschließen, dass nicht zumindest zum Teil ein Medikamentenentzug vorgelegen hat.

Neben den vaskulären Prozessen und Medikamentenentzug bei Patienten mit vorbestehender Epilepsie zeigte diese Studie als weitere Hauptursachen für einen Status epilepticus Neoplasien (ZNS-Tumore, ZNS-Metastasen und Meningiosis carcinomatosa) und ZNS-Infektionen. Auch Sepsis führte zu Statusereignissen.

In dieser Studie wurde die Ätiologie nicht nach den ILAE-Kriterien „akut symptomatisch“, „verzögert symptomatisch“, „progredient symptomatisch“ und „idiopathisch“ eingeteilt (Hauser, 1990), sondern eine detaillierte ätiologische Einordnung vorgenommen, um möglichst präzise Daten für mögliche Ursachen eines Status epilepticus zu erhalten. Einschränkend muss jedoch erwähnt werden, dass nicht selten mehrere Ursachen für einen Status epilepticus gleichzeitig vorlagen. Hier wurde vom behandelten Arzt aufgrund der vorliegenden Unterlagen eine Hauptursache festgelegt.

Frühere Untersuchungen zur Ätiologie des Krankheitsbildes haben ergeben, dass die Gesamtheit der Fälle zu gleichen Anteilen von akut symptomatischem, verzögert

symptomatischem („remote symptomatic“) oder idiopathischem Status epilepticus gebildet wird (Hauser, 1990), wobei unter „akut“ verstanden wird, dass der Status epilepticus weniger als 7 Tage nach dem verursachenden Ereignis, z. B. Apoplex, auftritt. Als häufigste Ursache des symptomatischen Status epilepticus des Erwachsenen wurde in einer prospektiven, bevölkerungsbezogenen Studie ähnlich dem Ergebnis dieser Studie ein zu niedriger Serumspiegel antikonvulsiver Substanzen bei vorbestehender Epilepsie identifiziert, gefolgt von länger zurückliegenden ZNS-Schäden und einem akuten zerebrovaskulären Insult (DeLorenzo et al., 1996; Knake et al., 2001).

In dieser Studie wiesen Patienten mit einem Status epilepticus aufgrund von Alkoholentzug bzw. toxischer Genese einen 100%igen Behandlungserfolg auf. 80 % bzw. 75 % dieser Patienten wiesen ein gutes Outcome auf. 29 % der Statusereignisse aufgrund eines Schädelhirntraumas oder einer Hypoxie konnten nicht durchbrochen werden. Außerdem wies diese Patientengruppe in 67 % der Fälle ein schlechtes Outcome auf („Tod“ oder „persistierend vegetativer Status“).

Frühere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Es wurde gezeigt, dass die Schwere der zugrunde liegenden Hirnverletzung, die zu einem Status epilepticus führt, einen großen Einfluss auf die Mortalität hat. So berichtete Lowenstein, dass 90 % der Patienten mit einem Status epilepticus aufgrund eines abgefallenen Serumspiegel von Antikonvulsiva, aufgrund von Alkoholentzug und aufgrund eines Traumas ein gutes Outcome aufwiesen. Im Vergleich dazu wiesen nur 33 % der Patienten mit einem Status epilepticus nach einem Apoplex oder einer Hypoxie ein gutes Outcome auf (Lowenstein et al., 1993). Andere Studien zeigten, dass Hypoxie, Apoplex, ZNS-Infektionen und metabolische Störungen als Ursache für einen Status epilepticus mit einer hohen Letalität bis zu 80 % assoziiert waren, wohingegen niedriger Serumspiegel von Antikonvulsiva, Fieber und Status epilepticus aufgrund von Alkoholentzug und traumatisch bedingt mit einer niedrigen Letalität verbunden waren (Chin et al., 2004; DeLorenzo, 2006; Rossetti et al., 2006). In einer Arbeit von Semah zur Frage ob die zugrunde liegende Ursache für eine Epilepsie ein wichtiger prognostischer Faktor für das wieder auftreten von Anfällen ist wurde herausgefunden, dass wenn einer fokalen Epilepsie z. B. ein Apoplex, vaskuläre Malformationen oder ein Tumor zugrunde liegt, ein gutes Ansprechen auf Antikonvulsiva vorliegt und in vielen Fällen eine Anfallsfreiheit erzielt werden kann. Im Gegensatz dazu sind neuronale Schädigungen wie eine Hippokampusklerose

oder zerebrale Dysgenesen in hohem Ausmaß mit einer Arzneimittelresistenz assoziiert (Semah et al., 1998). Daraus kann man schliessen, dass bestimmte Ätiologien, die zu einem einzelnen Anfall oder zu einem Status epilepticus führen, eine höhere Arzneimittelresistenz aufweisen und damit eine Behandlung weniger erfolgsversprechend ist.

Den Recherchen zufolge gibt es bisher keine Daten, ob bestimmte Ursachen, die zu einem Status epilepticus führen, eine bestimmte Anfallssemiologie im Status epilepticus aufweisen. In dieser Studie führten vaskuläre Erkrankungen überwiegend zu einem NCSE (67 %). Auch bei einem Status epilepticus aufgrund einer Infektion kam es in 65 % zu einem NCSE. Bis auf Alkoholentzug führten alle weiteren Ätiologien in über 50 % der Fälle zu einem NCSE. Bei diesem Ergebnis ist jedoch zu bedenken, dass CSE oft bereits präklinisch erkannt und erfolgreich behandelt werden und damit in diese Arbeit nicht mit eingeflossen sind.

### 5.2.3 Einfluss der Lokalisation auf das Outcome (Unterscheidung generalisiertes oder fokales Ereignis)

Es wurden im Auswertungszeitraum 88 % Status epilepticus mit fokalem Anfallsgeschehen im Vergleich zu 12 % Status epilepticus mit generalisiertem Anfallsgeschehen stationär behandelt. Von 34 generalisierten Ereignissen handelte es sich nur in 7 Fällen um einen NCSE. 21 von 34 Statusereignissen mit generalisiertem Anfallsmuster traten bei Patienten mit einer vorbestehenden Epilepsie auf. Daraus kann man ableiten, dass generalisierte Statusereignisse überwiegend als CSE und überwiegend bei Patienten mit einer vorbestehenden Epilepsie auftreten. Es ist mit großer Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass viele dieser Fälle präklinisch erkannt und behandelt werden. Die prozentuelle Häufigkeit von Statusereignissen mit fokalem und generalisiertem Anfallsgeschehen ist aus diesem Grund wenn überhaupt nur für den stationären Bereich repräsentativ. Eine tatsächliche Verteilung der Häufigkeiten stellen diese Zahlen nicht dar.

Statusereignisse mit einem generalisierten Anfallsmuster wiesen ein signifikant besseres Outcome auf als Statusereignisse mit einem fokalem Anfallsmuster. Dies traf insbesondere auf generalisiertes Anfallsmuster bei CSE zu. NCSE mit generalisiertem Anfallsmuster wiesen kein signifikant besseres Outcome auf. In der Literatur wird der generalisierte NCSE als Absence-Status bezeichnet und als eine benigne Statusform beschrieben (Meierkord et al, 2010) und darüberhinaus findet

sich hinsichtlich der Mortalität zwischen komplex fokalen Status epilepticus und generalisiert konvulsiven Status epilepticus kein Unterschied. Jedoch waren die Fallzahlen in dieser Studie so gering, dass keine Signifikanz errechnet werden konnte (Rossetti et al., 2006). Auch in der Studie von Shneker zur Morbidität und Mortalität im NCSE konnte keine Korrelation zwischen generalisiertem Ereignis und erhöhter Mortalität festgestellt werden (Shneker und Fountain, 2003).

Die Statusdauer bei generalisiertem Anfallsgeschehen betrug signifikant häufiger weniger als 24 Stunden. Dies zeigt erneut, dass ein CSE, vor allem als GTKA, klinisch einfacher zu diagnostizieren und damit schneller und effektiver zu behandeln ist.

#### 5.2.4 Einfluss der Statusdauer auf das Outcome

In dieser Studie wurde die Grenze zwischen „anhaltendem“ und „nicht anhaltendem“ Status epilepticus bei 1440 Minuten bzw. 24 Stunden festgelegt. Aus diesem Grund ist die Vergleichbarkeit mit anderen Studien schwierig, in denen diese Grenze oft bei 60 Minuten liegt. Jedoch ist die Einteilung dieser Studie unseres Erachtens näher an der klinischen Realität. Anhand eines Beispiels soll das erörtert werden: Ein Patient wird in die Klinik aufgenommen und durch ein EEG wird die Verdachtsdiagnose eines NCSE erhärtet. Fremdanamnestisch wird mitgeteilt, dass der Patient vor ca. 2 Stunden mit kognitiven Veränderungen wie Verwirrtheit und Agitiertheit aufgefunden wurde. Das Ende des Statusereignisses konnte anhand eines EEG genau ermittelt werden, jedoch ist der Beginn des NCSE unklar. In diesem Fall erfolgte die Einteilung „Statusdauer weniger als 24 Stunden“. Diese Einteilung berücksichtigt bzw. beinhaltet damit auch die Latenz zwischen Status- und Therapiebeginn.

Es zeigte sich, dass 53 % aller Statusereignisse länger als 24 Stunden andauerten, wobei CSE eine signifikant kürzere Statusdauer aufwies als NCSE. 76 % der CSE dauerten weniger als 24 Stunden an, im Vergleich dazu dauerten nur 34 % der NCSE weniger als 24 Stunden an ( $p < 0,01$ ). Eine, wie bereits mehrfach erwähnt, Erklärung hierfür ist sicherlich, dass die Diagnose eines CSE klinisch einfacher zu stellen ist und unverzüglich mit einer Therapie begonnen wurde. Wohingegen ein NCSE klinisch schwer zu erkennen ist und mit der Behandlung verzögert, erst nach Sicherung der Diagnose, mit einem EEG, begonnen wurde.

Die kürzeste Dauer wiesen Statusereignisse aufgrund eines Entzugs antikonvulsiver Medikamente, im Rahmen von Neoplasien, symptomatische Ereignisse oder aufgrund eines Alkoholentzugs auf. Viele der Patienten, die einen Status epilepticus

erlitten aufgrund von Entzug antikonvulsiver Medikamente, befanden sich zu diesem Zeitpunkt im Video-EEG-Monitoring und wurden die ganze Zeit überwacht. In diesem Rahmen konnte der Status schnell erkannt und auch rasch behandelt werden. Wenn ein Status im Rahmen eines infektiösen Geschehens, aufgrund von neurodegenerativen Schäden, toxisch bedingt oder durch Hypoxie auftrat, dauerte der Status in über 70 % der Fälle länger als 24 Stunden an. Auch bei vaskulären Schädigungen, wie zum Beispiel durch Ischämie oder Blutung, dauerte der Status in 59 % länger als 24 Stunden an. Je ausgeprägter also die Schädigung des Gehirns, desto länger die Statusdauer. Die Ergebnisse in diesem Teil der Studie zeigen ebenso wie in Kapitel 5.2.3 zum Einfluss der Ätiologie auf das Status-Outcome, dass das Ansprechen auf antikonvulsive Medikation auch von der zugrunde liegenden Hirnschädigung abhängig ist. Oder anders formuliert, verschiedene Ätiologien, denen ein bestimmter Grad an Hirnschädigung zugrunde liegt, zeigen sich gegenüber Antikonvulsiva refraktärer als andere Ätiologien.

Statusereignisse bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte wiesen eine signifikant geringere Statusdauer (weniger als 24 Stunden) als Patienten mit einem de novo Status ( $p < 0,05$ ) auf.

7 % der Statusereignisse mit einer Dauer länger als 24 Stunden wurden nicht durchbrochen. Bei einer Statusdauer von weniger als 24 Stunden wiesen 56 % ein gutes Outcome (GOS 4 + 5), 37 % ein mittleres Outcome (GOS 3) und 7 % ein schlechtes Outcome (GOS 1 + 2) auf. Im Vergleich dazu ist das Outcome bei einer Statusdauer von mehr als 24 Stunden signifikant schlechter. In 23 % der Fälle wiesen die Patienten ein schlechtes Outcome auf.

Vorhergehende Studien haben gezeigt, dass die Anfallsdauer einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität im Status epilepticus Erwachsener hat (DeLorenzo et al., 1992; Towne et al., 1994; DeLorenzo et al., 1996; Lowenstein et al., 1998). Eine Studie zeigte, dass Patienten mit einem Status, der länger als 1 Stunde andauerte, eine Mortalitätsrate von 34,8 % aufwiesen im Vergleich zu einer Mortalitätsrate von 3,7 % bei einer Statusdauer von 30 Minuten (DeLorenzo et al., 1992).

In einer kürzlich veröffentlichten Studie zu den Unterschieden in der Mortalität des Status epilepticus in Privatkliniken im Vergleich zu einem Universitätsklinikum wurde hinsichtlich der Statusdauer eine Einteilung in „andauernden“ Status epilepticus mit einer Statusdauer größer 60 Minuten und einem „nicht andauernden“ Status epilepticus mit einer Statusdauer von 30 bis 60 Minuten vorgenommen. Hier zeigte

sich für die Gruppe der „andauernden“ Status epilepticus (35 bzw. 37 %) eine signifikant höhere Mortalität als für die „nicht andauernden“ Statusereignisse (7 bzw. 8 %) (DeLorenzo et al., 2009).

Ein direkter Vergleich ist aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns nicht zulässig. Alle Studien, inkl. dieser Studie, machen dessen ungeachtet deutlich, dass je kürzer die Statusdauer, desto besser das Outcome des Patienten.

#### 5.2.5 Einfluss der Statustherapie auf das Outcome

Für die Behandlung des Status epilepticus stehen viele verschiedene pharmakologische Verbindungen zur Verfügung. In dieser Studie wurden 10 % der Statusereignisse (n = 31) ausschließlich mit Benzodiazepinen behandelt. Davon konnten 28 Ereignisse durchbrochen werden (90 %). 50 % (n = 157) Status epilepticus wurden sowohl mit Benzodiazepinen als auch mit „klassischen“ Antikonvulsiva, wie Phenytoin, Valproat oder auch Phenobarbital behandelt. Dabei konnten 144 Ereignisse (92 %) durchbrochen werden. Insgesamt wurden 60 % aller Statusereignisse im Auswertungszeitraum (n = 188) mit Benzodiazepinen alleine oder in Kombination mit „klassischen“ Antikonvulsiva behandelt mit einer Durchbrechungsrate von 91 %. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die prospektive Studie von Treimann. In dieser wurde über eine effektive „first-line“ Therapie wie Benzodiazepine und Phenytoin, die in 55 % der Statusereignisse erfolgreich eingesetzt wurde, berichtet (Treimann et al., 1998).

Der Anteil der „refraktären“ Status epilepticus betrug in dieser Studie 40 %. In diesen Fällen kamen nach Einsatz von Benzodiazepinen und/oder „klassischen“ Antikonvulsiva weitere Behandlungsstrategien zum Einsatz. Dabei wurden „neue“ Antikonvulsiva (n = 54, 17 %) wie Levetiracetam oder Topiramate oder Narkotika (n = 59, 19 %), z. B. Propofol und Midazolam, eingesetzt. In 81 % (n = 44) konnte der refraktäre Status epilepticus bei zusätzlichem Einsatz von „neuen Antikonvulsiva“ und ebenfalls in 81 % (n = 48) der Fälle bei Einsatz von Narkotika durchbrochen werden (p = ns). In der prospektiven Studie von Novy zum refraktären Status epilepticus waren 22,6 % (n = 29) der Statusereignisse refraktär. Davon wurden 12 Patienten (41,4 %) mit Narkotika behandelt (Novy et al., 2010). Im Vergleich zu unserer Studie ist deren Anteil an refraktären Status epilepticus geringer, jedoch wurden häufiger Narkotika zur Erreichung eines burst-suppression Muster eingesetzt. Aussagen zum Behandlungserfolg wurden in dieser Studie nicht getroffen. Jedoch wiesen refraktäre

Status epilepticus im Vergleich zu nicht refraktären Status epilepticus ein signifikant schlechteres Outcome auf (Novy et al., 2010). Zu diesem Ergebnis kamen wir in dieser Studie auch.

Im Rahmen der Behandlung des refraktären Status epilepticus besteht unseren Ergebnissen nach im Outcome bei Einsatz von „neuen“ Antikonvulsiva im Vergleich zu „Narkotika“ kein signifikanter Unterschied. Jedoch wurde bereits in Kapitel 5.2.4 gezeigt, dass eine ausgedehnte medikamentöse Therapie negativen Einfluss auf das Outcome ausübt. In den aktuellen europäischen Leitlinien, die sich auf Expertenmeinung stützen (Minicucci et al., 2006; Leppert et al., 2005; van Rijckevorsel et al., 2006; Meierkord et al., 2006), basiert die Status-Therapie derzeit nur auf 3 Stufen. Die Status-Therapie erfolgt zunächst wegen deren schnellen Wirkungseintritt mit Benzodiazepinen. Dann folgen die „klassischen“ Antikonvulsiva wie Phenytoin, Valproat und Phenobarbital. Am Ende stehen bereits anästhesiologische Therapeutika wie Barbiturate, Propofol und Midazolam, um pharmakologisch ein Koma zu induzieren und damit die Beendigung der Anfallsaktivität zu erreichen. Wenn die ersten beiden Therapiestufen ohne Erfolg bleiben und Narkotika eingesetzt werden müssen, wird von einem refraktären Status epilepticus gesprochen (Lowenstein et al., 1998; Meierkord et al., 2006). Bisher sind die „neuen“ Antikonvulsiva nicht Bestandteil der Leitlinien. Wenn überhaupt nur als „off-label-use“. Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zum Beispiel lassen nur zur Behandlung des Status generalisiert tonisch-klonischer Anfälle (SGTKA) als off-label-use Topiramate (oral) sowie Levetiracetam (oral, i. v.) zu. Aber gerade in Anbetracht des potentiellen Risikos bei langer Therapiedauer sowie künstlicher Beatmung und Immobilisierung bei Einsatz von Narkotika, sollte vor Einsatz letzterer Therapieoption eine gute Risiko-Nutzen-Abwägung erhoben werden (Holtkamp, 2007; Jordan et al., 2006). Dies trifft insbesondere bei Patienten mit einer potentiell weniger gefährlichen Form eines Status epilepticus, worunter beispielsweise NCSE gemeint sind, die sich nur durch leichte Verwirrtheit auszeichnen, zu (Kaplan, 2000). Jedoch sind klinische Studien, die sich auf die Statusbehandlung beziehen, selten und deren Qualität fragwürdig. In einem Cochrane Review 2005 zur initialen Therapie konnten nur 11 Studien eingeschlossen werden (Prasad et al., 2005). Hier zeigte sich Lorazepam gegenüber Diazepam und Phenytoin überlegen (Prasad et al., 2005). Es gibt dennoch weiterhin vor allem in den letzten Jahren viele Bestrebungen, neue Therapiewege, vor allem mit den

sogenannten „neuen“ Antikonvulsiva, wie zum Beispiel Levetiracetam und Topiramat, zu bestreiten. Die Schwierigkeit liegt aber darin, einen einheitlichen Konsens zu finden, weil wie bereits erwähnt es wenige klinische Studien gibt und die meisten Studien sich auf retrospektive Analysen stützen. Da der Umgang mit den „neuen“ Antikonvulsiva jedoch einfach ist, gut toleriert wird und gute Behandlungsergebnisse aufweist, werden diese immer öfters, vor allen in großen neurologischen Zentren eingesetzt (Patel et al., 2006; Rupprecht et al., 2007; Feddersen et al., 2008, Feddersen und Trinka, 2012).

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass je mehr Medikamente zur Durchbrechung des Status benötigt wurden, desto schlechter war das Outcome. Wobei hierbei auch die Statusdauer länger war. Jedoch bestanden hinsichtlich des Outcome keine signifikanten Unterschiede zwischen „neuen“ Antikonvulsiva, wie Levetiracetam und Topiramat, und Narkotika. Wenn man die Risiken, wie Beatmungsinduzierte Pneumonie und Immobilisierung, berücksichtigt, die sich durch den erforderlichen intensivmedizinischen Aufenthalt bei Therapie mit Narkotika ergeben, und bedenkt, dass 65 % der Patienten in dieser Studie über 60 Jahre alt waren, sollte in weiteren Studien auf die Therapie mit neuen Antikonvulsiva, deren Umgang wesentlich einfacher zu handhaben ist, Augenmerk gelegt und diese dann im Weiteren in die Leitlinien integriert werden.

### **5.3 De novo Status im Vergleich zu Status epilepticus bei Patienten mit bekannter Epilepsie in der Vorgeschichte**

Mehrere Studien in der Vergangenheit zeigten, dass 40 – 60 % der Status-Patienten keine Epilepsie in der Vorgeschichte aufweisen (Amare et al., 2008; Garzon et al., 2003; Barry et al., 1993). Das verwundert, da man meinen könnte, dass gerade Epilepsiepatienten eine Gruppe bilden mit einem hohen Risiko einen Status epilepticus zu erleiden. Auch in dieser Studie traten nur 45 % Statusereignisse bei Patienten mit einer bekannten Epilepsie in der Vorgeschichte auf. 55 % der Patienten erlitten einen de-novo Status, wobei festzustellen war, dass es keinen signifikanten Unterschied im Behandlungserfolg gegeben hat (Status durchbrochen oder nicht durchbrochen).

### 5.3.1 Semiologie bei de-novo Status im Vergleich zu Status epilepticus bei Patienten mit bekannter Epilepsie

Bei de-novo Statusereignissen kam es in dieser Studie signifikant häufiger zu NCSE (72 %) als zu CSE (28 %). Dabei überwogen dyskognitive (aphasisch, delirant, dialeptisch oder Kombinationen aus den Dreien) und komatöse Statussemiologien. Auch Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte erlitten in 60 % einen NCSE, jedoch traten in dieser Gruppe signifikant häufig automotorische Status epilepticus auf. Diese sind durch ihr Erscheinungsbild, z. B. nesteln mit den Händen, Schmatzen im Gegensatz zu dyskognitiven oder komatösen Statusereignissen meist bereits klinisch gut zu diagnostizieren. Statusereignisse mit einem generalisierten motorischen Anfallsgeschehen traten überwiegend bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte auf. Unserem Wissen nach, wurde in dieser Arbeit erstmalig der Unterschied hinsichtlich der verschiedenen Semiologien im de-novo Status und im Status epilepticus bei Patienten mit einer bekannten Epilepsie untersucht. Auch findet sich keine Literatur zum Thema, ob und wie fern die Semiologie im epileptischen Anfall und im Status epilepticus übereinstimmt. Es zeigte sich in dieser Studie, dass in 38 % der Fälle Patienten mit einer bekannten Epilepsie im Status die gleiche Semiologie wie im Anfall aufwiesen. In 29 % der Fälle stimmte die Semiologie noch zum Teil überein. Wenn die Anfallssemiologie vor bekannt ist, kann dies die Diagnose eines Status epilepticus erleichtern. In 33 % der Fälle jedoch stimmte die Anfallssemiologie mit der Statussemiologie nicht überein. Dieser Umstand ist insbesondere wichtig zu wissen, wenn Patienten mit einer bekannten Epilepsie in der Vorgeschichte zum Beispiel mit verändertem mentalem Zustand eingewiesen werden. Hier muss man differentialdiagnostisch auch an das Vorliegen eines NCSE denken.

### 5.3.2 Outcome des de-novo Status im Vergleich zu Status epilepticus bei Patienten mit bekannter Epilepsie

Die Gesamt-Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes betrug in dieser Studie 13 %. Ein schlechtes Outcome („Tod“ und „persistierender vegetativer Status“) wiesen 21 % des Gesamtkollektivs auf. Patienten mit einem de-novo Status wiesen eine Mortalitätsrate in der Hospitalisierungsphase von 16 % auf. „Tod“ und „persistierender vegetativer Status“ betrug zusammen bei de-novo Status-Patienten 28 %. Wenn dazu noch die Patienten mit einem „mittleren“ Outcome

ergänzt werden ergeben sich 75 %. In einer Studie von Tsai betrug die Mortalitätsrate zwar 36 % bei de-novo Statusereignissen, jedoch wurde ein Ansteigen der Rate mit schlechtem Outcome auf 69,88 % beschrieben, wenn noch die Patienten mit mäßiger und schwerer Behinderung nach Statusereignis eingeschlossen werden (Tsai et al., 2009). Beide Studien führten also zu einem vergleichbaren Ergebnis. Patienten mit einer Epilepsie in der Historie wiesen in dieser Studie in 14 % ein schlechtes Outcome auf. Insgesamt weiß man, dass Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte ein besseres Outcome nach einem Status epilepticus aufweisen als Patienten mit einem de-novo Status (Barry et al., 1993). Als Ursachen für das schlechtere Outcome bei Patienten mit de-novo Status wurden bisher vor allem das höhere Alter der Patienten bei Auftreten des Status epilepticus sowie die Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung und die Komorbiditäten gesehen (Tsai et al., 2009). Erschwerend kommt hinzu, dass Patienten mit einem de-novo Statusereignis häufig Statussemiologien wie dyskognitive oder komatöse Status epilepticus aufweisen (siehe Punkt 5.3.1), die sich klinisch „nur“ durch einen veränderten Bewusstseinszustand zeigen und dadurch nur schwer und verspätet als Status epilepticus erkannt und diagnostiziert werden. Und wiederum wissen wir, dass je länger die Statusdauer anhält, desto schwieriger ist es den Status zu durchbrechen und damit auch das Outcome schlechter wird (siehe Punkt 5.2.4).

## **5.4 Einflussfaktoren und Prädiktoren für den Behandlungserfolg und das Outcome**

Towne diskutierte, dass das Outcome eines Patienten nach einem Status epilepticus am meisten abhängig ist vom Patientenalter, der zugrunde liegenden Ätiologie und der Statusdauer vor Beginn der antikonvulsiven Therapie (Towne et al., 1994). Inwieweit dies auch für das Patientenkollektiv dieser Studie zutreffend war bzw. diese Parameter auch als Prädiktoren fungieren wird nachfolgend als letzter Punkt besprochen.

### **5.4.1 Einflussfaktoren auf das Outcome des Status epilepticus**

Zwischen möglichen Einflussfaktoren und signifikanten Prädiktoren für das Outcome scharf abzugrenzen, ist schwierig. Wenn man vorweg die Einflussfaktoren als so genannte „weiche“ Kriterien beschreibt, so haben wir in dieser Studie mehrere dieser Einflussnehmer identifiziert. Allen voran zeigte sich, dass das Patientenalter sowie der GCS des Patienten vor Statusbeginn mit dem Outcome nach Beendigung des

Status positiv korrelieren. Auch die Statussemiologie nahm Einfluss auf das Outcome:

1. CSE wiesen ein besseres Outcome als NCSE auf und
2. innerhalb der NCSE wurde bei dyskognitiven und automotorischen Status epilepticus ein besseres Outcome als bei komatösen Status epilepticus erzielt.

Des Weiteren zeigte sich bei CSE mit generalisiertem Anfallsmuster ein signifikant besseres Outcome als bei CSE mit fokalem Anfallsmuster. Wenn die Statusdauer mehr als 24 Stunden andauerte, wurde das Outcome signifikant schlechter und es zeigte sich, dass das Outcome auch umso schlechter wurde umso mehr Medikamente zur Status-Behandlung eingesetzt werden mussten. Zum Schluss wurde in dieser Studie noch gezeigt, dass Patienten mit einer bekannten Epilepsie in der Vorgeschichte ein besseres Outcome aufweisen als Patienten mit einem de-novo Status.

#### 5.4.2 Prädiktoren für den Behandlungserfolg und das Outcome des Status epilepticus

Als unabhängige Prädiktoren für den Behandlungserfolg (Status durchbrochen, Status nicht durchbrochen) wurden in dieser Studie ermittelt:

1. der GCS des Patienten vor Statusbeginn bzw. bei Aufnahme sowie
2. die Statusdauer

Der GCS (Glasgow Coma Scale) ist Ausdruck der Bewusstseinsstörung des Patienten bei Aufnahme, die bereits als guter Prognosefaktor für das Outcome nach einem Status epilepticus bekannt ist (Rossetti et al., 2006) und als Ausdruck der zugrunde liegenden neurologischen Schädigung, vielmehr als die Statusdauer bisher, als guter Prädiktor für das Outcome identifiziert wurde (Logroscino et al., 1997, Towne et al., 1994, Kaplan, 2000, Shneker und Fountain, 2003).

In dieser Studie beinhaltet die Statusdauer sowohl die Latenz bis zum Therapiebeginn als auch die Therapiedauer bis zum Statusende. Man weiss anhand von Tierversuchen, dass mit zunehmender Anfallsdauer der "normale" Prozeß zur Beendigung eines Anfalls versagt und dadurch der Anfall in einen Status übergeht. Eine verminderte Inhibierung und eine anhaltende exzessive Erregung führen zu einer anhaltenden Anfallsaktivität und unterhalten diese. Während der verlängerten Anfallsaktivität ereignen sich dynamische Veränderungen in den Funktionen der Gamma-aminobutyric Säure (GABA)-A und N-methyl-D-aspartat (NMDA)

Rezeptoren, die als „receptor trafficking“ bezeichnet werden (Chen et al., 2006). Die anhaltende Anfallsaktivität führt zu einem schrittweisen Rückgang der GABA-A Rezeptoren in der synaptischen Membran gefolgt von einer Internalisierung in die endozytotischen Bläschen mit anschließendem Abbau (Naylor et al., 2005). Der Verlust von postsynaptischen GABA-A Rezeptoren ist der relevante pathophysiologische Faktoren für die fortschreitende Pharmokoresistenz gegenüber Medikamenten wie Benzodiazepinen, Barbituraten und Propofol und erklärt warum mit fortschreitender Statusdauer die erfolgreiche Behandlung immer schwieriger wird. Im Gegensatz zum Verlust von GABA-A Rezeptoren werden während der andauernden Anfallsaktivität vermehrt exzitatorische NMDA Rezeptoren zur synaptischen Membran transportiert (Wasterlain et al., 2002). Letztendlich kann dieses Wissen um die vermehrte Expression von NMDA-Rezeptoren ein nützliches Angriffsziel für die medikamentöse Behandlung des Status epilepticus darstellen (Meierkord et al., 2010)

Das Outcome der Patienten wurde zeitnah in Bezug auf das Statusereignis anhand des GOS ermittelt. Dabei wurde wie folgt zusammengefasst und gruppiert:

- „Gutes Outcome“: GOS -5- (keine bzw. leichte Behinderung) und GOS -4- (mäßige Behinderung),
- „Mittleres Outcome“: GOS -3- (schwer behindert) und
- „Schlechtes Outcome“: GOS -2- (persistierender vegetativer Zustand) und GOS -1- (Tod des Patienten).

Als unabhängige Prädiktoren für das Outcome wurde ein signifikanter Zusammenhang gefunden zwischen

1. dem GCS bei Aufnahme,
2. der Ätiologie als Ausdruck der neurologischen Vorschädigung,
3. dem Behandlungserfolg und
4. dem Umstand, ob der Patient eine Epilepsie in der Vorgeschichte aufweist oder nicht

Das bedeutet, positiven Einfluss auf das Outcome des Patienten nahmen, ein hoher GCS des Patienten bei Aufnahme als Ausdruck der geringen bzw. fehlenden Störung des Bewusstseinszustandes des Patienten, eine gering ausgeprägte neurologische

Vorschädigung, der Umstand, dass der Status durchbrochen wurde und wenn der Patient eine Epilepsie in der Vorgeschichte aufwies.

In früheren Studien wurde gezeigt, dass ein hohes Alter und eine akute symptomatische Ätiologie mit einem schlechten Outcome vergesellschaftet sind (Towne et al., 1994; Logroscino et al., 1997; Claassen et al., 2002; Chin et al., 2004). Ebenso zeigte sich in einer früheren Studie, dass in Ergänzung zu hohem Alter und Schweregrad der zugrunde liegenden Ätiologie, das Ausmaß der Bewusstseinsbeeinträchtigung bei Präsentation des Status epilepticus einen prognostischen Wert für die Statusmortalität hat (Rossetti et al., 2006). Dies wird in unserer Studie durch den GCS mit abgebildet. Es wurde ebenso gezeigt, dass eine Epilepsie in der Vorgeschichte mit einem besseren Outcome assoziiert sein kann (Rossetti et al., 2006). In einer großen kürzlich in der USA veröffentlichten Studie, in der mehr als 11.000 Patienten eingeschlossen wurden, konnten als Prädiktoren für die Mortalität von generalisierten Status epilepticus während der Hospitalisierungsphase ein hohes Alter, die künstliche Beatmung, zerebrovaskuläre Erkrankungen, weibliches Geschlecht und das Vorliegen vieler Komorbiditäten identifiziert werden (Koubeissi et al., 2007). 2009 wurde eine Studie veröffentlicht, die sich mit der Frage möglicher Prädiktoren ausschließlich bei Patienten mit einem *de-novo* Status beschäftigte. Hier wurde gezeigt, dass das Patientenalter bei Statuspräsentation sowie schwere ZNS-Infektionen, metabolische Entgleisung, Hypoxie und schwere ischämische Ereignisse bei diesen Patienten unabhängige Prädiktoren für ein schlechtes Outcome sind (Tsai et al., 2009).

Im Gegensatz zu früheren Studien zeigte sich in dieser Studie nicht, dass das Alter einen prädiktiven Wert ausübt. Jedoch zeigte sich in dieser Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen Patientenalter und dem GCS. Je älter die Patienten waren, um so schlechter der GCS als Ausdruck des schlechten Bewußtseinszustand des Patienten, der in in der Vergangenheit durchgeführten Studien bereits als Prädiktor für das Outcome identifiziert wurde (Rossetti et al., 2006). Auch die Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung wurde bereits mehrfach als Prädiktor für das Status-Outcome gezeigt (Towne et al., 1994; Logroscino et al., 1997; Claassen et al., 2002; Chin et al., 2004). Darüberhinaus besteht kein Zweifel darüber, dass morphologische Hirnläsionen und Malformationen die hauptsächliche Ursache für die kognitiven Beeinträchtigungen, die im epileptischen Anfall gesehen werden, sind (Helmstaedter, 2007). Das also der GCS, der schlechter je älter der Patient ist

und dieser Patient an sich mehr Komorbiditäten aufweist als ein jüngerer Patient, in Zusammenhang mit der zugrunde liegenden Ätiologie einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome hat, ist nachvollziehbar.

Dies gilt auch für die Statusdauer, die jedoch nur indirekten Einfluss über den Behandlungserfolg, bei dem die Statusdauer als unabhängiger Prädiktor identifiziert wurde, auf das Outcome nimmt. Je länger der Status epilepticus andauert, um so weniger wahrscheinlich wird, dass er durchbrochen werden kann und wenn der Status nicht durchbrochen werden kann ist wiederum das Outcome des Patienten schlecht. In der Studie von DeLorenzo zeigte sich, dass Patienten mit einer Statusdauer über 60 Minuten eine signifikant höhere Mortalität aufwiesen als Patienten mit einer Statusdauer weniger als 60 Minuten (DeLorenzo et al., 2009). Ziel muss es also sein, den Status so schnell wie möglich zu durchbrechen, um die Wahrscheinlichkeit für ein gutes Outcome des Patienten zu erhöhen.

In Zusammenhang mit dem GCS, der zugrunde liegenden Ätiologie und dem Behandlungserfolg spielt auch der Umstand ob eine Epilepsie in der Vorgeschichte vorliegt oder es sich um einem de-novo Status epilepticus handelt eine Rolle. Letztendlich ist auch dieses Ergebnis nicht neu. Zum großen Teil liegen einem Status epilepticus bei Patienten mit einer Epilepsie in der Vorgeschichte ein nicht im therapeutischen Bereich liegender Medikamentenspiegel (n = 50, 36%) zu Grunde. Diese Ursache lässt sich in der Regel einfach durch Aufsättigung der antikonvulsiven Medikamente beheben. Wohin gegen Patienten mit einem de-novo Status signifikant häufiger einen NCSE erleiden, der per se da er sich oft nur durch einen veränderten mentalen Bewußtseinszustand auszeichnet, schwer zu diagnostizieren ist und damit die Latenz bis zum Behandlungsbeginn verzögert sein kann. Außerdem liegen dem de-novo Status epilepticus schwerwiegende Ätiologien, wie ZNS-Infektionen und zerebro-vaskuläre Erkrankungen zugrunde (Tsai et al., 2009).

Ein besseres Verständnis der prognostisch bedeutenden Faktoren für einen Status epilepticus ist wichtig, da diese einen entscheidenden Einfluss auf die Behandlungsstrategie nehmen können. Vor allem um vorab zu bestimmen, welche Patienten von einer aggressiveren Therapie profitieren und welche nicht. Einen Versuch dazu hat es bereits gegeben. Eine Gruppe um Rossetti entwickelte anhand von Prädiktoren für das Outcome (Patientenalter, vorbestehende Epilepsie oder de-novo Status epilepticus, Anfallsart und Ausmaß der Bewußtseinsveränderung) einen Score (SE-specific clinical severity score, STESS), der in einer Studie bei 154

Patienten angewendet wurde und die Überlebenschancen der Patienten signifikant vorhergesagt werden konnte. Anhand dessen sollte über das therapeutische Vorgehen, wie zum Beispiel einer weniger aggressiven Behandlung bei guter Überlebenschance, entschieden werden, (Rossetti et al., 2008). Diese Studie macht deutlich, dass solch ein Score hilfreich sein kann in der klinischen Beurteilung der Schwere des vorliegenden Status epilepticus und eine Entscheidungshilfe für Therapieoptionen geben kann. Weitere Studien zu Prädiktoren, vor allem prospektive klinische Studien sind notwendig, um solche Scores zu entwickeln und klinisch auf ihre Praktikabilität und Signifikanz zu testen.

## 6. Zusammenfassung

Es wurden im Zeitraum vom 1.1.2000 bis 31.12.2006 prospektiv alle registrierten Status epilepticus im Universitätsklinikum München Großhadern, Neurologische Klinik, nach Semiologie, Ätiologie, Lokalisation, Statusdauer, Statustherapie sowie Epilepsie in der Vorgeschichte oder de-novo Status epilepticus klassifiziert und analysiert. Dabei konnten 362 Statusereignisse bei 311 Patienten erfasst werden. Für die Auswertungen wurde jeweils das erste Statusereignis eines Patienten im Auswertungszeitraum herangezogen. Damit war anhand der großen Fallzahl die Basis geschaffen für eine umfassende Darstellung möglicher Zusammenhänge zwischen den oben genannten Untersuchungsmerkmalen.

Dabei zeigte sich, dass die Behauptung von Gastaud, dass es im Status epilepticus genau so viele Anfallssemiologien gibt wie im einzelnen Anfall nicht ganz stimmt. Diese Arbeit hat gezeigt, dass im Status epilepticus mehr Anfallssemiologien vorkommen als im einzelnen Anfall. Das zeigte wiederum, dass die bisher reduktionistische Einteilung des Status epilepticus in konvulsiven Status epilepticus (CSE) und nicht konvulsiven Status epilepticus (NCSE) im klinischen Alltag nicht praktikabel ist und eine neue Klassifikation des Status epilepticus notwendig ist.

Es wurden im Auswertungszeitraum mehr NCSE ( $n = 185$ ) als CSE ( $n = 94$ ) registriert. Innerhalb der NCSE dominierten dyskognitive Status epilepticus (65 %), die großteils durch eine Veränderung des Bewusstseinszustands wie neu aufgetretene Verwirrtheit oder z. B. Agitiertheit gekennzeichnet sind. Diese sowie automotorische Status epilepticus wiesen ein signifikant ( $p < 0,05$ ) besseres Outcome auf als komatöse Status epilepticus.

55 % ( $n = 171$ ) aller Patienten erlitten einen de-novo Status epilepticus. Das heißt, dass bei dieser Patientengruppe keine Epilepsie in der Vorgeschichte bekannt war. Außerdem traten bei dieser Patientengruppe signifikant häufiger NCSE auf.

Wenn man dann noch berücksichtigt, dass der Status epilepticus eine Erkrankung ist, die vor allem bei älteren Patienten auftritt, ist klar, dass diese Erkrankung mit dem demographischen Wandel zunehmen wird und gleichzeitig nicht nur einen neurologischen Notfall darstellt, sondern Fächer übergreifend in allen Disziplinen der Medizin auftreten kann. Alle genannten Punkte zeigen sehr deutlich, dass eine Klassifikation des Status epilepticus anhand des klinischen Erscheinungsbildes eine

sinnvolle Einteilung darstellt. Dabei ergäbe sich der Vorteil, dass vor allem bei Veränderungen des Bewusstseinszustandes der Status epilepticus in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit einbezogen würde und damit eine zügige Diagnostik mittels EEG und ein schnellerer Therapiebeginn erreicht werden könnten.

Damit in Zukunft bessere Behandlungsstrategien entwickelt werden können, ist ein besseres Verständnis der prognostisch bedeutenden Faktoren für einen Status epilepticus wichtig. In dieser Studie wurden als prognostisch bedeutende Prädiktoren für ein gutes Outcome identifiziert:

- ein hoher GCS bei Statusbeginn, als Ausdruck der geringen bzw. fehlenden Bewusstseinsstörung,
- eine geringe neurologische (Vor-)Schädigung,
- der gute Behandlungserfolg (Status durchbrochen) und
- Status epilepticus bei Patienten mit bekannter Epilepsie.

## Literaturverzeichnis

- Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM et al. *A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus*. N Engl J Med 2001; 345:631-637
- Alvarez V, Januel JM, Burnand B, Rossetti AO. *Second-line status epilepticus treatment: comparison of phenytoin, valproate, and levetiracetam*. Epilepsia 2011; 52:1292-1296
- Amare A, Zenebe G, Hammack J, Davey G. *Status epilepticus: Clinical presentation, cause, outcome, and predictors of death in 119 Ethiopian patients*. Epilepsia 2008; 49(4):600-607
- Barry E, Hauser WA. *Status epilepticus: the interaction of epilepsy and acute brain disease*. Neurology 1993;43:1473-8.
- Bleck TP. *Management approaches to prolonged seizure and status epilepticus*. Epilepsia 1999;40 Suppl 1:S59-63; discussion S64-6
- Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J. *Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. Epilepsia 2001, 42(9):1212-1218
- Bottaro FJ, Martinez OA, Fernandez Pardal MM, Bruetman JE, Reisin RC. *Nonconvulsive Status Epilepticus in the Elderly: A Case-Control Study*. Epilepsia 2007;48(5):966-972
- Chapmann MG, Smith M., Hirsch NP. *Status Epilepticus*. Anaesthesia, 2001;56, pages 648-659
- Chen JW, Wasterlain CG. *Status epilepticus: pathophysiology and management in adults*. Lancet Neurol 2006; 5: 246–256
- Chin RFM, Neville BGR, Scott RC. *A systematic review of the epidemiology of status epilepticus*. Eur J Neurol 2004;11:800-10
- Claassen, J., Lokin, J. K., Fitzsimmons, B. F., Mendelsohn, F. A. und Mayer, S. A. *Predictors of functional disability and mortality after status epilepticus*. Neurology 2002; 58 (1): 139-142
- Coeytaux, A., Jallon, P., Galobardes, B. und Morabia, A. *Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR)*. Neurology 2000;55 (5): 693-697
- Delanty N, French JA, Labar DR, Pedlex TA, Rowan AI. *Status epilepticus arising de novo in hospitalized patients: an analysis of 41 patients*. Seizure 2001; 10:116-9
- De Lorenzo RJ, Towne AR, Pellock JM, Ko D. *Status epilepticus in children, adults, and the elderly*. Epilepsia.1992;33 SE:S15-S25.

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

DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, et al. *A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia*. Neurology 1996;46:1029-35

DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. *Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus*. Epilepsia 1998;39:833-40

DeLorenzo RJ. *Epidemiology and clinical presentation of status epilepticus*. Adv Neurol 2006;97:199-216

DeLorenzo RJ, Kirmani B, Deshpande LS, Jakkampudi V, Towne AR, Waterhouse E, Garnett L, Ramakrishnan V. *Comparisons of the mortality and clinical presentations of status epilepticus in private practice community and university hospital settings in Richmond, Virginia*. Seizure. 2009 Jul;18(6):405-11

Dodson WE, DeLorenzo RJ, Pedley TA, et al. *The treatment of convulsive status epilepticus: recommendations of the epilepsy foundation of America's working group on status epilepticus*. JAMA 1993;270:7

Engel J Jr. *Report of the ILAE classification core group*. Epilepsia 2006 ; 47 :1558-1568

Feddersen B, Einhellig M, Vollmar C, Remi J, Stoyke C, Noachtar S. *The role of Levetiracetam in the treatment of status epilepticus: a review of 77 patients*. Berlin, September, 21-25, 2008. 8th European Congress of Epileptology

Feddersen B, Trinka E. *Status epilepticus*. Nervenarzt. 2012 Feb;83(2):187-94. German

Garzon E, Fernandes RMF, Sakamoto AC. *Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus*. Seizure 2003; 12:337-345

Gasavatti, M. *Libri duo. Alter de rebus praeter naturam: alter de indicationibus curativis*. Venice, 1586

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*. Paris : Masson, 1967 : 1-8

Gastaut H., *Classification of status epilepticus*. Adv Neurol 1983; 34: 15-35

Hauser WA. *Status epilepticus: epidemiology considerations*. Neurology 1990;40:9-12

Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. *Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota : 1935-1984*. Epilepsia 1993; 34(3) :453-68

- Helmstaedter C. *Cognitive outcome of status epilepticus in adults*. *Epilepsia* 2007 48(Suppl.8):85-90
- Hesdorffer, D. C., Logroscino, G., Cascino, G., Annegers, J. F. und Hauser, W. A.. *Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984*. *Neurology* (1998a);50 (3): 735-741
- Hesdorffer, D. C., Logroscino, G., Cascino, G., Annegers, J. F. und Hauser, W. A.. *Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus*. *Ann. Neurol.* (1998b);44 (6): 908-912
- Holtkamp M. *The anaesthetic and intensive care of status epilepticus*. *Curr Opin Neurol.* 2007;20(2):288-93
- Hunter RA. *Status epilepticus; history, incidence and problems*. *Epilepsia.* 1959; 1:162-88.
- International League Against Epilepsy (ILAE), Commission on Classification and Terminology (1981). *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures*. *Epilepsia* 22:489-501
- Jordan KG. *Convulsive and nonconvulsive status epilepticus in the intensive care unit and emergency department*. In: Miller D, Raps E, eds. *Critical Care Neurology*. Oxford: Heinemann, 2000:121-47
- Jordan KG, Hirsch LJ. *In nonconvulsive status epilepticus (NCSE), treatment to burst-suppression: pro and con*. *Epilepsia*.2006;47(Suppl 1):41-5
- Kaplan P. *Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus*. *J Clin Neurophysiol* 1999;16:341-352
- Kaplan PW. *No, some types of nonconvulsive status epilepticus cause little permanent neurology sequelae (or "the cure may be worse than the disease")*. *Neurophysiol Clin.* 2000;30(6):377-82
- Kaplan PW. *The clinical features, diagnosis, and prognosis of nonconvulsive Status epilepticus*. *The neurologist* 2005;11:348-361
- Kaplan PW. *EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus*. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 8:39-41
- Knake, S., Rosenow, F., Vescovi, M., Oertel, W. H., Mueller, H. H., Wirbatz, A., Katsarou, N. und Hamer, H. M.. *Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study*. *Epilepsia* 2001; 42 (6): 714-718
- Knake S, Rochon J, Fleischer S.. *Status epilepticus after stroke is associated with increased long-term case fatality*. *Epilepsia* 2006;47:2020-6
- Koubeissi M, Alshekhlee A. *In-hospital mortality of generalized convulsive status epilepticus: a large US sample*. *Neurology* 2007; 69: 886–893

- Leppert D, Stoeckli HR, Fuhr P. *Directives pour le traitement de l'état de mal epileptique*. Schweiz Aerztezeitung. 2005 ;86 :www.saez.ch/status\_epilepticus\_f.pdf
- Litt B, WitykRJ, Hertz SH, Mullen PD, Weiss H, Ryan DD, Henry TR. *Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly*. Epilepsia 1998;39:1194-1202
- Logroscino G., Hesdorffer D. C., Cascino, et al., *Short-term mortality after a first episode of status epilepticus*. Epilepsia 1997;38:1344-9
- Logroscino G., Hesdorffer, D. C., Cascino, G. D., Annegers, J. F., Bagiella, E. und Hauser, W. A.. *Long-term mortality after a first episode of status epilepticus*. Neurology 2002;58 (4): 537-541
- Lowenstein DH, Alldredge BK. *Status epilepticus at an urban public hospital in the 1980s*. Neurology 1993; 43:483-8
- Lowenstein DH, Alldredge BK. *Current concepts: Status epilepticus*. N Engl J Med. 1998;338(14):970-6
- Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. *It's time to revise the definition of status epilepticus*. Epilepsia 1999; 40(1):120-122
- Lüders HO, Burgess R, Noachtar S. *Expanding the international classification of seizures to provide localization information*. Neurology 1993; 43:1650-5
- Lüders H, Noachtar S, eds. *Atlas und Klassifikation der Elektroenzephalographie – Einführung in die EEG-Auswertung*. Wehr: Ciba-Geigy Verlag. 1994
- Lüders H, Noachtar S, eds. *Atlas und Video epileptischer Anfälle und Syndrome*. Wehr: Ciba-Geigy Verlag. 1995
- Lüders HO, Noachtar S. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000
- Martin Y, Artaz MA.. *Nonconvulsive status epilepticus in the elderly*. Journal of the American Geriatrics Society 2004; 52:476-477
- Mayer, S. A., Claassen, J., Lokin, J., Mendelsohn, F., Dennis, L. J. und Fitzsimmons, B. F.. *Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome*. Arch. Neurol. 2002; 59 (2): 205-210
- Maytal J, Shinnar S, Moshe SL, Alvarez LA. *Low morbidity and mortality of status epilepticus in children*. Pediatrics. 1989 Mar;83(3):323-31
- Meierkord H, Boon P, Engelsen B, et al. *EFNS guideline on the management of status epilepticus*. Eur J Neurol. 2006; 13(5):445-50
- Meierkord H, Boon P, Engelsen B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, Holtkamp M; European Federation of Neurological Societies. *EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults*. Eur J Neurol. 2010 Mar;17(3):348-55

Minicucci F, Muscas G, Perucca E, Capovilla G, Vigeveno F, Tinuper P. *Treatment of status epilepticus in adults: guidelines of the Italian League against Epilepsy*. 2006;47(Suppl5):9-15

Naylor DE, Liu H, Wasterlain CG. *Trafficking of GABA(A) receptors, loss of inhibition, and a mechanism for pharmacoresistance in status epilepticus*. J Neurosci 2005; 25: 7724–7733

Noachter S. and H.O. Lüders (1997). "Classification of epileptic seizures and epileptic syndromes" Textbook of stereotactic and functional neurosurgery 1763-1774

Noachter S, Arnold S, Yousry TA, Bartenstein P, Werhahn KJ, Tatsch K. *Ictal technetium-99m ethyl cysteinate dimer single-photon emission tomographic findings and propagation of epileptic seizure activity in patients with extratemporal epilepsies*. Eur J Nucl Med 1998 Feb25(2):166-72;

Noachter S, Rosenow F, Arnold S, Baumgartner C, Ebner A, Hamer H, Holthausen H, Meencke HJ, Müller A, Sakamoto AC, Steinhoff BJ, Tuxhorn I, Werhahn KJ, Winkler PA, Lüders HO. *Semiologic classification of epileptic seizures*. Nervenarzt. 1998;69(2):117-26

Novy J, Logroscino G, Rossetti AO. *Refractory status epilepticus: A prospective observational study*. Epilepsia 2010;51(2);251-256

Palmini A, Gloor P. *The localizing value of auras in partial seizures: a prospective and retrospective study*. Neurology. 1992;42(4):801-8

Patel NC, Landan IR, Levin J, Szaflarski J, Wilner AN. *The use of levetiracetam in refractory status epilepticus*. Seizure. 2006 Apr;15(3):137-41

Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, sequeira R. *Anticonvulsant therapy for status epilepticus*. Cochrane Database Syst Rev. 2005(4):DC003723

Rona, S., Rosenow, F., Arnold, S., Carreno M., Diehl, B., Ebner, A., Fritsch, B., Hamer H. M., Holthausen, H., Knake, S., Kruse, B., Noachter, S., Pieper, T., Tuxhorn, I., Lüders H. O.. *A semiological classification of status epilepticus*. Epileptic Disord 2005;7:5-12

Rossetti A O, Hurwitz S, Logroscino G, Bromfield E B. *Prognosis of status epilepticus: role of aetiology, age, and consciousness impairment at presentation*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006;77:611-615

Rossetti, A.O., Logroscino, G., Milligan, T.A., Michaelides, C., Ruffieux, C., Bromfield, E. B.. *Status Epilepticus Severity Score (STESS): a tool to orient early treatment strategy*. J Neurol 2008;255:1561-1566

Rupprecht S, Franke K, Fitzek S, Witte OW, Hagemann G. *Levetiracetam as a treatment option in non-convulsive status epilepticus*. Epilepsy Res. 2007 Mar;73(3):238-44

- Sagduyu, A., Tarlaci, S. und Sirin, H.. *Generalized tonic-clonic status epilepticus: causes, treatment, complications and predictors of case fatality. J. Neurol.*1998; 245 (10): 640-646
- Semah F., Picot M.-C., Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A., Bazin B., Cavalcanti D., Baulac M.. *Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?* Neurology 1998;51:1256-1262
- Shneker, B. F. und Fountain, N. B.. *Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. Neurology* 2003; 61 (8):1066-1073
- Shorvon S.. *The definition, classification and frequency of NCSE. Epileptic Disord* 2005;7(3):253-96
- Sieveking, Sir Edward H., *On epilepsy and epileptiform seizure.* Churchill, London, 1858, pp. 36, 226, 252
- Sutter R, Fuhr P, Grize L et al. *Continuous video-EEG monitoring increases detection rate of nonconvulsive status epilepticus in the ICU. Epilepsia* 2011 52:473-477
- Theodore WH, Porter RJ, Albert P, et al. *The secondarily generalized tonic-clonic seizure: a videotape analysis. Neurology* 1994;44:1403-7
- Towne, A. R., Pellock, J. M., Ko, D. und DeLorenzo, R. J.. *Determinants of mortality in status epilepticus. Epilepsia* 1994;35 (1): 72-34
- Towne AR, Waterhouse EJ, Morton LD, Kopee Garnett L, Brown AJ, DeLorenzo RJ. *Unrecognized nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. Epilepsia* 1998;39:K07
- Towne, AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Garnett LK, Smith JR, DeLorenzo RJ, *Prevalence of nonconvulsive status epilepticus in comatose patients. Neurology* 2000; 54: 340-5
- Treimann DM. *The role of benzodiazepines in the management of status epilepticus. Neurology* 1990; 40(5 Suppl 2):32-42
- Treimann DM. *Generalized convulsive status epilepticus in the adults. Epilepsia* 1993;34:S2-S11
- Treimann DM, Meyers PD, Walton NY et al. *A comparison of four treatments for generalized tonic-clonic seizures: a cooperative study group. New England Journal of medicine* 1998; 339; 792-8
- Trousseau A.. *Lectures and clinical medicine. Translated by p.v. Bazire.* New Sydenham Society, London, 1867, p. 304
- Tsai M.-H., Chuang Y.-C., Chang H.-W., Chang W.-N., Lai S.-L., Huang C.-R., Tsai N.-W., Wang H.-C., Lin Y.-J., Lu C.-H.. *Factors predictive of outcome in patients with de novo status epilepticus. QJ Med* 2009;102:57-62

- Van Buren JM. *The abdominal aura. A study of abdominal sensations occurring in epilepsy and produced by depth stimulation.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1963;15:1-19
- Van Rijckevorsel K, Boon P, Hauman H, et al. *Standards of care for non-convulsive status epilepticus: Belgian consensus recommendations.* Acta Neurol Belg. 2006;106(3):117-24
- Verity CM, Ross EM, Golding J. *Outcome of childhood status epilepticus and lengthy febrile convulsion: findings of national cohort study.* BMJ. 1993 Jul 24;307(6898):225-8
- Vignatelli, L., Tonon, C. und D'Alessandro, R.. *Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy.* Epilepsia 2003; 44 (7): 964-968
- Young GB, Jordan KG, Doig GS. *An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality;* Neurology 1996;47: 83-9
- Walker MC. *Treatment of nonconvulsive status epilepticus.* Int Rev Neurobiol. 2007; 81:287-97
- Wasterlain C, Liu H, Mazarati A, Baldwin R. *NMDA receptor trafficking during the transition from single seizures to status epilepticus.* Ann Neurol 2002; 52(Suppl. 1): 16
- Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ. *Status epilepticus in older patients: epidemiology and treatment options.* Drugs Aging. 2001;18(2):133-42
- Wilks, Sir. Samuel, *Bromide and iodide of potassium in epilepsy.* Med. Times an Gaz. (Lond.), 2 (1861) 635-636)
- Wyllie E, Lüders H, Morris HH, Lesser RP, Dinner DS. *The lateralizing significance of versive head and eye movements during epileptic seizures.* Neurology. 1986; 36(5):606-11
- Wittman JJ, Hirsch LJ. *Continuous electroencephalogram in the critically ill.* Neurocrit Care 2005;2:330-41

### Mein besonderer Dank gilt

Herrn PD Dr. Dr. med. Berend Feddersen für die Überlassung des Themas sowie die anregenden Diskussionen zu meinem Promotionsthema. Ebenso für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Studie sowie der inhaltlichen und formellen Erstellung der Arbeit. Ein herzliches Dankeschön für die sehr gute Betreuung während meines Neurologie PJ-Tertials auf der Station H8 im Klinikum Großhadern. Ich habe dort neben sehr viel theoretischem Wissen auch viel Praktisches für meine weitere berufliche Laufbahn gelernt.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Epilepsiemonitoring der Station H8a und der Epilepsieambulanz, Klinikum Großhadern, für ihre Hilfestellungen und motivierenden Worte zur rechten Zeit.

Meiner Familie und meinen Freunden für ihre Unterstützung und Ermutigungen sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus. Im Speziellen bedanken möchte ich mich bei meiner Freundin Karin Dietinger und Herrn Carl Schmöller für Ihre großartige Hilfe bei der formellen Erstellung meiner Doktorarbeit. Insbesondere für die vielen wertvolle Tipps zum Umgang mit der EDV und dafür, dass sie immer wieder mein Augenmerk auf einen wesentlichen Aspekte, nämlich der Verständlichkeit und Lesbarkeit dieser Arbeit gelenkt haben.