Neuropädiatrie

Der Patient hört nicht auf zu krampfen: der refraktäre resp. superrefraktäre Status epilepticus

Jürg Lütschg[a], Burkhard Simma[b]

[a] Neuropediatrics UKBB; [b] Chefarzt Kinderklinik, Landeskrankenhaus Feldkirch, Österreich

Bei einer Anfallsdauer von mehr als 30 Minuten spricht man von einem Status epilepticus. Dabei unterscheidet man zwischen partiellen und generalisierten, bei den generalisierten zwischen konvulsiven und nicht konvulsiven Status. Der refraktäre und vor allem der superrefraktäre Status epilepticus können sowohl bei Kindern wie bei Erwachsenen lebensbedrohlich sein. Im folgenden Schlaglicht sollen Ursachen und mögliche Therapien des konvulsiven resp. des konvulsiven refraktären und superrefraktären Status epilepticus diskutiert werden.

Definitionen

Dauern generalisierte tonisch klonische Anfälle länger als 30 Minuten, oder erlangt ein Patient mit sich wiederholenden Anfällen interiktal während dieser Zeit das Bewusstsein nicht, liegt ein Status epilepticus (SE) vor. Ein refraktärer Status epilepticus (RSE) wird diagnostiziert, wenn die Anfälle trotz adäquat dosierter antiepileptischer Medikamente (AED) wie z.B. Phenobarbital, Diphenylhydantoin oder Valproat auch nach mehr als 2 Stunden nicht unterbrochen werden können. Lässt sich auch ein refraktärer Status epilepticus innert 24 Stunden mit Anästhetika, z.B. Midazolam, Thiopental/Pentobarbital oder Ketamin, nicht unterbrechen, liegt ein superrefraktärer Status epilepticus (SRSE) vor [1, 2, 6].

Warum kann ein Status epilepticus refraktär werden?

Jürg Lütschg

Eine pathophysiologische Ursache ist die Dynamik der Rezeptoren. Gewisse Rezeptoren können während lange dauernder Anfälle verschwinden oder sich der Zellmembran entlang verschieben. Dabei kann die Zahl der hemmenden GABA-(γ-Aminobuttersäure-)Rezeptoren abnehmen. Diese Abnahme der GABA-Rezeptoren ist möglicherweise auch die Ursache für den Wirkungsverlust der GABA-ergen Medikamente wie Benzodiazepine und Barbiturate. Es ist möglich, dass sich die extrazelluläre Ionenzusammensetzung mit zunehmender Anfallsdauer verändert, so dass unter Umständen hemmende GABA-Rezeptoren erregend werden können. Gleichzeitig nimmt die Zahl der Glutamatrezeptoren zu. Durch die massive Glutamat-Überaktivität kommt es zu einem Ca^{++}-Einstrom, der eine Reihe schädigender Prozesse in Gang setzt (Abb. 1). Diese enden schliesslich in Apoptosen oder Zellnekrosen. Dadurch wird auch eine Umorganisation von neuronalen Netzwerken eingeleitet [8].

Ein weiterer ungünstiger Faktor hängt mit einer zunehmenden «Erschöpfung» der Mitochondrien und einer daraus resultierenden Störung des Energiestoffwechsels zusammen, die ebenfalls zu Apoptosen und Zellnekrosen führen kann. Um dieser Neurotoxizität vorzubeugen, sollte die Dosierung der Anästhetika solange erhöht werden, bis als Hinweis auf eine Reduktion des oxydativen Stoffwechsels im EEG ein *«Burst suppression»*-Muster auftritt [8].

Entzündliche Prozesse können den Status epilepticus triggern bzw. unterhalten. Dies erklärt, warum Steroide oder andere entzündungshemmende Medikamente in dessen Behandlung eine Rolle spielen können.

Ursachen des RSE resp. SRSE

Der RSE wird in 20% durch eine zögerliche oder zu niedrig dosierte AED-Behandlung eines prolongierten epileptischen Anfalls hervorgerufen. Deswegen sollten die Medikamente nicht niedriger dosiert als in Tabelle 1

aufgeführt verabreicht werden. Daneben neigen auch verschiedene symptomatische Epilepsien zu einem RSE. Die unterschiedlichen Ätiologien sind in Tabelle 2 zusammengefasst [5]. Bei Säuglingen ist eine Sepsis die häufigste Ursache. Somit muss gleichzeitig mit Beginn der antiepileptischen Therapie abgeklärt werden, ob eine parallel zu behandelnde Grundkrankheit vorliegt.

Therapie des Status epilepticus

Ein Status epilepticus muss so rasch wie möglich mit AED intravenös behandelt werden. Dabei stehen seit vielen Jahren die Medikamente Phenobarbital, Diphenylhydantoin , Na-Valproat oder Lorazepam im Vordergrund (Tab. 1). Für den Therapieerfolg ist entscheidend, dass diese Medikamente möglichst ohne zeitliche Verzögerung und in ausreichender Dosierung verabreicht werden. Trotz adäquater Dosierung gehen etwa 20–40% in einen RSE über.

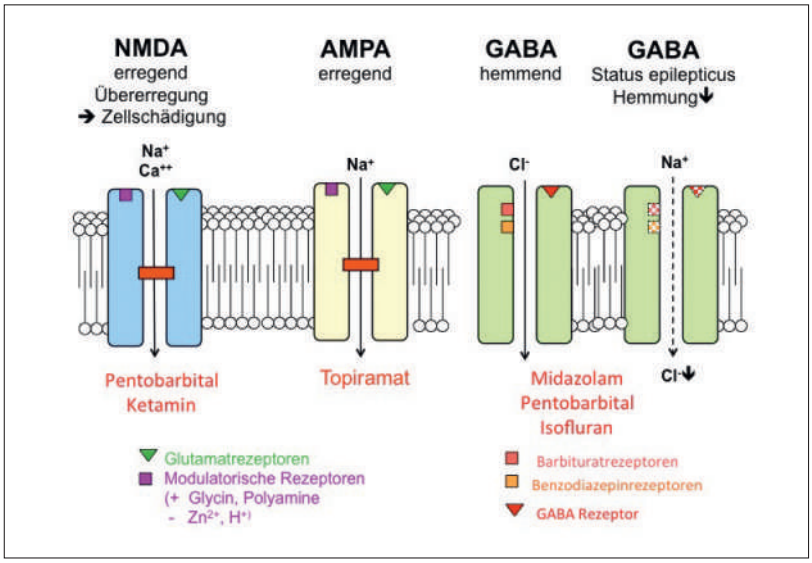

Abbildung 1: Beeinflussung der Rezeptoren durch den Status epilepticus und einige AEDs. Pentobarbital und Ketamin hemmen NMDA-Rezeptoren, Midazolam und Pentobarbital aktivieren GABA-Rezeptoren.

Tabelle 1: Therapie des Status epilepticus.

Vor Klinikeinweisung sofort:		
Diazepam	<15 kg	5 mg rektal
	>15 kg	10 mg rektal
Chloralhydrat		50 mg/kg rektal
Lorazepam (Temesta® Expidet®)	>35 kg	1–2,5 mg in die Wange
Nach Klinikeinweisung:		
Diazepam	0,3–0,5 mg/kg i.v.	
Phenobarbital	15–25 mg/kg i.v.	
Diphenylhydantoin	15–20 mg/kg i.v.	
Na-Valproat	25 mg/kg i.v. (Infusion 3–5 mg/kg/min)	
Lorazepam	0,1 mg/kg i.v. (max. 4 mg, Infusionsmaximum 2 mg/min)	

Therapie des RSE

Für die Therapie des RSE müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:
- Der Patient muss intubiert und beatmet sein;
- ein Herz- und Kreislauf-Monitoring muss eingerichtet sein;
- das EEG-Monitoring ist unerlässlich zur Beurteilung der Medikamentenwirkung, wobei ein *«Burst suppression»*-Muster angestrebt wird.

Zur Behandlung stehen die Anästhetika Midazolam, Pentobarbital, Ketamin und Isofluran zur Verfügung. Die Midazolam-Therapie wird mit einem Bolus von 0,2 mg/kg eingeleitet, gefolgt von einer Dauerinfusion von 0,1–0,4 mg/kg/h. Bei Sistieren der Anfälle sollte diese Infusionstherapie für mindestens zwölf Stunden in unveränderter Dosis fortgesetzt werden. Vorteil von Midazolam ist die relativ geringe Kreislaufwirksamkeit. Mit diesem Medikament können etwa 75% der RSE unterbrochen werden. Auch Pentobarbital unterbricht in etwa 65% einen RSE (Dosierung initialer Bolus 2–5 mg/kg, dann 1–5 mg/kg/h). Ketamin hemmt die NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-)Rezeptoren und sollte bei ungenügender Wirkung von Midazolam oder Pentobarbital angewendet werden (Dosierung initialer Bolus 0,5–4,5 mg/kg, dann 4–5 mg/kg/h). Bei fünf Kindern, die auf Pentobarbital und Midazolam nicht angesprochen hatten, konnte der RSE mit dem Inhalationsanästhetikum Isofluran unterbrochen werden (*«end-tidal»*-Konzentration 0,5–2,25%) [2, 4, 9, 10].

Mit Propofol-Infusionen kann ein RSE ebenfalls in ca. 70% unterbrochen werden. Dennoch ist Propofol in der Therapie eines RSE bei Kindern verboten. Bei länger dauernden, hoch dosierten Propofol-Infusionen kann in etwa 2% (deutlich häufiger bei Kindern und vor allem denjenigen, die mit ketogener Diät behandelt werden) ein Propofol-Infusionssyndrom auftreten. Dieses ist durch eine schwere metabolische Azidose, Rhabdomyolyse, Hyperkaliämie, Nierenversagen und kardiovaskulären Kollaps charakterisiert. In 20% kommt es zum Exitus letalis [1, 8].

Therapie des superrefraktären Status epilepticus

Wenn nach einer 24-stündigen Therapie mit Anästhetika der RSE nicht unterbrochen werden kann, liegt ein superrefraktärer Status epilepticus vor, der prognostisch vor allem hinsichtlich irreversibler Hirnschädigung sehr ungünstig ist. Die Therapie sollte nicht nur symptomatisch und antiepileptisch, sondern wenn möglich auch gegen die Ursache und die Folge der Anfälle gerichtet sein. Diese umfassen folgende Massnahmen:

Tabelle 2: Ursachen für einen refraktären resp. superrefraktären Status epilepticus [5].

1. Akute Hirnläsionen
Zerebrovaskuläre Insulte
ZNS-Infekte
Bakterielle Meningitis
Virale Enzephalitis
Zerebrale Toxoplasmose
Tuberkulose
Neurozystizerkose
Kryptokokken oder andere Pilzinfekte
Abszess
Intrakranielle Tumoren
Schädel-Hirn-Trauma
Hypoxisch ischämische Enzephalopathie
2. Intoxikationssyndrome oder Entzugssyndrome (inklusive Absetzen von AED)
3. Systemische Infekte oder metabolische Störungen
Sepsis
Glukosestoffwechselstörungen
Elektrolytstörungen
4. Seltenere Ursachen
Autoimmunstörungen (Anti-NMDA-Enzephalitis, Hashimoto-Enzephalitis, Rasmussen-Enzephalitis, limbische Enzephalitis mit Ak gegen $GABA_B$-Rezeptoren)
Mitochondriale Erkrankungen
Seltene genetische Krankheiten
Medikamente und Toxine
5. Kryptogen (NORSE: new onset refractory status epilepticus)

- Hypothermie (Körpertemperatur auf 30–31 °C);
- Magnesium-Infusionen von bis zu 3,5 mmol;
- Pyridoxin-Infusionen bei Säuglingen und Kleinkindern mit SRSE;
- immunmodulatorische Therapien mit hohen Dosen Methylprednisolon, evtl. kombiniert mit intravenösen Immunglobulinen oder einer Plasmapherese.

Diese Therapien sind vor allem bei einem durch Rezeptoren-Antikörper verursachten (z.B. NMDA-Rezeptor-Antikörper) SRSE indiziert.

- Ketogene Diät:
  Es wird meist eine Diät mit einem 4:1-Verhältnis (Fette: Proteine/Kohlenhydrate) empfohlen und einem kompletten Weglassen von Glukose zu Beginn. Nach 24 Stunden Fasten wird die Diät initiiert. Der Blutzucker muss alle drei Stunden kontrolliert werden. Er sollte nicht unter 2,5 mmol/l sinken. Die Diät ist bei Patienten mit Pyruvat-Carboxylase- und β-Oxidationsstörungen kontraindiziert. Der Wirkungsmechanismus ist unbekannt;
- elektrische und magnetische Stimulationstherapien;
- notfallmässige neurochirugische Eingriffe:
  Beschrieben sind fokale Resektionen, subpiale Transsektionen, Callosotomien und Hemisphärektomien. Diese Massnahmen kommen nur in absolut verzweifelten Situationen in Frage [7, 8].

Schlussfolgerung

Ein SE muss ohne Verzug intravenös mit AED hochdosiert behandelt werden. Bei einem symptomatischen SE muss die Therapie der Grundkrankheit sofort eingeleitet werden, um einen Übergang in einen RSE oder SRSE zu vermeiden. Bei der Behandlung des RSE und SRSE hängt der Therapieerfolg auch davon ab, ob die Ursache des RSE/SRSE behandelt werden kann. Da ein Teil der Patienten diese schweren Zustände ohne permanente Folgen überleben, dürfen auch bei einem SRSE die therapeutischen Bemühungen nicht unterbrochen werden.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 Abend NS und Dlugos DJ. Treatment of Refractory Status Epilepticus. Literature Review and a proposed Protocol Pediatr Neurol. 2008;38:377–90.
2 Bleck PT: Refractory status epilepticus. Curr Opin Crit Care. 2005;11:117–20.
3 Caraballo RH, Flesler S, Armeno M et al. Ketogenic diet in pediatric patients with refracory focal status epilepticus. Epilepsy Research. 2014;108:1912–6.
4 Hocker S, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Refractory status epilepticus: new insights in presentation, tratment and outcome. Neurol Reseaech. 2013:35:163–8.
5 Hocker S, Tatum WO, La Roche S,Freeman WD. Refractory and Super-Refractory Status epilepticus – an Update. Curr Neurol Neurosci Rep. 2014;14:452
6 Owens J. Medical management of Refractory Status Epilepticus. Semin Pediatr Neurol. 2010:17;176–81.
7 Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: An approach to therapy in this difficult clinical situation. Epilepsia. 2011;52 Suppl 8:53–6.
8 Shorvon S and Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. Brain. 2011;134:2802–18.
9 Tasker RC and Vitali SH. Continuous infusion, general anaesthesia and other intensive care treatment for uncontrolled status epilepticus. Curr Opin Pediatr. 2014;26:682–9.
10 Wheless JW. Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus in Children: Other Therapies. Semin Pediatr Neurol. 2010:17;190–4.

Korrespondenz:
Prof. em. Dr. med.
Jürg Lütschg
Neuropädiatrie UKBB
Im Kirschgarten 5
CH-4102 Binningen
juerg.luetschg[at]unibas.ch