

Ergebnisse der parenteralen Behandlung des Status epilepticus mit Diphenylhydantoin in den Jahren 1959—1965*

CHRISTA PILZ und RUDOLF DREYER

Anstalt Bethel (Leitender Chefarzt: Prof. Dr. E. Wiesenhütter)
Klinik für Anfallskrankheiten MARA (Leitender Arzt: Dr. R. Dreyer)

Eingegangen am 8. Mai 1969

Results of Parenteral Diphenylhydantoin Therapy of Status Epilepticus from the Years 1959—1965

Summary. 1. From 1959 to 1965, 136 patients were treated with diphenylhydantoin administered parenterally either at the onset of, or during a fully established epileptic status. 69.1% were symptomatic epilepsies, 28.67% idiopathic epilepsies and 2.2% epilepsies of unknown aetiology.

2. The epileptic status started in 53.68% (i.e. 73 patients) following an "external withdrawal of drugs" and in 30.15% (i.e. 41 patients) following an "internal withdrawal" of drugs (infections, stress, metabolic or circulatory crises). 7.35% (I i.e. 10 patients) suffered from a brain tumour or the consequences of a brain disease. In 8.82% a progressive, unknown disorder of the brain was assumed.

3. Optimal therapeutic success could only be achieved by a high dosage of DH injected intravenously while intramuscular administration proved to be insufficient.

4. Serious or lasting undesirable side effects were not observed. 2 patients were thought to be hypersensitive to DH.

5. Only one patient died during the treatment of an epileptic status; this patient was treated too late in a moribund state.

6. The results of therapy were not significantly related to the aetiology (i.e. symptomatic or idiopathic epilepsy).

7. In 1965 the epileptic status was interrupted (in 18 out of 23 patients i.e. 78.3%) by high dosages of DH injected intravenously. In contrast, in 1960, with partial intramuscular administration, in only 11 out of 27 patients could this be achieved.

8. The advantage of parenteral, especially intravenous therapy of an epileptic status with DH in contrast with all other drugs is that DH does not impair consciousness (it may often improve it) and does not affect vital functions.

9. The autopsies of 7 patients showed excessive damage and abnormalities of the brain. A high incidence of damage to the frontal areas (Janz) could not be proven in these patients, or in others from Bethel who had had one or several epileptic status.

Key-Words: Epilepsy — Status Epilepticus — Parenteral Diphenylhydantoin Therapy.

* Mit Unterstützung der Landesversicherungsanstalt Westfalen.

Zusammenfassung. 1. Es wird über ein Kollektiv von 136 Kranken berichtet, die bei beginnendem oder voll ausgebildetem Status epilepticus mit Diphenylhydantoin auf parenteralem Wege in den Jahren 1959—1965 behandelt wurden. In unserem Kollektiv waren 69,13% symptomatische, 28,67% idiopathische und 2,2% ätiologisch ungeklärte Epilepsien.

2. Die auslösende Ursache des Status war bei 53,68% (= 73 Probanden) ein „äußerer Drogenentzug“, bei 30,15% (= 41 Probanden) ein „innerer Drogenentzug“ (Infekte, Stress-Situationen, stoffwechsel- oder kreislaufbedingte Krisenzustände); 7,35% (= 10 Probanden) litten an einem Hirntumor oder an den Folgen eines Hirntraumas. Bei 8,82% war ein progredienter, unklarer Hirnprozeß anzunehmen.

3. Im Laufe der Jahre wurde festgestellt, daß ein optimaler Behandlungserfolg nur durch eine hoch dosierte, i.v. Applikation von DH erreicht werden konnte. Die i.m. Anwendung erwies sich als unzulänglich.

4. Wesentliche oder nachhaltige unerwünschte Begleiterscheinungen wurden nicht beobachtet. Bei 2 Patienten ergab sich der Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion gegen DH.

5. Es verstarb nur 1 Patient während der Statusbehandlung. Dieser Patient kam verspätet in moribundem Zustand zur Aufnahme.

6. Der Behandlungserfolg war nicht signifikant davon abhängig, ob es sich um eine symptomatische oder idiopathische Epilepsie handelt.

7. 1965 wurde bei 18 von 23 Probanden der Status durch gezielte, hoch dosierte i.v. DH-Behandlung unterbrochen (= 78,3%). 1960 dagegen, bei zum Teil i.m. Applikation, nur bei 11 von 27 Probanden (= 40,7%).

8. Der entscheidende Vorteil der parenteralen und i.v. DH-Therapie des Status epilepticus gegenüber allen anderen Drogen besteht darin, daß DH die Bewußtseinslage nicht verschlechtert, oft sogar verbessert und die vitalen Funktionen nicht beeinträchtigt.

9. Bei den später verstorbenen, autoptisch untersuchten 7 Patienten wurden schwere Hirnschäden sehr unterschiedlicher Art sowie anlagebedingte Strukturanomalien des Gehirns gefunden. Bei diesen Patienten und im Krankengut von Bethel läßt sich bei Verstorbenen, die einen oder mehrere Status epilepticus erlitten und die später zur Autopsie kamen, eine bevorzugte Stirnhirnschädigung — entgegen Janz — nicht nachweisen.

Schlüsselwörter: Epilepsie — Status epilepticus — Parenterale Behandlung mit Diphenylhydantoin.

I. Einleitung

Hunter berichtet 1959 in seiner Studie über den *Status epilepticus* (S.E.), daß dieser in der Fachliteratur erst zu Anfang des 19. Jahrhunderts häufiger erwähnt worden sei. Er vermutet, daß ein S.E. in der vorangegangenen Ära nur ausnahmsweise aufgetreten sei, weist aber darauf hin, daß seine Erfassung erst ermöglicht wurde durch kontinuierliche Beobachtung der Epileptiker, die in jener Zeit in „county lunatic asylums“ untergebracht gewesen seien. Letztlich sei aber die Einführung der Antikonvulsiva die entscheidende Vorbedingung für das häufigere Auftreten eines S.E., der durch folgende Faktoren ausgelöst werde: 1. Durch Entzug oder Wechsel der Antikonvulsiva und 2. durch interkurrente Infekte, die infolge noch ungeklärter metabolischer Vor-

gänge als Reaktion auf das Fieber zu einem „inneren Drogenentzug“ führten. Die Behandlung des S.E. habe seit Beginn dieses Jahrhunderts noch keine entscheidenden Fortschritte gemacht, so daß weiterhin damit eine unmittelbare Bedrohung des Lebens, zumindest aber eine Desintegration der Persönlichkeit verbunden blieb.

Lennox bestätigt die erhöhte Statusgefährdung der Patienten seit Einführung der antikonvulsiven Drogen. Janz weist ebenfalls auf Hunters Studie hin und betont zugleich die von Whitty und Taylor aufgeführten Argumente, daß Tumoren und Verletzungen des Stirnhirnes — soweit diese nur eine Hemisphäre betreffen — vorzugsweise eine kritische Erregbarkeitssteigerung der Hirnfunktionen heraufbeschwören würden. Lennox definiert den S.E. als eine „discontinuous epilepsy“: (Bd. 371, Ch. 12): „attacks are strung like red beads on a black cord of continuous unconsciousness“. Das Bindeglied ist der manchmal stundenlange Bewußtseinsverlust im Unterschied zu Serienanfällen. Er bezieht den Begriff des „Status“ ausschließlich auf das Grand mal, weist aber darauf hin, daß auch die anderen Manifestationsarten der Epilepsien eine anhaltende statusartige Störung der Hirnfunktionen darbieten könnten, die aber nicht zu unmittelbarer Lebensbedrohung führe. Als entscheidender Gesichtspunkt der Behandlung des S.E. stellt Lennox heraus, daß die übermäßige Dämpfung der vitalen Funktionen durch zu hohe Dosierung der Antikonvulsiva, vor allem mit Barbituraten, vermieden werden müsse, da sonst die Wiederherstellung des Bewußtseins nur mit großer Mühe zu erreichen sei. Lennox weist auf die physiologischen Ausgleichsvorgänge des menschlichen Organismus hin, durch Acidosis und Dehydrierung die biochemische Voraussetzung zur Unterbrechung der Krämpfe zu schaffen. Da aber diese natürlichen Maßnahmen bei weitem nicht ausreichten, müsse so früh wie möglich aktiv eingegriffen werden. Da *Paraldehyd* relativ rasch wieder ausgeschieden werde, sieht Lennox darin unter anderem ein vorzugsweises Mittel zur Unterbrechung des S.E.

1956 wurde *Diphenylhydantoin (DH)* von Murphy u. Schwab in die Statusbehandlung eingeführt. In den folgenden Jahren ergab sich, daß hiermit ein entscheidender Fortschritt in der Statusbehandlung erreicht wurde. Darauf haben mehrfach Dreyer und Janz sowie andere Forscher hingewiesen. Auf die in neuester Zeit eingeführte Behandlung des S.E. mit Valium wird im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen.

Janz weist 1963 darauf hin, daß Statistiken über die Behandlungsergebnisse, die die Wirkung der verschiedenen beim Status eingesetzten Antikonvulsiva vergleichen, nicht existieren. Der Autor unterstreicht die Schwierigkeiten, Kriterien zu finden, die den Erfolg einer Statusbehandlung vergleichbar machen.

Ziel unserer Abhandlung ist, unsere Beobachtungen und Ergebnisse der Behandlung des Status epilepticus mit DH für den Zeitraum der Jahre 1959—1965 in Bethel darzulegen. Im einschlägigen Schrifttum ist in den letzten Jahrzehnten häufig auf die pathophysiologische Forschung hingewiesen worden, die den Nachweis erbrachte, daß schwere generalisierte Anfälle zu elektiven laminären Parenchymnekrosen in besonders

empfindlichen Hirnstrukturen führen. Es ist bisher nicht sicher, ob ein Status epilepticus der petit mal-Trias oder ein Status psychomotorischer Anfälle ebenfalls greifbare pathophysiologische Schädigungen hinterlassen können. Wir bezogen daher auch diese Statusformen in unsere Untersuchungen ein.

II. Material

Seit Ende des Jahres 1956 wurde systematisch jeder beginnende oder voll entwickelte S.E. mit DH behandelt (Tab. 1). Insgesamt erfaßten wir 136 Kranke, die entweder ausschließlich DH, teilweise aber auch zusätzlich andere klassische Antikonvulsiva, erhielten. Der S.E. war in 99 Fällen voll entwickelt, bei den anderen 37 Patienten in Ausbildung begriffen unter Berücksichtigung der anamnestisch nachgewiesenen Statusbereitschaft. 72 der erfaßten Personen standen zum Behandlungszeitpunkt in Anstaltpflege, einige davon seit 4 Jahrzehnten. In diesen jahrzehntealten Krankengeschichten zeichnete sich der Wandel der Epilepsieforschung und -behandlung ab, insbesondere auch die früher gebräuchliche Behandlung des S.E. Das erfaßte Krankengut ist heterogen in bezug auf Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Statushäufigkeit und Ätiologie. Unter den 19 Patienten, die in den ersten beiden Behandlungsjahren zur Aufnahme kamen, befanden sich 7 erwachsene Personen mit relativ akuter Symptomatik: 1 Glioblastoma multiforme, 1 Tumorrezidiv nach vor 7 Jahren operiertem Oligo-Dendrogliom, 2 Patienten mit Initialstatus nach Schädelhirntrauma, 2 Patienten mit schleichendem Hirnabbauprozeß, kompliziert durch Herzinsuffizienz und 1 Patientin mit akutem Syndrom im Verlauf eines septikämischen Infektes. Die übrigen 12 Patienten dieser Gruppe waren Kinder mit einer Residualepilepsie bzw. mit Infektkrämpfen.

Tabelle 1. *Gliederung der Patienten nach Krankheitsdauer bis zum Status*

Krank- heitsdauer	0—2 Jahre männl. weibl.	4—10 Jahre männl. weibl.	11—20 Jahre männl. weibl.	20—∞ Jahre männl. weibl.	insge- samt				
Anzahl der Patienten	13	6	24	25	27	15	14	12	136

III. Ätiologie des Anfallsleidens

In weitgehender Übereinstimmung mit Janz bestätigt sich die Tatsache, daß bei symptomatischen Epilepsien sehr viel häufiger ein S.E. auftritt als bei Epilepsiformen, die nach klinischen und familiären-anamnestischen Gesichtspunkten als endogen klassifiziert werden müssen. Janz diagnostizierte 26,6% seiner Statusfälle als idiopathische und 73,4% als symptomatische Epilepsie. Im Vergleich dazu fanden wir in 28,67% eine idiopathische und in 69,13% eine symptomatische Epilepsie; 2,2% blieben aufgrund mangelnder anamnestischer Angaben und nicht genügend relevanter Befunde ungeklärt (Tab. 2). Die Ätiologie des Anfallsleidens setzten wir in Beziehung zum anamnestisch erstmals erfaßten S.E. Wie zu erwarten trat ein S.E. initial oder in den ersten

Tabelle 2. *Ätiologische Aufschlüsselung der Patienten nach Form des Anfallsleidens*

Epilepsieform:	Symptomatisch		Endogen	Ungeklärt
	sicher	überwiegend		
in Prozent:	52,95	16,18	28,67	2,2

Tabelle 3
Auftreten des 1. S.E. im Verhältnis zur Dauer und Ätiologie des Anfallsleidens

	Endogen	Unge- klärt	Früh- kindl. Hirn- schaden	Perina- taler Hirn- schaden	Tumor Trauma Miß- bildung	Vasculär	Total
Initial	3	2	5	13	3	1	24
bis nach 3 Jahren	2	8	3	3	2	2	20
bis nach 10 Jahren	1	6	6	6	3	—	22
bis nach 20 Jahren	5	4	4	4	3	2	22
häufige S.E. nach 10 J.	27	6	4	8	—	—	45
Total	38	26	22	34	11	5	136

Krankheitsjahren fast ausschließlich als Zeichen einer nachweisbaren hirnorganischen Schädigung auf, vorzugsweise bei Kindern mit perinataler oder frühkindlicher Hirnschädigung (Tab.3). 3 Kinder mußten als idiopathische Epilepsie klassifiziert werden, da eine mehrfache gleichsinnige familiäre Belastung vorlag und die frühkindliche Entwicklung bis zum Initialstatus, der jeweils durch einen Infekt ausgelöst wurde, unauffällig verlief. Katamnestisch erwies sich, daß Patienten, die einen Initialstatus auf der Basis einer organischen Hirnschädigung bekamen, späterhin erhöht statusgefährdet blieben. Andererseits bestätigte sich, daß bei idiopathischen Epilepsien ein S.E. erst zwischen dem 10.—20. Krankheitsjahr auftrat, mit großer Wahrscheinlichkeit als Folge der Summation iktogener Schäden. Als weitere statusbegünstigende Faktoren im Verlauf dieser kryptogenen Epilepsien fanden sich: im Anfall erlittene Hirntraumen, Suicidversuche oder Intoxikationen. So trat in einem Fall eine deutliche Verschlechterung des Anfallsleidens mit zunehmender Statusneigung nach Suicidversuch durch Erhängen, in einem anderen Fall nach einer schweren Barbituratvergiftung auf.

IV. Ätiologie des Status epilepticus

Eingangs wurde Bezug genommen auf die von Hunter postulierten Aussagen über die ursächlichen Faktoren, die einen S.E. bedingen. In der Studie von Hunter blieben Konvulsionen bzw. S.E. der ersten Kindheit unberücksichtigt. Diese führten früher in der Mehrzahl der Fälle — unbehandelt und bei allgemein hoher Kindersterblichkeit — zum letalen Ausgang. Bei unseren Familienanamnesen fanden sich entsprechend häufige Angaben in der Aszendenz über Todesfälle an Konvulsionen in der ersten Kindheit. Kennzeichnend für Verlauf und Folge solcher unbehandelten S.E. war die Krankengeschichte eines 1964 aufgenommenen 9-jährigen Knaben.

Walter G., geb. 1955. Nach Forceps wegen Wehenschwäche trat eine Asphyxie auf. Die perinatale Hirnschädigung wurde kompliziert durch eine nachfolgende Aspirationspneumonie und durch rezidivierende Pyodermien in den ersten Lebensmonaten. Das Anfallsleiden manifestierte sich im Alter von 3 Monaten in Form von amorphen, dann generalisierten tonisch-klonischen Krämpfen. Die von der Klinik verordneten Antikonvulsiva wurden vom Hausarzt nicht weiter verordnet, offensichtlich auch nicht nach erneuter klinischer Behandlung im 6. Lebensjahr. Das daher immer wieder periodische Auftreten von S.E. machte die jeweiligen bescheinigten Entwicklungsfortschritte wieder zunichte, die sich in den anfallsfreien Intervallen bis zu 1 Jahr Dauer, anbahnten. Schließlich wurde der Knabe gehunfähig und es bildeten sich schwere irreversible Kontraktionen und nach einem 3 Tage lang anhaltenden S.E. eine schwere Beeinträchtigung des körperlichen Zustandes. Bei der Aufnahme in Bethel am 16.9.1964 lag eine schwerste Kachexie bei Exsiccose und Hämaturie vor. Bei dem ständig krampfenden moribunden Kind blieb der Status durch Barbiturate, Chloralhydrat, DH i.m. unbeeinflußt und konnte erst mit Paraldehyd per Mundsonde am 3. Tage beendet werden. Nach Einstellung auf Zentropil und Calcibronat blieb das Kind monatelang bis zur Entlassung anfallsfrei und reagierte wieder durch gute affektive Zuwendung.

Die Anzahl der Patienten, die hier wegen eines Initialstatus bei Epilepsiebeginn behandelt wurden, ist minimal und wird daher nicht speziell berücksichtigt, desgleichen auch nicht die wenigen Anfallskranken, die nach jahrelanger Krankheitsdauer einen ersten interkurrenten mit DH behandelten S.E. erlitten. Die auslösenden Ursachen des jeweiligen S.E. waren anhand der Krankenblätter objektiv eindeutig zu eruieren (s. Tab. 4). — Bei 73 Patienten = 53,68% ließ sich als auslösende Ursache ein „äußerer Drogenentzug“ nachweisen. Dabei handelte es sich um medikamentöse Umstellungen im Rahmen einer nicht befriedigend eingestellten Epilepsie oder um Medikamentenentzug, sei es nach Überdosierung oder wegen schwerer Verhaltensstörungen und Ausnahmezustände, die es notwendig erscheinen ließen, „einen Anfall durchzulassen“. 11,03% = 15 Patienten standen unter besonderem Stress wie Infekte, diagnostische Eingriffe oder auch Zuspitzung von Hirndurchblutungsstörungen infolge altersbedingter Gefäßveränderungen. In der Gruppe „Tumor und Trauma“ sind alle Patienten männ-

Tabelle 4. Ätiologie des S.E. in Beziehung zu Geschlecht und Krankheitsdauer

Ätiologie	männl.	weibl.	männl.	weibl.	männl.	weibl.	Total %
Medikamentöse Umstellung	16	13	9	8	5	2	53 53,68
Medikamenten-Entzug	3	4	6	—	1	6	20
Stress, Infekt, PEG, Arteriosklerose cerebri	6	2	1	3	2	1	15 11,03
Therapieresistenz	4	8	7	2	3	2	26 19,12
Tumor, Trauma	7	—	2	—	1	—	10 7,35
Progredienter Prozeß: ungeklärt	2	3	2	2	2	1	12 8,82
Total	38	30	27	15	14	12	136 100,00
Krankheitsdauer — gruppiert nach Jahrzehnten	0—10 Jahre	11—20 Jahre	21—∞ Jahre				

lichen Geschlechts, darunter nur 2 Hirntumoren. In einem Fall bestand ein foudroyanter Verlauf mit Initialstatus. Bei der Operation wurde ein mandarinengroßes Glioblastoma multiforme im linken Stirnhirn teilweise entfernt. Im anderen Fall wurde nach 7jähriger Anfallsanamnese ein Tumor cerebri operiert, der als zellreiches Glioblastom angesehen wurde, 6 Jahre später zum Rezidiv führte und autoptisch als Oligodendrogliom verifiziert werden konnte. Bei den Traumen bestand in 2 Fällen ein unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang zum Anfallsleiden bzw. zum S.E. In den anderen Fällen handelte es sich um Jahrzehnte zurückliegende kriegsbedingte Kopfverletzungen, darunter auch ein Patient, der 1916 ein Schädelhirntrauma erlitten hatte und hier unter dem klinischen Bild einer akuten cerebralen Blutung mit unbeeinflußbaren Krämpfen ante finem zur Aufnahme kam.

V. Gruppierung der Status epileptici nach ihrem klinisch-phänomenologischen Aspekt

Naturgemäß bestand eine Korrelation zwischen der Form des jeweiligen Anfallsleidens und der im Status vorherrschenden Symptomatik. Dementsprechend unterteilten wir die Statusfälle in 5 Gruppen:

1. Petit mal-Status, manifest durch stunden-, bisweilen auch tagelang anhaltende Dämmerzustände, die kompliziert wurden durch einen oder mehrere schwere Grand mal-Anfälle.

2. Status mit fokalen Anfällen bei Bewußtseinsverlust, vorwiegend oder ausschließlich unter dem Bilde von Hemikonvulsionen.
3. Grand mal-Status, bisweilen kombiniert mit unzähligen abortiven Anfällen.
4. Status psychomotorischer Anfälle mit fortgesetzter nicht unterbrochener Bewußtseinsumdämmerung bzw. -veränderung (Ausnahmestand, vereinzelt kompliziert durch zusätzliche Grand mal-Anfälle).
5. Atypische Statusformen, die auf multifokaler Erregung von Hirnstrukturen mit Ausgangspunkt in den Stammganglien und der Formatio reticularis beruhten und hirnelektrisch keine differenzierten Krampfpotentiale boten.

VI. Die Behandlung des Status epilepticus

1. Entwicklung der Behandlung

Bei Kindern wandten wir als Einzeldosis zuerst nicht über 125 mg DH i.v. oder i.m. an, bei Erwachsenen selten mehr als das Doppelte dieser Dosis. Seit 1963 wurde die Behandlung gestraffter durchgeführt unter Erhöhung der Einzeldosis auf 500 mg i.v., kombiniert mit 250 mg i.m. Im Intervall von 1–2 Std wurde im Bedarfsfall die gleiche Dosis noch einmal parenteral verabfolgt. Mit Erfolg wurde 1965 z.B. bei einer Patientin die Gesamtdosis von 2750 mg DH innerhalb eines Zeitraumes von 28 Std appliziert. Insbesondere wurde bei zunehmender Erfahrungsbreite die kombinierte Anwendung zusammen mit Barbiturataten wegen des damit verbundenen hypnotisch-sedierenden Effektes vermieden. Die üblichen Allgemeinmaßnahmen der Statusbehandlung wurden gebührend beachtet, wie die Verabfolgung von Herz- und Kreislaufmitteln, die Bekämpfung von Hyperthermie, Hirnödem und Aspirationsgefahr. Kasuistisch wird der Statusverlauf von 2 jungen Männern gegenübergestellt, die gewisse Parallelen in bezug auf Ursache und Verlauf des Anfallsleidens zeigen.

Fall Heinz N., geb. 29. 5. 1941. Perinatale Hirnschädigung nach Geburtsasphyxie und Neugeborenenkrämpfen; später endogenes Ekzem. Nach freiem Intervall wird im Alter von 10 Jahren eine Grand mal-Epilepsie mit Neigung zu Serienanfällen manifest. 1953 trat ein erster S.E. auf, der 3 Tage lang andauerte und durch mehrfache Gaben von Luminal und Chloralhydrat nur allmählich kupiert werden konnte. Bei der Aufnahme in Bethel als Dauerpfliegling im Juli 1957 wirkte der Pat. encephetisch verändert und zeigte eine weitgehende Therapieresistenz gegen die verschiedensten antikonvulsiven Einstellungen. Hirnelektrisch fehlten fokale Hinweise, im PEG bestand eine leichte Erweiterung des re. Seitenventrikels.

Einige Wochen nach einer medikamentösen Umstellung wegen Überdosierungserscheinungen entwickelte sich ein Petit mal-Status, der nach 2 Tagen in einen Grand mal-Status überging. Bei Verlegung in die Anfallsklinik waren bereits 36 Grand mal-Anfälle abgelaufen. Die Applikation von je 250 mg DH i.v. und i.m. blieb ohne Effekt; 10 ccm Paraldehyd i.m. bewirkte nur vorübergehend eine Intervallverlängerung. Die Weiterbehandlung erfolgte mit Dosen bis zu 8 ccm

Sommifen bzw. bis zu 19 ccm Amylenhydrat/die, mit Sommifen, mit Liquorluftaustausch von je 60 ccm — alles ohne entscheidende Wirkung. Erst unter therapeutischer Einstellung auf 3 Zentropil und 2 Luminal erlosch der Status bei vollständiger Erschöpfung des Pat. Der Pat. konnte erst am 12. Tag nach Statusbeginn allein essen. Volle Bewußtseinsklarheit bestand erst vom 15. Tage ab.

Fall Helmut T., geb. 9.8.1939. Parinatale Hirnschädigung nach Neugeborenenkrämpfen infolge Übertragung von 4 Wochen. Erstmals im Alter von 8 Jahren krampfte der Pat. „stundenlang“. Nach jeweils jahrelangen freien Intervallen traten periodisch angeblich linksbetonte Fokalstatus auf, die bei klinischer Behandlung mit Chloralhydrat, Luminal und auch Liquorentzug niemals prompt unterbrochen werden konnten, und nach 2—3 Tagen allmählich von selbst ausliefen. Bei der Aufnahme in Bethel am 3.12.1954 bestand eine antikonvulsive Einstellung auf 5 Zentralonal.

Neurologisch fiel eine leichte linksseitige Hemiparese auf; hirnorganische Wesensänderung bei nicht sicher beeinträchtigter Intelligenz. PEG unauffällig. EEG: Bei mehrfachen Ableitungen zeigte sich bis 1957 eine Linksbetonung pathologischer Abläufe; 1965 manifestierten sich erstmals Herdhinweise im re. Temporalbereich. Wegen Therapieresistenz erfolgten mehrfache medikamentöse Umstellungen, so auch im Dezember 1964 durch Austausch von Mylepsin gegen Neo-Citrullamon.

Am 12.1.1965 entwickelte sich um Mitternacht ein S.E. kleiner Anfälle, der auf Amylenhydrat, dann auf 250 mg DH i.m. nicht ansprach. Der sich danach voll entwickelnde Grand mal-Status wurde durch je 250 mg DH, i.v. und i.m. appliziert, nicht eingedämmt, so daß der Pat. — 15 Std nach Statusbeginn — in die Beobachtungsklinik verlegt wurde. Nach Verabfolgung von 500 mg DH i.v. sistierten die Anfälle sofort. Das beginnende Hirnödem und die Hyperpyrexie konnten durch übliche Maßnahmen beherrscht werden. 9 Std nach Aufnahme in die Klinik war der Pat. ansprechbar. Unter Weiterapplikation von DH in etwa 2stündigem Intervall, vorwiegend auf i.m. Wege, zeigte sich morgens ein kurzes Aufflackern der Krampfbereitschaft in Form von gehäuften psychomotorischen Anfällen. Doch sistierten diese Anfälle nach Verabfolgung von Chloraldurat-Kapseln. Nach anschließendem Schlaf war der Pat. voll ansprechbar; 1 Woche lang war eine leichte Ataxie nachweisbar.

Im Vergleich zeigt sich, daß beide Statusfälle verspätet in klinische Behandlung kamen. Unter gezielter und vorwiegend i.v. applizierter DH-Behandlung ist Helmut T. 27 Std nach Statusbeginn wieder bewußtseinsklar (133 Grand mal, 218 kleine Anfälle). Hingegen endet der S.E. bei Heinz N. unter einer verzettelten polypragmatischen Behandlung, und zwar überwiegend mit Barbiturataten, erst in der 3. Woche bei volliger Erschöpfung der vitalen Funktionen (etwa 90 Grand mal und unzählige kleine Anfälle).

Diese Behandlungsbeispiele zeigen zugleich die Bedeutung der „Vorgeschichte“ des S.E., die den Umfang der Therapie entscheidend mitbestimmt. Sofortiges Eingreifen bei Statusbeginn mit hochdosierten adäquaten Mitteln zeitigt fast immer einen prompten Erfolg. Lange Verlaufsdauer des Status bis zur Erstbehandlung, die Schwere der Anfälle, unzweckmäßige und die Vitalfunktionen lähmende Vorbehandlung, in gewissen Fällen auch Sekundärerkrankungen, verzögern und

erschweren einen Behandlungserfolg selbst bei massiver Therapie. Wegen der Verschiedenartigkeit dieser Voraussetzungen werteten wir als Erfolgskriterium der DH-Behandlung die tatsächliche Unterbrechung des S.E. ohne folgendes Rezidiv, gleichgültig, ob diese Unterbrechung im ersten Anlauf erreicht wurde oder erst — bei unzureichender Vorbehandlung — nach weiterer Verabfolgung von Antikonvulsiva in angemessenem Zeitabstand. Es wird nochmals betont, daß als adäquate Erstdosis bei Erwachsenen und Kindern vom Schulalter ab nur die i.v. Applikation des DH anzusehen ist. Intramuskuläre Anwendung erwies sich häufig als wirkungslos, während nach i.v. Applikation von nur 250 mg DH der S.E. oft schlagartig beendet wurde.

Die Schwierigkeit einer objektiven statistischen Erfolgsbeurteilung der Statusbehandlung liegt darin, daß die Vorbedingungen des Status sich nicht jeweils auf einen vergleichbaren Nenner bringen lassen. Wir verweisen u. a. auf den Patienten, der moribund im Status bei intracerebraler Blutung hier zur Behandlung kam.

Von den inzwischen verstorbenen 12 Patienten war dieser Patient der einzige, der unter der klinischen Statusbehandlung zum Exitus letalis kam. 7 dieser Patienten wurden autoptisch untersucht. Als Todesursache wurde bei 2 Personen eine zentrale Regulationsstörung festgestellt; in 1 Fall lag klinisch ein Hemiparese-Hemiatrophie-Epilepsie-Syndrom vor, im anderen Fall eine Idiotie bei Kleinhirnatrophie. Bei 2 weiteren Fällen wurde als Todesursache eine Kachexie angegeben, die sich unter monatelangem Dahinsiechen bei erheblicher Anfallshäufung und zunehmender Somnolenz entwickelte. Einer dieser Patienten litt an einer Lymphogranulomatose, der andere an einer nicht sicher geklärten endogen bedingten Stoffwechselstörung (die Brüder waren im Säuglingsalter verstorben). 2 an einer Sepsis Verstorbene zeigten Differenzierungsstörungen des Gehirns. Auf den 7. Patienten mit Rezidiv eines Oligodendrogliom wurde auf S. 260 hingewiesen.

Die Todesursache der zu Hause verstorbenen 4 Patienten ist nicht sicher bekannt. In einem Fall handelte es sich um eine amaurotische Idiotie, in einem anderen um eine lange bestehende Tuberkulose, im 3. Fall um ein Kind mit Abwehrschwäche bei Insuffizienz des hämatopoetischen Systems; 1 Patient beendete sein Leben durch Suicid. Generell fanden sich also bei den autoptisch verifizierten Patienten schwere Hirnschädigungen verschiedenster Genese, aber auch anlagebedingte Strukturauffälligkeiten des Gehirns. Es ist bemerkenswert, daß in 2 Fällen das Gehirn makroskopisch unauffällig war. Im Krankengut von Bethel läßt sich bei Verstorbenden, die einen oder mehrere S.E. erlitten hatten und später zur Autopsie kamen, keine bevorzugte Stirnhirnschädigung nachweisen (persönliche Mitteilung von Herrn Prof. Veith).

2. Nebenwirkungen der DH-Behandlung

Zu Beginn der systematischen Behandlung jedes beginnenden oder voll entwickelten S.E. mit DH parenteral war nichts Wesentliches über das Ausmaß evtl. Nebenwirkungen bekannt. Daher wurde anfangs Zurückhaltung geübt bei der Anwendung von massiven Einzel- und Gesamtdosen. Nach den ersten Behandlungsjahren zeigte sich, daß Begleiterscheinungen nur flüchtig waren und eine organische Schädigung als Folge der akuten parenteralen DH-Anwendung nicht festgestellt werden konnte. In den klinischen Beobachtungsbögen wird berichtet über nachfolgende Kopfschmerzen, psychomotorische Unruhe, Schwindel, Diplopie oder auch Mißempfindungen des betreffenden Patienten, z.B. über „schweren Kopf“ oder „Gefühle des Erschöpfteins und der Bedrückung“. Diese Beschwerden sind naturgemäß nicht sicher von den üblichen postparoxysmalen Folgezuständen zu trennen und überschneiden sich mit diesen. Bei 2 jungen Männern traten nach parenteraler Anwendung des DH Ataxie und Erbrechen auf, in dem einen Fall schon nach Applikation von 250 mg DH i.v. Solche akuten Überempfindlichkeitsreaktionen sind allerdings vereinzelt, müssen aber beachtet werden. Relativ häufig zeigte sich bei Jugendlichen und Kindern eine deutliche Anhebung der Vigilität. In Aufzeichnungen über den Zustand nach Beendigung des S.E. wird mehrfach über eine erstaunliche Frische und Munterkeit berichtet. Selbst während i.v. Applikationen zeigte sich bisweilen eine prompte Aufhellung des Bewußtseins, zuweilen begleitet von einer ausgesprochenen Euphorie. Die bereits erwähnten negativen Folgen der parenteralen DH-Indikation in Form von psychomotorischer Unruhe, innerer Erregung, Schlaflosigkeit und leichterer Ataxie betrafen insbesondere ältere Personen, die an altersbedingten hirnorganischen Veränderungen oder auch an einer Herz-Kreislaufinsuffizienz litten. Ein Versagen des DH sahen wir besonders bei unklaren Krankheitsbildern, so bei Intoxikationen und ätiologisch ungeklärten Infekten, bei nyktaler Hyperglykämie u. a. m.

VII. Erfassung der Behandlungsergebnisse

Unsere Fragestellung konzentrierte sich auf 2 Punkte:

1. Welche Vorteile bietet eine Statusbehandlung mit DH auf parentalem Wege?
2. Läßt sich hierdurch die schon von Lennox gefürchtete Lähmung der Vitalfunktionen weitgehend vermeiden?

Eine Vergleichbarkeit mit anderen Behandlungsmethoden ergibt sich nur generell aus der Gesamtbeurteilung. Ein statistischer Vergleich mit anderen Antikonvulsiva wurde bewußt nicht angestrebt, da diese lediglich in den ersten Behandlungsjahren kombiniert mit DH verwendet

wurden. Im tabellarischen Überblick wird der Behandlungserfolg in Beziehung gesetzt zur Ätiologie der Epilepsie, ob idiopathisch oder symptomatisch. Signifikante Unterschiede ergeben sich nicht, da beide Epilepsieformen mit etwa je 60% positiv auf die Behandlung mit DH ansprachen. Dabei ist nachzutragen, daß bei den auslösenden Ursachen des S.E. ebenfalls keine signifikante Differenz zwischen symptomatischer und endogener Epilepsie zu finden war. Wiederum war dies nicht zu erwarten, da es sich bei den anlagebedingten Epilepsien in der Mehrzahl um teilweise Jahrzehntelange Verläufe handelte; demnach hatten iktogen bedingte Cerebralschäden mit Wahrscheinlichkeit zu einer sekundär-symptomatischen Epilepsie geführt (Tab.5).

Tabelle 5

Behandlungserfolg des S.E. unter Berücksichtigung der Ätiologie des Anfallsleidens beim voll ausgebildeten S.E.

	Kryptogene Epilepsie	Symptomat. Epilepsie	Ungeklärt	Summe
+	16	32	8	56
Ø	11	23	9	43

Bei beginnendem S.E.

	Kryptogene Epilepsie	Symptomat. Epilepsie	Ungeklärt	Summe
+	10	8	5	23
Ø	2	9	3	14

Wesentlich aussagekräftiger für die Erfolgsbeurteilung ist der nach Behandlungsjahren und Anfallsmodus durchgeführte Vergleich. Die ins Auge fallenden hohen Versagerfälle der ersten Jahre erklären sich durch unzureichende Dosierung, Polypragmasie und Verzettelung. Die außälligen Versagerfälle im Jahre 1964 sind darauf zurückzuführen, daß fast ausschließlich Kinder behandelt wurden, bei denen entweder eine adäquate (i.v.) Applikation Schwierigkeiten machte, oder weil bei ihnen eine ausgeprägte metabolische Dekompensation vorlag, deren Behebung therapeutisch bisweilen im Vordergrund stand (Tab.6). Da selbstverständlich nach Möglichkeit nicht abgewartet wurde, ob sich das Vollbild eines S.E. entwickeln würde, gruppierten wir die Patienten mit *imminenter Status* in einer Sondergruppe unter „Bei beginnendem S.E.“.

Da die Tab.6 wenig über die spezifische DH-Wirkung aussagte, wurde in einer weiteren Aufstellung ausdifferenziert, ob DH als einziges

Tabelle 6. Ergebnis der Statusbehandlung mit D.H. bei den verschiedenen Anfallsformen

Jahr	1960	1961	1962	1963	1964	1965	Summe
+ mit Erfolg							-
- ohne Erfolg	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	+ -	-
Petit mal-Status	1 5	1 1	2 6	4 1	--	4 -	13
Status hemicon-							
vulsivus	- 1	3 1	2 -	3 -	--	3 -	2
Grand mal-Status	7 6	7 5	4 5	5 2	3 6	8 1	25
Status psycho-							
motoricus	1 2	1 2	1	6 3	4 -	1 2	10
Atypischer Status	2 2	2 -	--	--	2 2	2 2	6
Summe	11 16	14 9	8 12	18 6	9 8	18 5	56

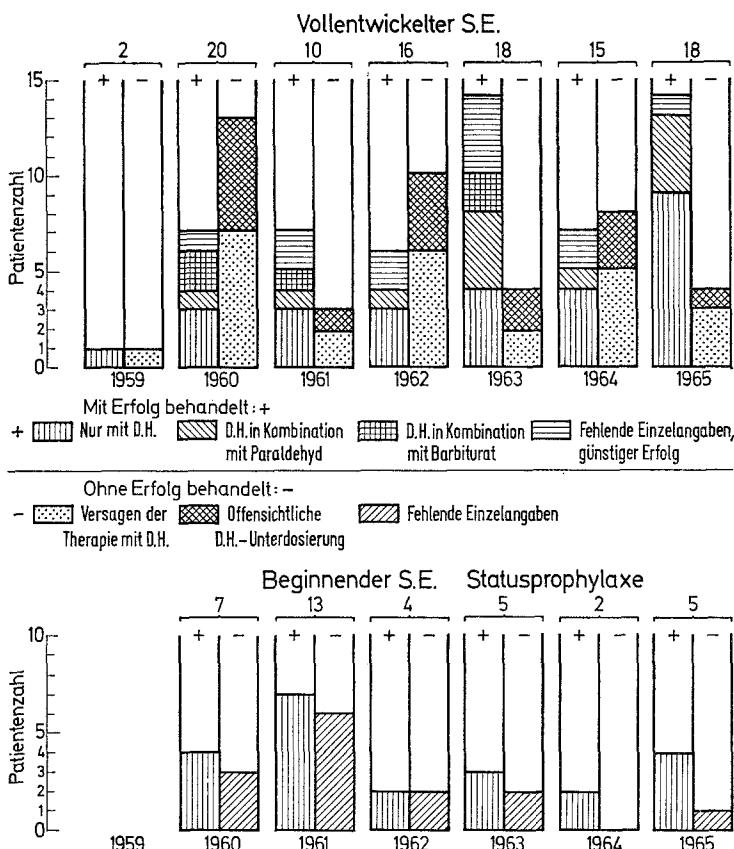


Abb. 1. Behandlungserfolg mit Diphenylhydantoin bei Status epilepticus in den Jahren 1959–1965

Mittel bei der Statusbehandlung angewandt wurde, oder ob in Kombination mit Paraldehyd, oder mit anderen Antikonvulsiva. Da in einigen Fällen eine ungenaue Registrierung des Behandlungsablaufs die Beurteilung des Erfolgs erschwerte, wurden diese Fälle unter der Rubrik „fehlende Einzelangaben“ erfaßt. Bei Therapieversagern wurde jeweils unterschieden, ob der Mißerfolg auf eine offensichtliche DH-Unterdosierung zurückzuführen war, oder ob andere nicht ausführlicher differenzierte Gründe vorlagen wie Polypragmasie, Sekundärerkrankung usw. (Abb. 1).

Aufschlußreich ist der Vergleich der im Jahre 1960 Behandelten mit den Patienten von 1965. 1960 sprachen von 20 Patienten 3 auf alleinige DH-Behandlung an, 4 weitere auf Kombinationsbehandlung, in 1 Fall auf Kombination mit Paraldehyd. In $\frac{2}{3}$ der Fälle = 18 Patienten,

konnte der Status nicht mit DH unterbrochen werden. 1965 wurden 50% = 9 Patienten, der Statusfälle mit DH allein erfolgreich behandelt, 4 weitere Fälle in Kombination mit Paraldehyd; in einem weiteren positiven Behandlungsfall sind die Angaben ungenau. Von 4 Mißerfolgen war in 1 Fall offensichtlich unterdosiert worden, in 3 Fällen versagte die Therapie.

Diskussion der Ergebnisse

Bei experimentellen Untersuchungen über den inhibitorischen Mechanismus des DH ergab sich, daß DH einen Hemm-Effekt auf die synaptische Transmission von Reizen ausübt (Buchthal u. Svensmark; Stensrud u. Palmer; Dam u. Olesen). Für den antikonvulsiven Effekt ist — wie mehrfach bewiesen werden konnte — die Erreichung eines ausreichend hohen Serumspiegels erforderlich. Bei vergleichenden serologischen Untersuchungen zeigte sich, daß nach i.v. Verabfolgung der Serumspiegel des DH prompt eine adäquate Konzentration erreichte, während bei i.m. Applikation die 4fache Dosis zur Erreichung eines gleich hohen Wirkungsspiegels erforderlich war. Bei oraler Applikation von DH war nur die doppelte Dosis notwendig, also im Vergleich zeigte sich eine zweifach bessere Resorption als nach i.m. Anwendung.

Diese experimentelle Erfahrung hat sich klinisch bei der Statusbehandlung von Erwachsenen bestätigt. Jüngere Kinder zeigten auch nach i.m. Injektion von DH mehrfach einen therapeutischen Effekt, was möglicherweise mit besseren Resorptionsbedingungen im Kindesalter zusammenhängt. An dem hier beobachteten großen Kollektiv bestätigte sich, daß der Erfolg einer Statusbehandlung entscheidend von einer zielbewußten und konsequenter Durchführung einer adäquaten Behandlung abhängt. Eine Verzettelung und Polypragmasie gefährden das Leben der Patienten und verringern die Chance einer folgenlosen Restitution. Die Warnung von Lennox, daß Barbiturate in höherer Dosierung wegen ihres hypnotisch-sedativen und kumulierenden Effektes unberechenbar seien, bestätigte sich. Demgegenüber war in einzelnen Fällen die Weckwirkung des DH besonders eindrucksvoll.

Der von Janz erfaßte Personenkreis ist in bezug auf die Ätiologie von Anfallsleiden und Status im Vergleich zu unserem Material verschieden. Bei der Hälfte der Fälle von Janz handelt es sich um Tumoren und Traumen des Gehirns. Im Vergleich dazu behandelten wir nur 2 Patienten mit einem Tumor cerebri und nur 2 Kranke, die infolge eines sicheren Schädelhirntraumas einen Status erlitten. Janz postuliert als wirksame Faktoren, die einen S.E. bedingen, 1. die Schädigung der subcorticalen frontalen weißen Marklager, 2. das perifokale oder diffuse Hirnödem. Diese Faktoren als Voraussetzung zum Auftreten eines Status sind bei unseren Statusfällen nicht eindeutig zu bestätigen. Wir verweisen auch

auf unsere autoptisch-verifizierten Fälle (vgl. S. 263). Unter Berücksichtigung der elektrophysiologischen Forschung (u. a. Jasper; Hess; Sorel; Caspers) ist zu fragen, ob der Ausgangspunkt des explosiven Vorgangs eines S.E. nicht in den Retikulärstrukturen des Hirnstammes zu suchen ist, also auf einem ungeklärten Versagen der Reglerkreisfunktion des cortico-reticulo-corticalen Aktionssystems beruht. Auch die krampfhemmende Fähigkeit des DH spricht hierfür, da dessen Wirkung — wie dies experimentell erwiesen wurde — auf eine Aktivitäts erhöhung des di- und mesencephalen Retikulärsystems zurückzuführen ist, die synaptisch auf die neuronalen Netze des Cortex übertragen wird (Caspers).

Für die optimale Behandlung eines S.E. mit DH ergab sich, daß die i.v. Verabfolgung von 500 mg DH — bzw. 250 mg i.v. bei einem immin enten S.E. oder bei Kindern —, zusätzlich einer gleich hohen i.m. Dosis notwendig ist. Bei nicht ausreichendem Behandlungserfolg muß nach 1—2 Std oder früher nochmals DH in einer Höhe von 500 mg i.v. appliziert werden. Wenn sich danach kein deutlicher Behandlungserfolg abzeichnet, ist eine Therapie mit Paraldehyd oder Valium erforderlich. Wie Lennox schon feststellte, erwies sich auch uns Paraldehyd als therapeutisches Adjuvans, und zwar i.m. appliziert bis zu einer Höhe von 10,0—20,0 g, von vorzüglichem Wert, besonders auch bei postparoxysmal auftretenden Unruhezuständen. Ein gleich günstiger Effekt war bei Kleinkindern mit Chlorhydrat-Klysmen zu erreichen.

Durch weiterführende Beobachtungen wäre in den nächsten Jahren zu vergleichen, unter welchen Bedingungen die DH-Behandlung des S.E. im Vergleich zur Applikation von Valium, ihre vorzugsweise Berechtigung hat.

Literatur

- Bamberger, Ph., u. A. Matthes: Eine neue Therapiemöglichkeit des Status epilepticus im Kindesalter mit Valium i.v. Z. Kinderheilk. **95**, 155—163 (1966).
Buchthal, F., and O. Svensmark: Aspects of the pharmacology of Phenyltoin (Dilantin) and Phenobarbital relevant to their dosage in the treatment of epilepsy. Epilepsia **1**, 373—384 (1959/60).
Carter, C. H.: Use of parenteral diphenylhydantoin (Dilantin) sodium in control of status epilepticus. Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) **79**, 136—137 (1958).
Caspers, H.: Grundlagen zur Methode fortlaufender Krampferregbarkeitsmessungen an der Hirnrinde. Z. ges. exp. Med. **128**, 288—313 (1957).
— Die Beeinflussung der corticalen Krampferregbarkeit durch das aufsteigende Reticulärsystem des Hirnstamms. Z. ges. exp. Med. **129**, 128—144 (1957).
—, u. H. Wehmeyer: Die Wirkung von Diphenylhydantoin auf die Krampferregbarkeit der Hirnrinde. Z. ges. exp. Med. **129**, 77—86 (1957).
Dreyer, R.: Die Behandlung der Epilepsien. In: Psychiatrie der Gegenwart, Bd. II, S. 778—868. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.

- Dreyer, R.: Der große Krampfanfall, Status epilepticus, Jackson-Epilepsie. Aus: Epilepsie und ihre Randgebiete in Klinik und Praxis, S. 11—32. München: J. F. Lehmann 1964.
- Zur Frage des Status epilepticus mit psychomotorischen Anfällen. Nervenarzt 36, 221—223 (1965).
- Hunter, R. A.: Status epilepticus. History, incidence and problems. Epilepsia 1, 162—188 (1959/60).
- Janz, D.: Status epilepticus und Stirnhirn. Dtsch. Z. Nervenheilk. 180, 562—594 (1960).
- Conditions and causes of status epilepticus. Epilepsia 2, 170—177 (1961).
- , u. G. Kautz: Ätiologie und Therapie des Status epilepticus. Dtsch. med. Wschr. 45, 2189—2194 (1963).
- Lennox, W. G.: Epilepsy and related disorders. Boston-Toronto: Little Brown and Comp. 1960.
- Merritt, H. H., and T. J. Putnam: Sodium diphenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders. J. Amer. med. Ass. 111, 1068 (1938).
- Olesen, V., and M. Dam: Intramuscular administration of Phenytoin. Neurology (Minneapolis) 16, 288—292 (1965).
- Pilz, C.: Die Behandlung des Status epilepticus durch parenterale Anwendung von Diphenylhydantoin unter Berücksichtigung der Ätiologie des Status sowie des Anfallsleidens. Inaugural-Diss., Universität Münster 1968.
- Scholz, W.: The contribution of patho-anatomical research to the problem of epilepsy. Epilepsia 1, 36—55 (1959).
- Schorsch, G.: Epilepsie. In: Psychiatrie der Gegenwart. Bd. II: Klin. Psych. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.
- Schwab, R. S., and J. T. Murphy: Recent experiences with parenteral dilantin. Epilepsia 1, 227—231 (1959/60).
- Selbach, H.: Zur Pathogenese des epileptischen Anfalls. Fortschr. Neurol. Psychiat. 7, 367—401 (1950).
- Stensrud, P. A., and H. Palmer: Serum Phenytoin determination in epileptics. Epilepsia 5, 364—370 (1964).
- Veith, G.: Der perinatale Hirnschaden im Rahmen der Neugeborenenpathologie. 4. Internat. Kongreß für Neuropathologie 1961, Vol. III, S. 6—14, Thema 4. Stuttgart: G. Thieme 1962.
- Wie häufig ist die genuine Epilepsie? Nervenarzt 5, 207—210 (1964).

Dr. Christa Pilz
Klinik für
Anfallskrankheiten MARA
4813 Bethel über Bielefeld

Dr. R. Dreyer
Leitender Arzt der Klinik
für Anfallskrankheiten MARA
4813 Bethel über Bielefeld