

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

tilfælde viser EKG, holtermonitorering og ekkokardiografi oftest normale forhold. Her kan test af det autonome nervesystem, specielt vippelejetest være til stor hjælp. Det europæiske kardiologiske selskab har udarbejdet kliniske retningslinjer til udredning af synkoper [1].

Konklusion

Udenlandske studier har vist, at når læger med epileptologisk ekspertise reevaluerer diagnosen hos patienter, der er i behandling for epilepsi, findes en stor del at være fejldiagnotiserede.

Her i landet er der let adgang til pædiatere og neurologer med særlig interesse for og viden om epilepsi. For at undgå fejldiagnotik anbefales det derfor, at epilepsidiagnosen og behandlingsindikationen stilles af læger med epileptologisk ekspertise.

Ved tvivl om diagnosen anbefales en afventende holdning og supplerende udredning til anfaldene er veldokumenterede, frem for at iværksætte tentativ antiepileptisk behandling.

Korrespondance: *Jesper Erdal*, Neurologisk Klinik, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø. E-mail: erdal@rh.dk

Antaget: 11. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel hviler på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

Litteratur

1. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001;22:1256-306.
2. Scheepers B, Clough P, Pickles C. The misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure* 1998;7:403-6.
3. Management of treatment-resistant epilepsy. *Evid Rep Technol Assess* 2003;153-8.
4. Dr A.G.H.Cole, British Paediatric Neurology Association: Review of the management of patients with epilepsy by dr. A. Holton between 1990 and May 2001. 2003. ([http://www.uhl-tr.nhs.uk/Epilepsy review/News release/sept.,2004](http://www.uhl-tr.nhs.uk/Epilepsy%20review/News%20release/sept.,2004))
5. Alboni P, Brignole M, Menozzi C et al. Diagnostic value of history in patients with syncope with or without heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1921-8.
6. Lempert T, Bauer M, Schmidt D. Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia. *Ann Neurol* 1994;36:233-7.
7. Sheldon R, Rose S, Ritchie D et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:142-8.
8. Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behavior* 2003;4:205-16.
9. Binnie CD, Stefan H. Modern electroencephalography: its role in epilepsy management. *Clin Neurophys* 1999;110:1671-97.
10. King MA, Newton MR, Jackson GD et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352:1007-11.

Status epilepticus

Lægelig direktør Christian Pilebæk Hansen & overlæge Jørgen Alving

Epilepsihospitalet i Dianalund, Kolonien Filadelfia

De fleste epileptiske anfald varer mindre end to minutter. Denne tidsmæssige selvbegrænsning ved epileptiske anfald er blevet tilskrevet hæmmende mekanismer i hjernen, hvilket er meget ufuldstændigt forstået. Til tider svigter de anfaldshæmmende mekanismer, hvorved de epileptiske anfald varer væsentligt længere end to minutter, eller epileptiske anfald optræder, uden at normal neurologisk funktion, navnlig bevidsthed, generhverves mellem anfaldene. Betegnelsen for disse tilstande er status epilepticus (SE). Den dominerende definition af SE er kontinuerlig epileptisk anfaldsaktivitet, som varer i 30 minutter eller længere, eller gentagne epileptiske anfald uden generhvervelse af normal/habituel neurologisk funktion mellem anfaldene [1].

Tidsgrænsen på 30 minutter skyldes, at der herefter er risiko for varige men af generaliseret konvulsiv SE [2]. I praksis bør akut anfaldsbehandling generelt påbegyndes, hvis det epileptiske anfald ikke er ophørt efter 3-5 minutter. Det har der-

for været foreslået at sænke den definatoriske grænse [3], men tidsgrænsen på 30 minutter er forblevet dominerende i videnskabelig litteratur om SE [1, 2].

I denne statusartikel omtales de hyppigst forekommende former for SE, nemlig generaliseret tonisk-klonisk (konvulsiv) SE, simpel og kompleks partiel SE og absencestatus.

Incidens og ætiologi

Incidensen af SE er ca. 50 pr. 100.000 pr. år [4], hvorfor der i Danmark antagelig forekommer ca. 2.500 tilfælde af SE pr. år. Incidensen er højest i spædbarnsalderen og hos gamle og væsentligt lavere derimellem. Formentlig har ca. to tredjedele af patienter med SE fokal debut af tilstanden [4], og sekundær generalisering forekommer hyppigt.

Blandt patienter med SE har 30-50% epilepsi i forvejen. SE er i ca. halvdelen af tilfældene en følge af akutte tilstande som apopleksi, hypoksisk hjerneskade, systemisk infektion, infektion i centralnervesystemet, metabolisk forstyrrelse, hovedtraume og forgiftning. SE kan også være en følge af tidligere erhvervet strukturel hjerneskade. Hos personer med epilepsi kan SE udløses af nedsat indtagelse af den antiepileptiske medicin, interkurrent lidelse og visse andre provokerende faktorer.

Generaliseret tonisk-klonisk SE

Generaliseret tonisk-klonisk SE (generaliseret konvulsiv SE), den hyppigste form for SE, er tonisk-kloniske krampeanfald af mere end 30 minutters varighed eller gentagne krampeanfald uden generhvervelse af bevidstheden mellem anfaldene. Ved denne tilstand er den cerebrale metabolisme væsentligt forøget, og i de første ca. 30 minutter dominerer kompenserende mekanismer, som aktiverer det autonome nervesystem, øger blodtrykket, hjertets minutvolumen, blodglukosekoncentrationen og laktatkoncentrationen, hvorved hjernens øgede behov (metabolisme) kan imødekommes ved øgning af den cerebrale blodgennemstrømning, øget ekstraktion af oxygen og højere koncentration af glukose og laktat [2]. Efter 30-60 minutters generaliseret konvulsiv SE begynder dekompositionen at dominere, idet blodtrykket og hjerteminutvolumenet falder, der indtræder hypoksi, temperaturforhøjelse, fald i blodglukose- og laktatkoncentrationen, elektrolytforstyrrelser samt metabolisk og respiratorisk acidose. Hjernens autoregulation svigter, og da blodtrykket samtidig falder, falder hjernens blodgennemstrømning. Der kan opstå hjerneødem. Risikoen for død og varige meniltager væsentligt efter 30 minutters kontinuerlig anfaldsaktivitet, og det er derfor afgørende, at behandlingen indsættes tidligst muligt [2]. Generaliseret konvulsiv SE er almindeligvis let at diagnosticere, men pseudostatus epilepticus, som har et psykopatologisk grundlag, bør overvejes i behandlingsrefraktære og bizarre tilfælde.

Simpel partiel SE

Simpel partiel SE er en samling af tilstande med SE, hvor bevidstheden er bevaret. Simpelt partiel SE kan vise sig ved motoriske, sensoriske og autonome symptomer samt påvirkning af sproget. En særlig form for simpelt partiel SE er epilepsia partialis continua, som er en motorisk SE med kloniske trækninger i en muskel eller en muskelgruppe af timers, dages eller ugers varighed.

Kompleks partiel SE

Kompleks partiel SE er en tilstand af SE med fokalt udgangspunkt og bevidsthedspåvirkning, oftest plumring [1, 2]. Herudover kan der ved kompleks partiel SE være motoriske, sensoriske og autonome symptomer samt påvirkning af sproget. Tilstanden kan vare minutter, timer eller dage, og den hører til de hyppigst forekommende former for SE. Diagnosen er ofte vanskelig at stille, fordi en række andre mulige årsager til bevidsthedsplumring må overvejes. Disse differentialdiagnoser omfatter absencestatus og andre anfaldsrelaterede tilstande som postiktal konfusion og bevidsthedsændring ved forekomsten i elektroencefalogram (EEG) af periodiske lateraliserede epileptiforme komplekser (PLEDS), om end visse forfattere opfatter PLEDS som et iktalt fænomen. Desuden kan bevidsthedspåvirkningen skyldes toksisk eller metabolisk encefalopati, hovedtraume eller vaskulær lidelse. Endelig kan forskellige psykiatriske forstyrrelser forveksles med epilepti-

ske anfald med bevidsthedspåvirkning. Mistanke om kompleks partiel SE indicerer akut EEG, men uden for normal dagarbejdstid stilles diagnosen ofte ex juvantibus (ved virkningen af akut antiepileptisk medicinering). I **Figur 1** vises EEG fra en patient i kompleks partiel SE hhv. før (**A**) og efter (**B**) behandling med diazepam givet intravenøst.

Absencestatus

Absencestatus inddeles i typisk absencestatus og atypisk absencestatus [1, 2]. Typisk absencestatus forekommer kun hos personer med primært generaliseret epilepsi. Tilstanden karakteriseres ved svækkelse af bevidsthedsniveauet, som kan have meget forskelligt omfang. Patienten er ofte udtryksløs som i en trancelignende tilstand. Herudover kan der være diskrete motoriske fænomener, navnlig myoklonier i ansigtet. EEG viser generaliserede *spike-wave*-paroxysmer. Atypisk absencestatus, som ses ved tilstande med diffus cerebral affektion, omtales ikke yderligere her.

Mortalitet og langtidspåvirkning af SE

SE er en alvorlig tilstand. I en populationsbaseret undersøgelse i Richmond, Virginia fandt man en mortalitet på 22%, 3% for børn og 26% for voksne [4]. Dødeligheden er afhængig af den tilgrundliggende lidelse og varigheden af SE. For flertallet af personer, der overlever SE, er der risiko for kognitive defekter, udvikling af epilepsi eller forværring af bestående epilepsi. Risikoen for senere SE øges også. Herudover er en tilstand med halvsidige kramper og permanent hemiparese beskrevet som en følge af SE. Endelig menes udviklingen af mesial temporal sklerose at blive befordret af SE [1].

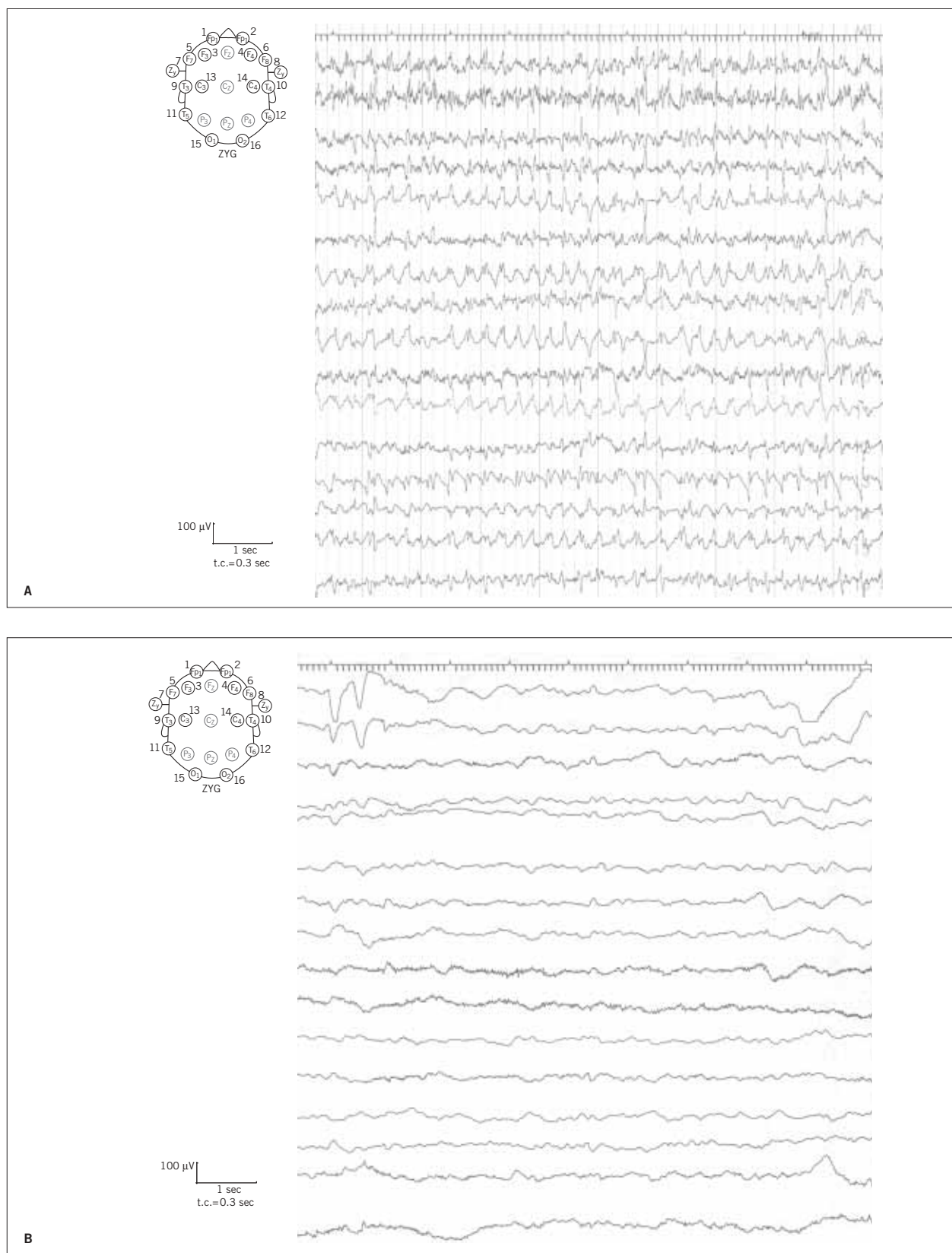
Behandling af generaliseret tonisk-klonisk SE

Generaliseret konvulsiv SE er en akut livstruende tilstand, hvor undersøgelse og behandling af vitale funktioner skal finde sted parallelt med den specifikke antiepileptiske behandling. Hjerter, kredsløb og respiration skal vurderes straks, patienten skal forsynes med 100% oxygen via et næsekateeter, og der skal anlægges intravenøs adgang. Akut undersøgelse af blodprøver omfatter bestemmelse af blodglukosekoncentrationen, elektrolytter, levertal, hæmatologi, forgiftning, arteriepunktur og antiepileptika. Der skal fortløbende foretages bedømmelse af neurologisk status, puls, blodtryk, temperatur, EKG og oksymetri. Ved hypoglykæmi gives 50 ml 50% glukose intravenøst. Ved kendt alkoholisme og til ukendte voksne patienter gives 400 mg thiamin intravenøst. I de følgende minutter tager den generelle medicinske behandling sigte på at behandle respirationsinsufficiens, metaboliske forstyrrelser (acidose), hypotension, hjerterytmeforstyrrelser, hypoglykæmi, rhabdomyolyse samt nyre- og leverpåvirkning.

I løbet af den første time af behandlingen skal årsagen til status epilepticus søges fastslået, og dertil kan akut computertomografi af cerebrum og lumbalpunktur være indiceret.

Den specifikke antiepileptiske behandling ved generalise-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL



Figur 1. A. Elektroencefalogram (EEG) ved kompleks partiel status epilepticus hos en 31-årig mand med svær temporallapsepilepsi (bilaterale foci). Der ses dels uregelmæssig lavfrekvent aktivitet tilblandet spikes diffust, dels selektivt ret rytmisk ca. 3 Hz aktivitet iblandt spikes og polyspikes i venstre temporalregion (kanal 7, 9 og 11). **B.** EEG fra samme patient ca. 15 minutter efter intravenøs injektion af 10 mg diazepam. Der ses nu mønstre som ved døds/let søvn, og det paroxysmale islet er forsvundet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Behandling af voksne med generaliseret tonisk-klonisk status epilepticus (for detaljer henvises til teksten).

Behandlingsiltag	Tid
Kontrol af vitale funktioner, 100% oxygen, intravenøs adgang	0-10 minutter
Diazepam eller clonazepam givet intravenøst, evt. gentaget Akutte blodprøver og elektrokardiogram Glukose givet intravenøst ved hypoglykæmi og thiamin givet intravenøst ved alkoholisme	
Intensiv behandling	10-30 minutter
Fosfentyoin givet intravenøst, fentyoin givet intravenøst eller valproat givet intravenøst	
Phenobarbital givet intravenøst	30-60 minutter
Evt. computertomografi af cerebrum, lumbalpunktur og elektroencefalogram	
Generel anæstesi	Efter 60 minutter

ret konvulsiv SE skal afbryde den epileptiske anfaldsaktivitet hurtigt og effektivt. Der findes et stort klinisk erfaringsgrundlag vedr. behandlingen af denne tilstand, men der er kun få randomiserede undersøgelser, som tjener til anbefaling af bestemte behandlingsregimener eller præparater. Der er flere mulige antiepiletika at vælge mellem ved behandlingen af generaliseret konvulsiv SE. Tidsfaktoren er imidlertid afgørende, idet prognosen forværres med varigheden af SE. Det er derfor nødvendigt, at man på neurologiske og pædiatriske afdelinger har instrukser for behandling af denne tilstand. I **Tabel 1** skitseres nogle behandlingsmuligheder, som forfatterne kan anbefale.

Der er international enighed om, at førstevalgspræparat i behandlingen af SE er et benzodiazepin [1, 2]. Muligvis er lorazepam det bedste stof i denne sammenhæng [5], men i et nyligt publiceret *Cochrane-review* fandt man ikke evidens for at foretrække lorazepam for diazepam hos børn med generaliseret tonisk-klonisk SE [6]. Lorazepam findes ikke til intravenøs brug i Danmark, hvor førstevalgspræparater er diazepam og clonazepam. Ofte kan SE brydes med en enkelt eller to intravenøse injektioner af benzodiazepin, men hvis dette ikke lykkes med en relevant dosering inden for ca. 10 minutter fra behandlingens begyndelse, bør man gå videre til næste trin i behandlingen. Kontinuerlig infusion af diazepam (Stesolid-drop) kan ikke anbefales, fordi akkumulation af stoffet medfører respirationsdepression og bevidsthedsvækkelse [2].

Andet trin af behandlingen bør finde sted på en intensiv afdeling, fordi SE og de anvendte antiepileptika påvirker de vitale funktioner. I dette trin er der i dag fire relevante antiepileptika til intravenøs brug, nemlig fosfentyoin, fentyoin, valproat og phenobarbital. Der findes ikke randomiserede undersøgelser, hvori der gives en afgørende vejledning i valget mellem disse præparater. Fentyoin har været det foretrukne præparat i bl.a. Danmark. Stoffet har været anvendt i mange år og er meget effektivt. Risikoen for bevidsthedspåvirkning ved brug af fentyoin er beskeden, men der er især hos ældre en risiko for blodtryksfald og hjertearytmier. Fentyoin skal injiceres over ca. 20 minutter, da stoffet er meget lokalirriterende og kan give venenekrose. Fosfentyoin er et såkaldt prodrug til fentyoin og medfører ikke samme risiko for loka-

lirritation, hvorfor stoffet kan injiceres hurtigere. Herefter omdannes fosfentyoin med en halveringstid på ca. 15 minutter til fentyoin, og den antiepileptiske virkning og risiko for bivirkninger er herefter som ved injektion af fentyoin. Ulempen ved fosfentyoin er, at det er langt dyrere end fentyoin.

Valproat givet intravenøst har vist sig at være virkningsfuldt og veltålt ved generaliseret tonisk-klonisk SE [7, 8]. Valproat medfører ikke samme risiko for bevidsthedspåvirkning og respirationsdepression som benzodiazepiner og barbiturater og ikke samme risiko for blodtryksfald og hjertearytmier som fentyoin og fosfentyoin. Der findes imidlertid ingen direkte sammenligning af valproat med andre antiepileptika ved generaliseret konvulsiv SE, og erfaringerne med valproat til intravenøs brug er fortsat begrænsede. Det er en fordel ved valproat, at patienterne efter behandling af SE kan fortsætte i peroral behandling. Tilsvarende mulighed foreligger med fentyoin, men pga. interaktioner og langtidsbivirkninger trappes patienterne ofte ud af fentyoin i dagene efter behandling af SE.

Phenobarbital anvendes visse steder fortsat umiddelbart efter benzodiazepin i behandlingen af SE [2], men i Danmark er tendensen, at man reserverer dette stof til personer, hos hvem tilstanden ikke kan behandles med benzodiazepin og fentyoin/fosfentyoin, og det er også forfatterens anbefaling (Tabel 1). Phenobarbital er som fentyoin meget effektivt til behandling af generaliseret konvulsiv SE, men det medfører bevidsthedspåvirkning, respirationsdepression og blodtryksfald.

Sidste trin i behandlingen af generaliseret konvulsiv SE er generel anæstesi, typisk med pentobarbital eller propofol. Tiden er en afgørende prognostisk faktor ved behandling af generaliseret konvulsiv SE, hvorfor der i behandlingsrefraktære tilfælde nødvendigvis bør gå væsentligt mere end en time, før patienten bringes i generel anæstesi. Anæstesen kan være af f.eks. et døgn varighed, hvorefter patienten bringes ud af anæstesen under klinisk og elektroencefalografisk kontrol.

Behandling af øvrige former for SE

Simpel partiel SE, herunder epilepsia partialis continua, er vanskelig at behandle, og et realistisk mål er forebyggelse af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Status epilepticus (SE) er kontinuerlig epileptisk anfaldsaktivitet, som varer i 30 minutter eller længere eller gentagne epileptiske anfald uden generhvervelse af normal/habituel neurologisk funktion mellem anfaldene.

De hyppigst forekommende former for SE er generaliseret tonisk-klonisk SE, simpel og kompleks partiel SE og absencestatus.

Generaliseret tonisk klonisk SE er en akut, alvorlig tilstand, som kræver akut behandling af de vitale funktioner og specifik antiepileptisk behandling efter instrukser.

Der er behov for basal udforskning af patofysiologien ved SE og videnskabelige sammenligninger af forskellige behandlingsregimener.

sekundær generalisering. Prognosen ved kompleks partiel SE afhænger af ætiologien, og generelt anvendes samme fremgangsmåde som ved generaliseret konvulsiv SE, men i sygehusregi bør behandlingen om muligt påbegyndes under EEG-optagelse, da diagnosen er vanskelig at stille, og da behandlingseffekten således kan dokumenteres både klinisk og elektroencefalografisk. Ved absencestatus er der næppe risiko for permanente skader som ved generaliseret konvulsiv SE, og derfor bør mistanke om tilstanden medføre akut EEG, hvorunder man kan monitorere effekten af behandling med benzodiazepin givet intravenøst. Ved behov for yderligere akut behandling er næste trin valproat givet intravenøst, hvorimod fenytoin og fosfenytoin er uegnede i denne sammenhæng.

Perspektiv

Det er fortsat en gåde, hvorfor de fleste epileptiske anfald varer mindre end to minutter, og uafklaret, hvad der svigter, når

SE udvikles. I nyere forskning understreges det, at SE er en dynamisk tilstand, hvor eksempelvis følsomheden af GABA_A-receptorer ændres i forløbet [9]. Der er behov for forskning, som belyser disse fundamentale epileptologiske spørgsmål. Da SE er en akut tilstand, der oftest medfører bevidstløshed, mangler vi studier, hvori forskellige behandlingsregimer bliver sammenlignet efter randomisering af patienterne. Navnlig er der nu behov for en undersøgelse, hvori man sammenligner virkningen af intravenøst givet valproat med intravenøst givet fosfenytoin ved generaliseret konvulsiv SE.

Korrespondance: *Christian Pilebæk Hansen*, Epilepsihospitalet i Dianalund, Kolonivej 1, DK-4293 Dianalund. E-mail: kfchhn@vestamt.dk

Antaget: 3. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

- Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
- Shorvon S. *Handbook of epilepsy treatment*. Oxford: Blackwell Science Ltd, 2000.
- Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-2.
- 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.
- Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS et al, eds. *Antiepileptic drugs. Fifth edition*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- Appleton R, Martland T, Phillips B. *Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children (Cochrane Review)*. I: The Cochrane Library. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. Issue 2, 2004.
- Uberall MA, Laufer H, Wenzel D. Parenteral interval treatment with sodium valproate injection solution in children and adolescents with cerebral seizures. *Nervenheilkunde* 1998;17:278-82.
- Yu K-T, Mills S, Thomson N et al. Safety and efficacy of intravenous valproate in pediatric status epilepticus and acute repetitive seizures. *Epilepsia* 2003;44:724-6.
- Lowenstein DH. Treatment options for status epilepticus. *Pharmacology* 2003;3:6-11.

Psykosociale konsekvenser af epilepsi

Neuropsykolog Annelise Smed,
ledende psykolog Lene Sahlholdt &
socialrådgiver Per Olesen

H:S Rigshospitalet, Neurocentret, Epilepsiklinikken,
Epilepsihospitalet i Dianalund, Dianalund, og
Dansk Epilepsiforening, Odense

Mere end halvdelen af de mennesker, der på et tidspunkt i deres liv rammes af epilepsi, får anfaldene under kontrol og lever i reglen uden særlige epilepsirelaterede problemer. Hvis

anfaldene derimod ikke kommer under kontrol, kan det få omfattende psykosociale følger. Hvor omfattende afhænger af den viden, den enkelte får om sin sygdom, relevante støtteforanstaltninger og de mestingsstrategier, han har til sin rådighed. Hver fase i livet har sine vigtige udviklingsopgaver, som anfaldene på afgørende vis kan forstyrre. Der er derfor stor forskel på problemernes art og sværhedsgrad; men fælles for alle er, at anfaldskontrol og minimale bivirkninger af behandlingen er centrale for mulighederne for fuld mental og social udvikling og evne til at tage del i tilværelsen på lige fod med andre.