

Differenzialdiagnostik in der Epileptologie

Die Differenzialdiagnose der Epilepsie umfasst anfallsartig, paroxysmal und stereotyp auftretende Störungen. Neben Bewusstseinsstörungen kann prinzipiell jedes fokale-neurologische Symptom im Fokus einer Epilepsieabklärung stehen.

Bei Patienten mit einer bereits diagnostizierten Epilepsie können neue und klassifikatorisch unklare Anfallssemiologien zur erneuten epileptologischen Abklärung führen. Dieser Beitrag beleuchtet die Differenzialdiagnosen der Epilepsie, wobei den dissoziativen Anfällen wegen ihrer Häufigkeit an einem epileptologischen Zentrum besondere Beachtung geschenkt wird.



Ewa Siekierka



Ian Mothersill



Matthias Schmutz

von Ewa Siekierka, Ian Mothersill¹,
Matthias Schmutz¹

Falschpositive Epilepsiediagnosen und Epilepsie-Imitatoren

In einer kürzlich erschienenen Metaanalyse, welche 27 Studien berücksichtigte, lag die Häufigkeit falsch-positiver Epilepsiediagnosen bei 2 bis 71 Prozent (1). Die korrekte Diagnose anfallsartig auftretender Störungen und gegebenenfalls deren Abgrenzung gegenüber einer Epilepsie ist aber aufgrund der sich daraus ableitenden gesundheitlichen und sozialen Konsequenzen für jeden Patienten relevant, weil:

- bei der fälschlichen Annahme einer Epilepsie die zugrunde liegende Störung der Attacken unbehandelt bleibt
- potenzielle Nebenwirkungen einer eingeleiteten antiepileptischen Therapie auftreten können
- schliesslich zum Teil markante Einschränkungen für das Berufs- und Privatleben entstehen können.

Alle Implikationen führen darüber hinaus zu erheblichen sozioökonomischen Belastungen des Einzelnen und der Gesellschaft.

Aufgrund des nicht selten nur sporadischen Auftretens der Attacken ist die Diagnosesicherung schwierig. Die Eigen- und Fremdanamnese, im besten Fall gestützt durch Videoaufzeichnungen während der Attacken, ermöglichen es einer Fachperson, eine Hypothese bezüglich der Zuordnung der Störungen zu formulieren und weiterführende Abklärungen zu priorisieren.

Die Internationale Liga gegen Epilepsie führt eine Übersicht der sogenannten Epilepsie-Imitatoren auf (<https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>).

¹ Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Klinik Lengg

Aus unserer Sicht werden die von der Liga geführten fünf Hauptgruppen nachfolgend ergänzt mit:

- Synkopen und anoxischen Anfällen
- verhaltens-, psychologischen und psychiatrischen Störungen
- schlafassoziierten Erkrankungen
- paroxysmalen Bewegungsstörungen
- migräneassoziierten Erkrankungen
- transitorisch ischämischen Attacken, transienter globaler Amnesie
- Verwirrheitszuständen bei neurologischen und internistischen Erkrankungen
- diversen anderen Attacken.

Die mit Abstand häufigsten Differenzialdiagnosen an unserem Zentrum sind Synkopen und dissoziative Anfälle, die deshalb im Folgenden detaillierter aufgeführt und anhand von Fallbeispielen illustriert werden.

Synkopen

Am häufigsten werden Synkopen fälschlicherweise als epileptische Anfälle klassifiziert (1). Ihre Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung ist hoch, insbesondere im Alter zwischen 10 und 30 Jahren sowie nach dem 65. Lebensjahr. Sie resultieren aus einer passageren, globalen zerebralen Hypoxie, deren Ursachen vielfältig sein können. Oftmals sind Auslöser (langes Stehen in warmer Umgebung, Lagewechsel etc.) und Prodromi in Form von Nausea, Schwitzen, «Schwinden der Sinne», bilateralem Tinnitus und so weiter eruierbar. Dann kommt es zu einem atonischen Zusammensinken und oft auch zu Konvulsionen, die sich jedoch in Abgrenzung zu epileptischen Anfällen als arrhythmische Myoklonien mit asynchroner Verteilung am Körper manifestieren und nicht länger als 30 Sekunden andauern, wobei seltener auch tonische Anspannungen auftreten können. Ein Zungenbiss und Enuresis stellen per se kein Unterscheidungsmerkmal dar, lediglich die Lokalisation eines api-

Kasten 1:

Fall 1: Beispiel einer vasovagalen (neurokardiogenen) Synkope

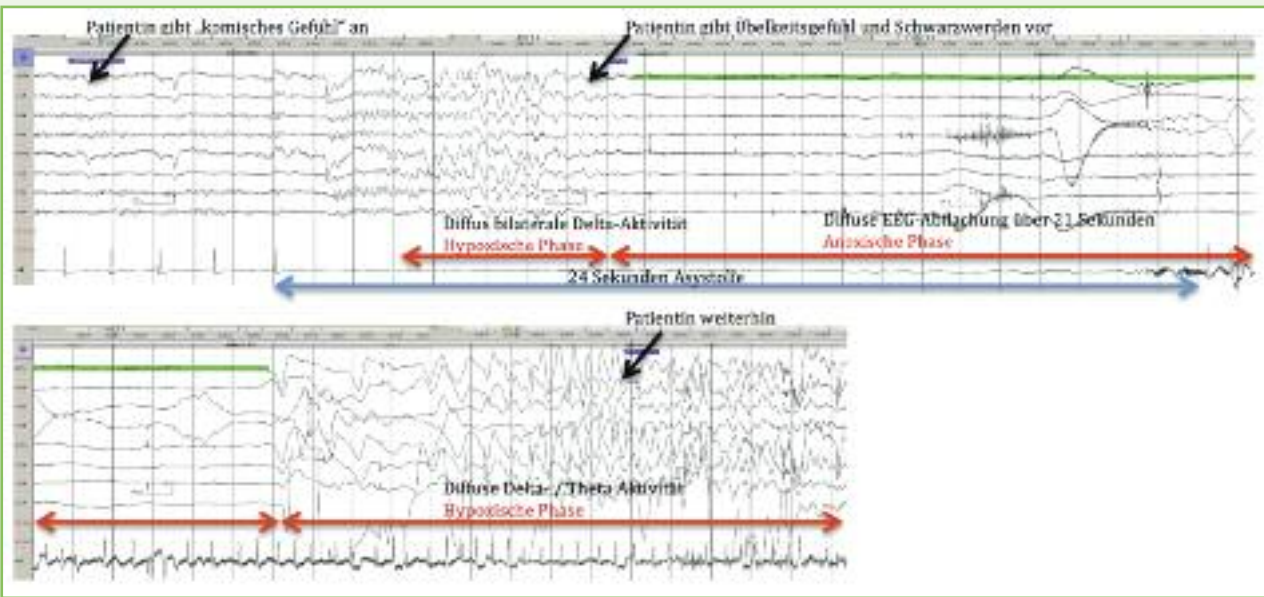


Abbildung 1: Während einer Blutentnahme im Stehen wurde ein patiententypisches Ereignis provoziert, das als neurokardiogene Synkope zu bewerten ist: Auftreten einer Bradykardie, Angabe eines «komischen» Gefühls und Übelkeit, hiernach Bewusstseinsverlust, Nach-vorne-Fallen des Kopfes, kurze tonische Anspannung, danach bilaterale Kloni. Im kritischen Elektrokardiogramm (EKG) Asystolie über 20 Sekunden und im Elektroenzephalogramm (EEG) massive Desynchronisation des Kurvenbildes als Ausdruck einer zerebralen Anoxie. Wir überwiesen die Patientin zur kardiologischen Evaluation einer Schrittmacherimplantation.

Bei einer 32-jährigen Patientin kam es seit 8 Jahren zu Anfallsereignissen mit Bewusstseinsverlust im Kontext starker abdomineller Schmerzen während der Menstruation und bei ulzeröser Ileitis terminalis, die vor einem Jahr diagnostiziert wurde. Den Bewusstseinsverlusten gingen stets vegetative Prodromi (Nausea mit Vomitus) voraus. Fremdanamnestisch wurden Tachypnoe, iktale Mydriasis, Blickdeviation, Tonisierung des Körpers mit Verkrampfung beider Hände (Dauer zirka 30 Sekunden) beobachtet. Es traten weder Zungenbiss noch Secessus auf. Einmalig kam es zu einem Lippenbiss und zur Verletzung des Kiefers. Postiktal war die Patientin sofort reorientiert, jedoch erschöpft und klagte über Muskelkater und Kopfschmerzen bis zu 30 Minuten danach. Der klinisch-neurologische Befund war regelrecht, das Ruhe-EKG normal. Im mobilen Langzeit-EEG über 72 Stunden wurden keine epileptischen Veränderungen registriert.

kalen versus lateralen Zungenbisses spricht eher für eine Synkope oder einen dissoziativen Anfall. Die Augen sind meist geöffnet, und es können solitäre Automatismen (Kaubewegungen, Lippenlecken etc.) beobachtet werden. Auf pathophysiologischer Ebene werden Reflexsynkopen, Synkopen bei orthostatischer Hypotension und kardiale Synkopen unterschieden (2). Fall 1 (Kasten 1) veranschaulicht das Beispiel einer vasovagalen (neurokardiogenen) Synkope.

Dissoziative Anfälle

Dissoziative Anfälle reihen sich gleich hinter den Synkopen in der Liste falschpositiver Epilepsiediagnosen ein. Bei 5 bis 10 Prozent aller ambulanten Epilepsiepatienten und bei 20 bis 40 Prozent aller in einer Abteilung für Video-/EEG-Intensivmonitoring abgeklärten Patienten liegen tatsächlich dissoziative und nicht wie angenommen epileptische Anfälle vor (3) (Kasten 2 und 3). Dissoziative Anfälle sind gemäß klinischer Konvention definiert als paroxysmal auftretende und vorübergehende Störungen in den Bereichen Bewusstsein, Motorik und/oder Wahrnehmung, die von der Ausdrucksgestalt her epileptischen Anfällen oft ähnlich sind, jedoch keine Assoziation zu epileptischer hirnelektrischer Akti-

vität aufweisen. Zirka 75 Prozent der Patienten mit dissoziativen Anfällen sind Frauen, bei zirka 10 Prozent liegt komorbid auch eine Epilepsie vor. Die häufigsten zugrunde liegenden psychischen Erkrankungen sind (Borderline-)Persönlichkeitsstörungen, Somatisierungsstörungen und posttraumatische Belastungsstörungen. Komorbid treten zudem häufig depressive und Angststörungen auf. Die Prävalenz von Traumata (insb. sexuelle Gewalterfahrungen) in der Vorgeschichte von Patienten mit dissoziativen Anfällen ist vergleichsweise hoch und liegt bei 32 bis 88 Prozent (1). Individuelle Elemente der Anfallssemiologie stellen kein zuverlässiges Unterscheidungsmerkmal zwischen epileptischen und dissoziativen Anfällen dar, und die vielfach publizierten entsprechenden Listen versagen oft im Einzelfall. Goldstandard für die Diagnosestellung ist die iktale Video-EEG-Ableitung, welche jedoch nicht überall verfügbar ist. Alternativ bietet die Kombination von Anfallsanamnese, Fremdbeobachtung, klinischer Beobachtung, interiktalen EEG-Befunden sowie – idealerweise – positiver psychiatrischer Einschlussdiagnostik in vielen Fällen eine hohe diagnostische Sicherheit (vgl. auch [4]). Die adäquate Mitteilung der Diagnose durch ein neurologisch-psychologisches Team erhöht die diagnosti-

Kasten 2:

Fall 2: Beispiel einer oft langwierigen Diagnosestellung bei dissoziativen Anfällen

Die 53-jährige Patientin leidet seit 13 Jahren an anfallsartigen Störungen. Vor 10 Jahren wurde die Diagnose einer Epilepsie unklarer Ätiologie mit komplex-fokalen Anfällen auf der Basis epilepsietypischer Potenziale temporal beidseits und eines (asymptomatischen) EEG-Anfallsmusters rechts-temporal über 10 Sekunden gestellt. In den EEG wurden seither keine epilepsietypischen Veränderungen mehr beschrieben, stattdessen Wicket-Spikes als Normvariante beidseits temporal. Vor 9 Jahren wurde zudem eine dissoziative Anfallssemiologie ohne Änderung der fortlaufenden EEG-Aktivität aufgezeichnet. Die Patientin litt an Anfällen trotz antiepileptischer Therapie. In einem dreitägigen Video-/EEG-Intensivmonitoring zeigten wir ein patientinentypisches Ereignis auf, das bisher für epileptisch gehalten wurde, jedoch ohne Veränderung der fortlaufenden EEG-Aktivität. Die früheren EEG-Ableitungen wurden nochmals evaluiert und die beschriebenen epilepsietypischen Potenziale als Wicket-Spikes oder BETS (Benign Epileptiform Transients of Sleep) klassifiziert. Die technische Dekomposition des EEG mit vorbeschriebenem Anfallsmuster liess keine Anfallsdynamik erkennen. Stattdessen zeigten sich Muskelartefakte in gleicher Frequenz wie Thetawellen, sodass es sich bei der vermeintlichen Rhythmik der hirnelektrischen Aktivität um ein Artefakt handelte. In der Zusammenschau der Befunde revidierten wir die frühere Diagnose einer Epilepsie und beurteilten die diversen Anfallsformen als dissoziative Anfälle. Nebenbei veranschaulicht der Fall die gelegentlich problematische Bewertung von Normvarianten und Artefakten.

Kasten 3:

Fall 3: Genetisch begründete EEG-Veränderungen bei einer Patientin mit dissoziativen Anfällen ohne Epilepsie

Bei der 18-jährigen Patientin manifestierte sich vor einem Jahr ein erstmaliger dissoziativer Anfall. Mütterlicherseits bestand eine positive Familienanamnese für Epilepsie (Onkel und Urgrossmutter). Die zerebrale Magnetresonanztomografie (MRI) zeigte keine potenziell epileptogene Läsion. Wegen interiktaler bilateraler irregulärer Spike-Wave-Aktivität wurde damals der Verdacht auf eine Epilepsie gestellt und eine antiepileptische Therapie begonnen. Anfälle traten jedoch weiterhin auf. Bei Eintritt in unsere Klinik und während einer NaCl-Provokation traten patientinentypische dissoziative Anfälle auf. Epileptische Ereignisse registrierten wir während der mehr als 270 Stunden dauernden Langzeit-EEG-Ableitungen nicht. Die antiepileptische Therapie wurde ausschleichend gestoppt, was zu einer signifikanten Zunahme der epilepsietypischen EEG-Veränderungen führte. In Zusammenschau gingen wir jedoch davon aus, dass die epilepsietypischen EEG-Veränderungen genetisch begründet waren und keine Epilepsie vorlag. Das Risiko des Auftretens epileptischer Anfälle ist bei epilepsietypischen Veränderungen und genetischer Belastung durch Geschwister in gewissen Konstellationen auf bis 30 Prozent erhöht, aber für die geschilderte Konstellation unbekannt.

sche Plausibilität aufseiten der Patienten (5) und ist im Sinne eines ersten Behandlungsschrittes prognostisch relevant. Für die nachfolgende (i.d.R. ambulante) Psychotherapie bieten sich kognitiv-behaviorale Interventionen zur Identifikation von anfallsauslösenden und -aufrechterhaltenden Faktoren an. Psychodynamisch-introspektiv orientierte Verfahren fokussieren auf die Behandlung assoziierter intrapsychischer oder interpersoneller Konflikte.

Inzidentelle epilepsietypische EEG-Veränderungen

Inzidentelle epilepsietypische EEG-Veränderungen finden sich bei der Abklärung erstmaliger anfallsartiger Störungen oder in Screeninguntersuchungen, zum Beispiel bei der Flugtauglichkeitsprüfung angehender Piloten, als Zufallsbefunde bei Polysomnografien, bei Untersuchungen von Schulkindern mit Aufmerksamkeitsstörungen, bei Verlaufsuntersuchungen neurologischer Patienten nach Schädel-Hirn-Trauma, in Abklärung einer Enzephalopathie oder Demenz sowie bei psychiatrischen Patienten, insbesondere wenn diese psychopharmakologisch behandelt sind. Stets stellt sich die Frage nach einer behandlungsbedürftigen Epilepsie. Zu unterscheiden ist, ob epilepsietypische EEG-Befunde spontan oder beispielsweise durch eine Fotostimulation provoziert werden. Insbesondere ist die Prävalenz der überwiegend autosomal dominant vererbten fotoparoxysmalen Reaktion mit 2 bis 8,9 Prozent zwar hoch, allerdings ist das Epilepsierisiko aufgrund der altersabhängigen Penetranz nach der ersten Lebensdekade niedrig (6). Auch spontane epilepsietypische Befunde sind bei gesunden Kindern und Erwachsenen relativ häufig (Prävalenz bei Kindern bis 5,6%, bei Erwachsenen bis 6,6%) (7). Sie nehmen in Patientenpopulationen deutlich zu, insbesondere bei Kindern mit neurokognitiven Störungen, bei Patienten mit Störungen aus dem Autismusspektrum, bei denen sich häufig komorbid eine Epilepsie zeigt, sowie auch bei Patienten, die mit Psychopharmaka behandelt sind (8) (siehe Fall 4 im Kasten 4).

Schlussfolgerung

In der Abklärung anfallsartiger Störungen sollte die Möglichkeit nicht epileptisch anfallsartiger Störungen – insbesondere Synkopen und dissoziativer Anfälle – stets sorgfältig erwogen werden. Die Fremdbeobachtung spielt dabei eine wichtige Rolle. Das gleichzeitige Video-EEG-Monitoring ist wichtig bei der Abgrenzung epileptischer versus nicht epileptischer Anfälle und beweisend für dissoziative Anfälle, die an einem epileptologischen Tertiärzentrum besonders häufig diagnostiziert werden. In der epileptologischen Differenzialdiagnostik spielt auch die Abklärung epilepsieverdächtiger und -typischer EEG-Veränderungen eine wichtige Rolle. ●

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Ewa Siekierka

Oberärztin Schweizerisches Epilepsie-Zentrum

Bleulerstrasse 60

8008 Zürich

E-Mail: ewa.siekierka@kliniklengg.ch

Referenzen:

1. Xu Y, Nguyen D, Mohamed A, Carcel C, Li Q, et al.: Frequency of a false positive diagnosis of epilepsy: A systematic review of observational studies. *Seizure* 2016; 41: 167–174.
2. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, et al.: Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009). *Eur Heart J* 2009; 30: 2631–2671.
3. Asadi-Pooya AA, Sperling MR: Epidemiology of psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2015; 46: 60–65.
4. LaFrance WC, Jr., Reuber M, Goldstein LH: Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2013; 54 Suppl 1: 53–67.
5. Schmutz M: (2016) Dissociation. In: Mula M, editor. *Neuropsychiatric Symptoms of Epilepsy*: Springer. pp. 141–161.
6. Verrotti A, Trotta D, Salladini C, di Corcia G, Chiarelli F: Photosensitivity and epilepsy. *J Child Neurol* 2004; 19: 571–578.
7. So EL: Interictal epileptiform discharges in persons without a history of seizures: what do they mean? *J Clin Neurophysiol* 2010; 27: 229–238.
8. Mothersill IW, Cenusu M, Bothman J, Kronauer H, Hilfiker P, Grunwald T: A reappraisal of the value of interictal EEG findings in diagnosing epilepsy plus a critical review of controversial «normal variants», utilising Long-Term Ambulatory EEG recordings [11]. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie* 2012; 163: 11–18.

Merkmale:

- Bei Patienten mit einer bereits diagnostizierten Epilepsie können neue und klassifikatorisch unklare Anfallssemiotiken zur erneuten epileptologischen Abklärung führen. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse fand eine Häufigkeit falschpositiver Epilepsiediagnosen in 27 Studien in 2 bis zu 71 Prozent.
- Das kombinierte Video-EEG-Monitoring erlaubt es, Ereignisse als epileptisch oder nicht epileptisch zu klassifizieren.
- Eine neue Semiotik epileptischer Anfälle führt mitunter zur Reklassifizierung des Epilepsiesyndroms, die mit einer Umstellung der bisherigen Therapie einhergehen kann.
- Handelt es sich um nicht epileptische Ereignisse oder Patienten mit erstmaliger Manifestation anfallsartiger Störungen, schliesst sich deren ätiologische Abklärung an.

Kasten 4:

Fall 4: Psychopharmakainduzierte EEG-Veränderungen bei einer Patientin mit dissoziativen Anfällen ohne Epilepsie

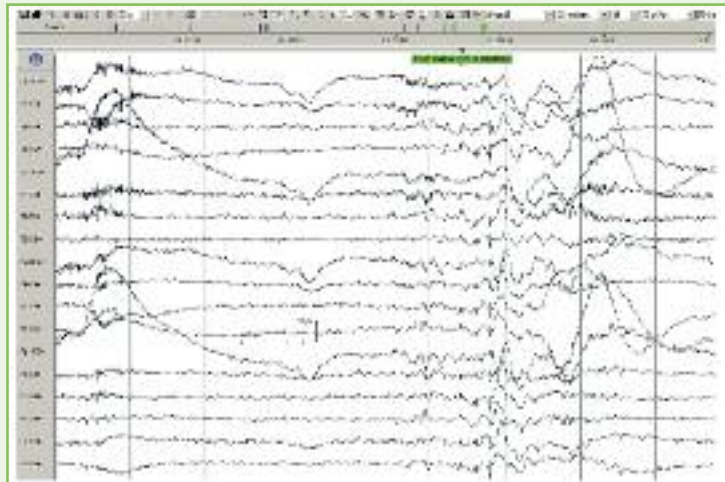


Abbildung 2: Im Langzeit-EEG fanden sich unter Leponex 300 mg neu neben niederamplitudigen Spikes beziehungsweise Spike-Wave-ähnlichen Komplexen biposterior im Sinne von sogenannten 6/s Spike-Waves vom Typ FOLD, insbesondere niederamplitudige Spikes mit eher anteriorem Maximum, welche psychopharmakainduziert sein können. Da sich bis anhin kein Anhaltspunkt für eine Epilepsie ergeben hatte, gingen wir von einem durch Clozapin provozierten erstmaligen generalisierten tonisch-klonischen Anfall (bzw. Status epilepticus) aus und schlugen eine Reduktion von Clozapin bis 200 mg vor, was jedoch aus psychiatrischen Komplikationen (Suizidalität) scheiterte. Derzeit musste daher eine anfallsprotektive Therapie eingeleitet werden.

Ein Jahr zuvor stellten wir bei der 22-jährigen Patientin die Diagnose rezidivierender dissoziativer Anfälle seit dem 14. Lebensjahr. Im Langzeit-EEG über 72 Stunden fand sich keine epilepsietypische Aktivität. Aufgrund schwerer psychiatrischer Komorbidität wurde 4 Monate später eine Behandlung mit Clozapin 300 mg initiiert. Nach weiteren 4 Monaten kam es erstmals zu einem prolongierten Anfallsereignis aus dem Schlaf heraus mit Bewusstseinsverlust, fremdbeobachtetem Zucken des gesamten Körpers, Schäumen, Enuresis, postiktalen massiven Schmerzen in den Beinen und CK-Erhöhung bis knapp 2000 U/l, was an einen Status epilepticus denken liess.