

Niet-convulsieve status epilepticus bij een man met chronische alcoholafhankelijkheid

S. Theyskens, W. Van Paesschen

Samenvatting We beschrijven een 48-jarige man met plotse, ingrijpende verandering van status mentalis in de nasleep van een veralgemeend tonisch-klonisch epileptisch insult. De diagnose van niet-convulsieve status epilepticus (NCSE) werd echter pas laat gesteld in afwezigheid van typische epileptische fenomenen. De diagnostiek is gebaseerd op kliniek, eeg-bevindingen en in moeilijke gevallen het effect van een proefbehandeling met anti-epileptica. In deze casus werd de diagnose 'a posteriori' gesteld gezien het abrupt verdwijnen van de symptomen en normalisatie van het eeg na instellen van anti-epileptische medicatie. We bespreken epidemiologie, symptomen, morbiditeit, mortaliteit en prognose van NCSE.

Niet-convulsieve status epilepticus (NCSE) wordt wel een *great masquerader* genoemd, waarvan de expressievormen zich bevinden in het schemergebied tussen neurologie en psychiatrie. Ondanks inclusie in menig differentiaaldiagnose, kan de aandoening zich presenteren met atypische symptomen en hiermee buiten onze (grofmazige) diagnostische vangnetten blijven. Wij beschrijven een patiënt bij wie dit het geval was en bij wie de diagnose van NCSE pas laat gesteld werd.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 48-jarige man, was wegens alcoholafhankelijkheid opgenomen op de afdeling verslavingszorg van een regionaal psychiatrisch ziekenhuis. Zijn psychiatrische voorgeschiedenis vermeldde een chronische alcoholafhankelijkheid met repetitieve onthoudings-insulten die in het verleden, maar niet recentelijk, met anti-epileptica behandeld werden. Ook werd er twee jaar eerder tijdens een voorgaande somatische opname elders bij een liaisonconsult psychiatrie een syndroom van Korsakoff gesuggereerd op basis van het observeren van confabulaties.

Tijdens de huidige opname observeerde men een amnesie van het anterograde type met een component retrograde amnesie beperkt tot recente gebeurtenissen van de laatste drie jaar (naar schatting).

In de weken voor zijn ontslag had patiënt twee lichte alcoholintoxicaties, die hij toeschreef aan moeizame omgang met de aanstaande veranderingen. Zeven dagen voor de definitieve ontslagdatum kreeg patiënt echter een gegeneraliseerd tonisch-klonisch insult dat

na enkele minuten beëindigd kon worden met intrarectale toediening van lorazepam 2,5 mg. De postictale verwardheid klaarde snel op en levetiracetam werd opgestart (500 mg 2x/dag).

Behoudens hoofdpijn bleef de patiënt in de dagen na het insult klachtenvrij. Op dag zeven post ictus kon men gedurende de dag kortdurende episodes (enkele minuten tot een uur) observeren waarbij de patiënt verward was. Op die momenten was hij gedesoriënteerd in tijd en ruimte, was er een bijna complete uitval van het korte- en langetermijngeheugen en slaagde patiënt er niet in nieuwe informatie te registreren.

Zijn spraakvermogen varieerde tussen adequate spraak die zich afwisselde met mutisme. Zijn stemming was bij momenten dysfoor en hij toonde zich verbaal impulsief naar medepatiënten en familieleden. Dit gedrag werd afgewisseld met een naïeve, zorgvragende houding, niet in overeenstemming met zijn leeftijd of premorbide functioneren. Ten slotte deed zijn gedrag de aanwezigheid van paranoïde gedachten vermoeden.

Sensorische of motorische tekenen van epileptische activiteit werden niet geobserveerd. Op een CT-scan van de hersenen waren geen structurele afwijkingen te zien. Laboratoriumwaarden op dag 7 en 12 post ictus waren niet afwijkend. Op dag 10 post ictus bereikte de patiënt een therapeutische levetiracetamspiegel (19,7 µg/ml; referentiewaarden: 10-37 µg/ml). Op dag 13 post ictus werd een eeg afgenomen dat geïnterpreteerd werd als encefalopathisch verstoord.

In de daaropvolgende weken evolueerden de beschreven cognitieve en psychiatrische symptomen van een episodisch naar een continu en stabiel beloop.

Op lichamenlijk vlak bleef de patiënt sporadisch klagen

AUTEURS

Samuel Theyskens, arts in opleiding tot psychiater, UZ Leuven, campus Kortenberg.

Wim Van Paesschen, hoogleraar Neurologie, Onderzoeksgroep Experimentele Neurologie, UZ Leuven.

Correspondentie

Samuel Theyskens (samuel.theyskens@student.kuleuven.be).

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 20-1-2022.

citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(6):382-385

over hoofdpijn. Op week 10 post ictus gaf de patiënt gedurende één week ongeveer vijf keer per dag over. Diezelfde week had hij een angstaanval na het zien van vlekken voor de ogen, wat hij beschouwde als voorbode van een nieuw insult. Een nieuw motorisch insult kwam er echter niet.

Op week 12 post ictus werd in het kader van dementie-screening een nieuw eeg afgenomen, dat een diffuus vertraagd tracé toonde. Er werd besloten de dosis van levetiracetam te verhogen. Een MRI van de hersenen was in de tussentijd verricht en daarop zagen we geen structurele laesies. Een lumbaalpunctie werd verricht waarvan het biomarkerprofiel voor de ziekte van Alzheimer negatief bleek.

Drie dagen later vertoonde het eeg een verbetering en was er een sterke vermindering van symptomen, die in de weken daarop verder in remissie gingen. Een controle-eeg in week 18 toonde een normalisatie.

BESCHOUWING

In deze casus was er een brede differentiaaldiagnostiek (encefalitiden, encefalopathieën, infecties, cerebrovasculaire ziekte, epilepsie, intoxicatie, onthouding, delier en psychiatrische ziekte). Bloedafnames en structurele beeldvorming van de hersenen toonden geen afwijkingen, waardoor een infectieuze of cerebrovasculaire ziekte weinig waarschijnlijk geacht werd. Een hepatische encefalopathie werd niet uitgesloten, een auto-immune encefalitis evenmin, maar deze leken minder plausibel zonder verstoorde leverwaarden of een progressieve achteruitgang, respectievelijk. Het syndroom van Wernicke was uitgesloten, aangezien thiamine gesubstitueerd werd in de zes maanden die voorafgingen aan het ontstaan van de symptomen. Er werd gedacht aan epilepsie. Een eerste eeg werd geïnterpreteerd als encefalopathisch verstoord, maar niet als epileptische aanvalsactiviteit. Wanneer we de casus echter retrospectief beschouwden, konden we op het eeg intermitterende, semiritmische delta-activiteit vaststellen, één van de Salzburg-criteria voor de diagnose van NCSE (zie hierna). Elementen die bijdroegen

aan het niet herkennen van deze patronen waren o.a.: onvoldoende vertrouwdheid met deze ziekte-entiteit, afwezigheid van meer herkenbare sensorimotorische tekenen, het ontbreken van epileptiforme ontladingen op het eeg en het bereiken van een (laag)therapeutische levetiracetamspiegel.

Een gevolg hiervan was dat, zolang de therapie niet aangepast werd, de NCSE bleef bestaan. Het was dan ook een dosisverhoging van levetiracetam die een snelle remissie van de symptomen teweegbracht.

Deze twee elementen, met name intermitterende, semiritmische delta-activiteit bij het begin van de symptomen, gevolgd door klinische en eeg-remissie na proefbehandeling met anti-epileptica, deden ons 'a posteriori' besluiten tot een diagnose van een niet-herkende NCSE.

Diagnose

De differentiaaldiagnose van NCSE is breed. Bovendien kunnen vooraf bestaande cognitieve stoornissen het herkennen van epileptogene symptomen bemoeilijken. Behalve vertrouwdheid met de symptomen sommen Manfredonia e.a. (2020) in hun overzichtsartikel factoren op die meer prevalent zijn bij NCSE en kunnen bijdragen tot het sneller stellen van een diagnose: een ernstig verstoorde mentale status en abnormale oogbewegingen, vooraf bestaande epilepsie en vasculaire afwijkingen, insulten in de acute setting, oogbewegingen (nystagmus en/of blikafwijkingen), aanhoudende infectie van het centrale zenuwstelsel, een voorgeschiedenis van epilepsie, jonge leeftijd en een voorgeschiedenis van insulten.

De diagnose berust op het klinische beeld en eegbevindingen (Leitinger e.a. 2015). NCSE wordt gediagnosticeerd aan de hand van de Salzburg-criteria. Het eenvoudigste is om epileptiforme ontladingen met een frequentie > 2,5/s te registreren. Wanneer deze echter ontbreken en er epileptiforme ontladingen in een frequentie van ≤ 2,5/s of ritmische delta/thèta-activiteit (> 0,5/s) zijn (zoals in deze casus), zijn aanvullende argumenten nodig: klinische en/of eeg-verbetering onder een proefbehandeling met anti-epileptica, het observeren van subtiele klinische fenomenen en/of een typische spatiotemporele evolutie registreren.

Epidemiologie

NCSE kan zich wisselend uiten: van subtiele veranderingen in de mentale status, uitgesproken wijziging in cognitieve, affectieve en conatieve functies tot gedaald bewustzijn en coma. NCSE vertegenwoordigt 20% van de SE's vastgesteld in het ziekenhuis en 47% van alle SE's op de intensive care (Sutter e.a. 2016). De incidentie van NCSE bedraagt 12,1/100.000 per jaar met sterke toename na de leeftijd van 60 jaar, zowel voor mannen als vrouwen (Leitinger e.a. 2019; Manfredonia e.a. 2020).

Symptomen

De vormen van NCSE verschillen in oorzaak, duur, niveau van bewustzijn en cognitie, psychiatrische symptomen, gedragskenmerken, en motorische en sensorische symptomen (Trinka e.a. 2015; Kinney e.a. 2018).

Typische absence-status epilepticus (ASE)

Shorvon en Walker (2005) spreken over *typische ASE* wanneer deze optreedt bij iemand met een voorgeschiedenis van idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (IGE) in de kinderjaren of adolescentie. Hier is sprake van reactivatie van een vooraf bestaand epilepsiesyndroom. Zo'n insult duurt gemiddeld 30 minuten tot 24 uur. 'Beneveling van het bewustzijn' staat centraal (Meierkord & Holtkamp 2007), van lichte ideationele vertraging, lichte aandachtsstoornissen en beperkte amnesie tot ernstige executieve disfuncties, stupor, immobiliteit, verlies van expressie en een verminderde spraak/éénlettergrepige spraak/mutisme (Shorvon & Walker 2005). Hallucinaties en paranoïde waangedachten kunnen voorkomen. Hoofdpijn kan optreden en in 50% van de gevallen kunnen subtiele myoklonieën van oogleden, aangezicht of armen waargenomen worden (Kinney e.a. 2018).

Uitlokkende factoren zijn menstruatie, medicatie (onthouding of iatrogeen), hypoglykemie, hyperventilatie, fel licht/lichtflitsen, slaaponthouding, vermoeidheid, stress of rouw. Een episode kan hetzij spontaan in remissie gaan, hetzij na het doormaken van een tonisch-klonisch insult. In zeldzame gevallen gaat zo'n insult aan de ASE vooraf (Shorvon & Walker 2005).

Atypische absence-status epilepticus

De term atypische ASE wordt voorbehouden voor ASE in de context van cryptogene of secundaire gegeneraliseerde epilepsie (Shorvon & Walker 2005). Het onderscheid met de typische vorm berust op het vaststellen van IGE in de voorgeschiedenis of op eeg-technische afwijkingen, en is bijgevolg niet steeds duidelijk te maken. De atypische vorm kan dagen tot weken duren en heeft een minder duidelijke afgrenzing van begin en einde. Recidieven zijn frequent.

De 'beneveling van het bewustzijn' is vaak meer uitgesproken dan bij de typische vorm en motorische symptomen komen vaker voor (bijv. myoclonus, ogen knippen en automatismen) (Meierkord & Holtkamp 2007). Ook hier kunnen desoriëntatie en/of geheugenstoornissen optreden. Sommige patiënten vertonen histri-

onisch gedrag, anderen zijn mutistisch en psychomotorisch vertraagd. Gedragsveranderingen kunnen ook subtiel zijn en vereisen in dat geval heteroanamnese van familie of naasten. Daarnaast kan men incontinentie en/of autonome symptomen zoals misselijkheid, braken, anorexie of zweten observeren (Kinney e.a. 2018).

Laat ontstane absence-status epilepticus

ASE kan ook optreden bij (oudere) patiënten zonder voorgeschiedenis van idiopathische of cryptogene epilepsie, als een laat ontstane 'de novo'-ASE. Dit gebeurt veelal in aanwezigheid van een uitlokkende factor zoals overmatig alcohol- en/of benzodiazepinegebruik, metabole ontregeling, systemische infecties of dehydratie (Brigo e.a. 2018). Het bewustzijn varieert van subtiele veranderingen tot een katatone en/of bedgebonden toestand. Perplexiteit en onverschilligheid staan op de voorgrond, samen met desoriëntatie en psychomotorische vertraging. De spraak is weifelend en er is een verstoord beslissingsvermogen. In subtielere vormen slagen patiënten erin te blijven eten en drinken. Myoklonieën rond de ogen observeert men in 50% van de gevallen. Automatismen zijn mogelijk en tekenen van frontale release en/of een bilateraal teken van Babinski zijn bij sommigen te objectiveren. Ten slotte kan bij patiënten een traag en atactisch gangpatroon ontstaan (Kinney e.a. 2018; Volle e.a. 2021).

Focale niet-convulsieve status epilepticus zonder bewustzijnsdaling

Focale niet-convulsieve status epilepticus (NCSE) zonder bewustzijnsdaling heeft een duur van dagen tot weken en zal frequent recidiveren. Al naargelang de epileptogene focus ziet men psychische (bijv. angst), autonome (bijv. viscerale sensaties en tachycardie) of sensorische symptomen (bijv. visuele illusies of hallucinaties). De patiënt kan ook gedragsveranderingen, emotionele onverschilligheid, amotivatie en/of desorganisatie vertonen. Afasie (meestal van globale type) en een onvermogen tot lezen (alexie) treden op. Patiënten kunnen klagen van gevoelsstoornissen in de ledematen en bij observatie kan soms een neglect opgemerkt worden. Ook hier zijn autonome symptomen te observeren: misselijkheid, braken, zweten, visusstoornissen (t.g.v. mydriase) of hartkloppingen (t.g.v. aritmie). Soms stelt men arteriële hypertensie of flushing vast. Tot slot kan oculaire deviatie met nystagmus optreden (Kinney e.a. 2018).

Focale niet-convulsieve status epilepticus met bewustzijnsdaling

Frontale NCSE

Focale NCSE kan gepaard gaan met een bewustzijnsdaling. Wanneer de epileptische activiteit ontstaat in de frontaalkwab, kan deze meerdere dagen tot, in uitzonderlijke gevallen, maanden aanhouden. *Frontale NCSE* is recidiverend van aard. Al naargelang de epileptische activiteit uni- of bilateraal is, spreken we van type 1 of 2. Bij een unilaterale focus staan gedragsveranderingen

op de voorgrond met ontremming, emotionele labiliteit, angst, prikkelbaarheid en agressie. Een bilaterale focus valt op door perplexiteit, emotionele onverschilligheid en een meer uitgesproken bewustzijnsdaling en amnesie. Daar waar de spraak relatief ongewijzigd is bij een unilaterale focus, zal deze bij een bilaterale focus stotterend, afatisch en anartrisch worden (Kaplan & Stagg 2011). Op motorisch vlak treden zowel veralgemeende als focale myoklonieën (t.h.v. oogleden, periorale regio en ledematen) op. Men kan saccadische oogbewegingen vaststellen die wegdraaien van de kant waar de epileptische focus zich bevindt (Sutter e.a. 2016). Ook ictale paralyse is mogelijk (Kinney e.a. 2018).

Temporale NCSE

Tot slot kan de focus zich in de temporaalkwab bevinden. Bij *temporale NCSE* is de duur afhankelijk van de onderliggende oorzaak. Deze kan beperkt zijn in geval van een onderliggend epilepsiesyndroom of langer duren wanneer er een acute symptomatische oorzaak is. Het bewustzijn fluctueert (Sutter e.a. 2016). Psychiatrische symptomen zullen het meest opvallen: psychose, (korte, wederkerende, stereotypische complexe visuele) hallucinaties (Kim e.a. 2012), angst, negativisme, irritableit, agressie, depressie, Capgras' syndroom en/of illusies (*déjà vu*, *jamais vu*) (Kinney e.a. 2018). Een onderbroken spraak en/of afasie zijn eveneens mogelijk. Autonome symptomen kunnen aanwezig zijn. Ten slotte kan men complexe periorale automatismen observeren (lipsmakken, likken en grommen) (Sutter e.a. 2016), alsook perseveratie (Kinney e.a. 2018).

Morbiditeit, mortaliteit en prognose

Voorzichtigheid is geboden bij uitspraken over morbiditeit, mortaliteit en prognose, daar het onderscheid tussen de effecten van NCSE en de oorzaak niet altijd helder is (Sutter e.a. 2013a). Een gedaalde bewustzijns-toestand is bij alle vormen van NCSE een voorspellende factor van mortaliteit. In een studie van Leitinger e.a. (2019) steeg de mortaliteit van NCSE al naargelang de mate van bewustzijnsverlies van 0% bij helder bewustzijn tot 42,9% in geval van coma. Een voorgeschiedenis van epilepsie blijkt prognostisch gunstig. Symptomatische NCSE daarentegen, vooral ten gevolge van hersentumoren en/of hypoxische encefalopathie, is geassocieerd met verhoogde mortaliteit (Sutter e.a. 2013b).

In tegenstelling tot de bekende neurotoxische effecten bij convulsieve status epilepticus, dient dit bij NCSE nog te worden bewezen (Vila Verde e.a. 2021). Er bestaan daarnaast ook anekdotische beschrijvingen van postictale cognitieve stoornissen. Ook hier is echter onduidelijk of deze stoornissen toegeschreven mogen worden aan de potentieel neurotoxische effecten van NCSE, dan wel veroorzaakt werden door het pathologisch proces dat de status uitlokte (Helmstaedter 2007).

Ten slotte kan NCSE, zeker wanneer deze langdurig miskend wordt, op lichamelijk vlak gepaard gaan met cardiovasculaire (bijv. verlengd QT-interval), respiratoire of infectieuze comorbiditeit (Shavit e.a. 2012).

CONCLUSIE

Onze gevalsbeschrijving toont dat NCSE ook kan voorkomen in een psychiatrische behandelsetting en dat het stellen van de juiste diagnose vertraging kan opleven. Naast kennis van deze aandoening moet men een lage drempel hanteren tot het aanvragen van een dringend eeg-onderzoek. Ook dit is soms onvoldoende en de Salzburg-criteria maken duidelijk dat de diagnose van NCSE in sommige gevallen pas gesteld kan worden na een proefbehandeling met anti-epileptica, zoals ook in onze casus.

LITERATUUR

- Brigo F, Tavernelli V, Nardone R, e.a. De novo late-onset absence status epilepticus or late-onset idiopathic generalized epilepsy? A case report and systematic review of the literature. *Epileptic Disord* 2018; 20: 123-31.
- Helmstaedter C. Cognitive outcome of status epilepticus in adults. *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 8): 85-90.
- Kaplan PW, Stagg R. Frontal lobe nonconvulsive status epilepticus: a case of epileptic stuttering, aphemia, and aphasia - not a sign of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 191-5.
- Kim TE, Kim HJ, Park JH, e.a. Cognitive dysfunction with complex visual hallucinations due to focal nonconvulsive status epilepticus: a neuropsychological study and SISCO. *Seizure* 2012; 21: 658-60.
- Kinney MO, Craig JJ, Kaplan PW. Non-convulsive status epilepticus: mimics and chameleons. *Pract Neurol* 2018; 18: 291-305.
- Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, e.a. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus - approach to clinical application. *Epilepsy Behav* 2015; 49: 158-63.
- Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, e.a. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia* 2019; 60: 53-62.
- Manfredonia F, Saturno E, Lawley A, e.a. Prevalence and clinical correlates of non-convulsive status epilepticus in elderly patients with acute confusional state: A systematic literature review. *J Neurol Sci* 2020; 410: 116674.
- Meierkord H, Holtkamp M. Non-convulsive status epilepticus in adults: clinical forms and treatment. *Lancet Neurol* 2007; 6: 329-39.
- Shavit L, Grenader T, Galperin I. Nonconvulsive status epilepticus in elderly a possible diagnostic pitfall. *Eur J Intern Med* 2012; 23: 701-4.
- Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 73-9.
- Sutter R, Kaplan PW, Rüegg S. Outcome predictors for status epilepticus - what really counts. *Nat Rev Neurol* 2013a; 9: 525-34.
- Sutter R, Semmlack S, Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in adults - insights into the invisible. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 281-93.
- Sutter R, Marsch S, Fuhr P, e.a. Mortality and recovery from refractory status epilepticus in the intensive care unit: a 7-year observational study. *Epilepsia* 2013b; 54: 502-11.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, e.a. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56: 1515-23.
- Vila Verde D, Zimmer T, Cattalini A, e.a. Seizure activity and brain damage in a model of focal non-convulsive status epilepticus. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2021; doi: 10.1111/nan.12693.
- Volle DC, Marder KG, McKeon A, e.a. Non-convulsive status epilepticus in the presence of catatonia: a clinically focused review. *Gen Hosp*