

Daniel Gujer

Epileptologie und Parkinson Zentrum

Klinik Bethesda, Tschugg

### Zusammenfassung

Akute Bewusstseinsstörungen und Verwirrheitszustände im Rahmen von Allgemeinerkrankungen – ausgenommen kardiale und kardiovaskuläre Synkopen, Intoxikationen und Entzugssyndrome – entwickeln sich im Gegensatz zu Anfällen über einen längeren Zeitraum hinweg. Gemeinsamkeiten dieser Enzephalopathien sind quantitative Bewusstseinsstörungen, Verwirrheitszustände und Einschränkung der Hirnleistung. Diese Symptome sind Ausdruck einer diffusen zerebralen Dysfunktion. Metabolisch oder systemisch bedingte Störungen sind häufig, und deren Ursachen vielfältig. Sie umfassen febrile oder septische Zustände, Stoffwechselstörungen wie die Hypoglykämie, schwere Entgleisungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, fortgeschrittene Nieren- und Leberleiden und endokrine Erkrankungen. Ihre Symptome können verkannt und mit epileptischen Anfällen verwechselt werden. Andererseits begünstigen Stoffwechselstörungen, oder die Allgemeinerkrankungen selber, epileptische Anfälle. Die klinische Abgrenzung gegenüber epileptischen Störungen ist oft schwierig. Anamnese, körperlicher Befund, Erkrankungsverlauf, typische Semiologien, das EEG und schliesslich Laboruntersuchungen tragen zur Differenzialdiagnose bei.

**Epileptologie 2007; 24: 193 – 201**

**Schlüsselwörter:** Bewusstseinsstörungen, Verwirrheitszustände, Allgemeinerkrankungen, metabolische Störungen, epileptische Anfälle.

### Troubles aigus de la conscience et états confusionnels dans le cadre d'affections systémiques et métaboliques et leurs – discrimination de crises épileptiques

Les troubles aigus de la conscience et les états confusionnels dans le cadre d'affections générales – exceptés les syncopes d'origines cardiaques et cardiovasculaires, intoxications et syndromes de sevrages – se développent contrairement à des convulsions sur une période plus longue. Ces encéphalopathies se montrent principalement comme troubles quantitatifs de la conscience et états confusionnels. Ces symptômes sont l'expression d'une atteinte cérébrale diffuse. Les dérangements métaboliques ou systémiques sont fréquents et leurs causes variées. Ils se trouvent lors de conditions fébriles et séptiques, de troubles, métaboliques, de déränge-

ments du bilan hydrique et électrolytique, d'affections rénales et hépatiques graves et de maladies endocrines. Leurs symptômes peuvent être méconnus et être confondus avec des crises épileptiques. D'autre part les troubles métaboliques et systémiques favorisent eux mêmes fréquemment l'apparition de convulsions. La différenciation clinique est souvent difficile. L'anamnèse, l'examen clinique, l'évolution, des sémiologies typiques, l'EEG et finalement les examens de laboratoire contribuent au diagnostic différentiel.

**Mots clés:** troubles de la conscience, états confusionnels, affections générales, troubles métaboliques, convulsions

### Disturbances of Consciousness and Acute Confusional States in Systemic and Acute Metabolic Disorders and Their Differentialdiagnosis to Epileptic Seizures

In contrary to epileptic seizures acute disturbances of consciousness and confusional states resulting from medical illness usually develop over a longer period of time. They are associated with neurocognitive impairment and changes in behavior that may resemble epileptic seizures. The symptoms are caused by a general neuronal dysfunction. A number of medical disorders are known to cause metabolic and systemic encephalopathies. These include febrile and septic states, metabolic derangements, disturbances in water and electrolyte balance, advanced renal or hepatic illness and endocrinologic disorders. Their symptoms can be mistaken for epileptic seizures. On the other hand metabolic disturbances or medical illnesses often may provoke epileptic seizures. The clinical differentiation epileptic versus systemic is often difficult. History, physical findings, course of illness, typical semiologies, EEG changes and lab investigations contribute to differential diagnosis.

**Keywords:** disturbances of consciousness, confusional states, medical illness, metabolic disorders, epileptic seizures

## Einleitung

Akute Bewusstseinsstörungen und Verwirrheitszustände im Rahmen von Allgemeinerkrankungen entwickeln sich im Allgemeinen nicht schlagartig. Kardiale, rhythmogene, vasovagale und vaskuläre Synkopen oder andere anfallsartige Ereignisse, Intoxikationen und Entzugssyndrome sind davon ausgenommen. Bewusstseinsstörungen aufgrund einer meist akuten Allgemeinerkrankung entstehen vielmehr allmählich aus charakteristischen Prodromi heraus, können jedoch auch episodisch oder paroxysmal auftreten und zeigen oft einen protrahierten Verlauf. Typischerweise kommt es bei den nachfolgend genannten systemischen Störungen oder Stoffwechsellentgleisungen zunächst zu quantitativen Bewusstseinsveränderungen mit Somnolenz bis zum Koma. Einzelne Patienten können jedoch auch fokale Symptome wie Hemiparesen entwickeln, welche sich durch die Korrektur der Störung zurückbilden. Leitsymptome sind der akute Verwirrheitszustand und die quantitative Störung des Bewusstseins mit Einschränkung der Hirnleistung und Persönlichkeitsveränderungen. Das Syndrom ist Ausdruck einer globalen zerebralen Dysfunktion [1] und nicht primär einer strukturellen Hirnläsion. Eine solche Dysfunktion manifestiert sich durch Veränderungen der kortikalen Funktion und Störungen des Bewusstseins, die von leichten Verwirrheitszuständen bis zum Koma reichen. Störungen des Bewusstseins reflektieren eine Störung beider zerebraler Hemisphären oder der formatio reticularis des Hirnstamms.

Das Auftreten einer Enzephalopathie ist im Klinikalltag ein häufiges Problem, vor allem bei älteren, schwer kranken Patienten und speziell auf Intensivstationen [2]. Eine Vielzahl von Ursachen können zu Enzephalopathien führen; nebst systemischen, toxisch-metabolischen Störungen, Intoxikationen und Entzugssyndromen auch iktale und postiktale Zustände [3]. Der folgende Überblick beschränkt sich auf die wichtigsten systemisch-metabolischen Bewusstseinsstörungen und Verwirrheitszustände und deren Abgrenzung zu epileptischen Anfällen. Zu den wesentlichen Störungen gehören die systemischen und lokalisierten Infektionen, Störungen des Glukosemetabolismus, des Wasser- und Elektrolythaushaltes, andere Elektrolytstörungen, Funktionsstörungen von Niere und Leber und endokrine Erkrankungen. Ereignisse im Rahmen von Intoxikationen und andere synkopale Zustände wurden bereits an anderer Stelle abgehandelt. **Tabelle 1** fasst systemische und metabolische Ursachen von Verwirrheitszuständen und Bewusstseinstörungen zusammen.

## Infektionen und Sepsis

Die septische Enzephalopathie ist die häufigste Form der akut toxisch-metabolischen Enzephalopathie und kommt bei etwa einem Viertel aller septischen Pa-

tienten vor. Ihr Auftreten bei septischen Zuständen oder schweren febrilen Organinfektionen ist mit einer erhöhten Letalität verbunden [4, 5]. Die Symptome mit Agitation, Verwirrtheit, Desorientierung und Stupor bis hin zum Koma treten typischerweise sehr früh im Verlauf einer Sepsis auf. Das EEG zeigt unspezifische Veränderungen mit diffuser Verlangsamung, bei schwerer Ausprägung auch triphasische Wellen und gegebenenfalls sogar ein „burst-suppression“-Muster. Eine zusätzliche Muskelschwäche aufgrund einer „Critical-Illness“-Polyneuropathie kann bei bis zu 70% der Patienten komplizierend vorhanden sein.

### Tabelle 1:

Systemische und metabolisch bedingte Bewusstseinsstörungen und Verwirrheitszustände\*

#### Infektionen

Systemische Infektionen mit Fieber und Sepsis  
Lokalisierte Infektionen

#### Metabolische Störungen

Störungen des Glukosemetabolismus (Hypo- und Hyperglykämie)  
Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Hypo-, und Hypernaträmie)  
Andere Elektrolytstörungen (Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hypophosphatämie)  
Niereninsuffizienz und Dialyse (urämische Enzephalopathie, Dialyse-Dysequilibrium-Syndrom, Dialyse-Enzephalopathie)  
Leberinsuffizienz

#### Endokrine Störungen

Hypo- und Hyperthyreose (Myxödemkoma, thyreotoxische Krise, Hashimoto-Enzephalopathie)

\*Intoxikationen, Entzugssyndrome, angeborene Stoffwechselstörungen, nutritiv bedingte Mangelzustände, vaskulär-hämatologische und paraneoplastische Aetiologien sind nicht erwähnt.

## Störungen des Glukosemetabolismus

Eine Hypoglykämie (definiert als Blutzuckerwert unter 3 mmol/l) entsteht am häufigsten als Komplikation des Diabetes mellitus und seiner Therapie bei älteren Patienten. Die Insulintherapie, die Überdosierung von

Sulfonylharnstoffen oder Medikamenteninteraktionen mit oralen Antidiabetika sind die häufigsten Gründe für eine Hypoglykämie [6]. Die Alkoholkrankheit, mit oder ohne Lebererkrankung, sowie septische Zustände sind weitere potenzielle Auslöser [7]. Ganz selten liegen ein Insulin-produzierender Tumor (Insulinom) oder andere Zustände mit übermässiger Insulinsekretion vor [8]. Die typischen vegetativen Prodromi der Hypoglykämie (Heisshunger, Erbrechen, Schwitzen, Schwäche, Unruhe, Tachykardie) gehen den zentralnervösen Erscheinungen meistens voraus. Diese Warnzeichen der Sympatikusüberaktivität können jedoch bei autonomer Dysregulation fehlen und zu schweren, nicht bemerkten Hypoglykämien führen. Nebst einem Psychosyndrom mit Verwirrtheit und Verhaltensauffälligkeiten kann es bei anhaltender Störung zu einer progredienten Bewusstseinsstrübung bis zum hypoglykämischen Koma kommen. Die schweren neurologischen Symptome der Hypoglykämie können gelegentlich verkannt, und mit anderen neurologischen Krankheitsbildern verwechselt werden. Primitive Automatismen wie Grimassieren und Schmatzen müssen von epileptischen Phänomenen oder transienten fokalen neurologischen Ausfällen zum Beispiel im Rahmen vaskulärer Ereignisse unterschieden werden. Die hypoglykämische Symptomatik entwickelt sich bei unterschiedlichem Blutzuckerspiegel individuell und korreliert schlecht mit dem absoluten Blutzuckerwert [7]. Die meisten Patienten mit schwerer Symptomatik haben jedoch Blutzuckerkonzentrationen unter 2,2 mmol/l. Epileptische Anfälle kommen bei etwa 7% aller Patienten mit symptomatischer Hypoglykämie vor [7]. Die Diagnose der "hypoglykämischen Enzephalopathie" wird durch die typischen Prodromi, dem meist prolongierten Verlauf, durch die Blutzuckerbestimmung und das Ansprechen auf die Glukosegabe gestellt.

Andere schwere Komplikationen des Diabetes mellitus, wie die diabetische Ketoazidose und der hyperosmolare hyperglykämische Zustand, führen vereinzelt zu kollapsähnlichen oder synkopalen Zuständen. Im Rahmen der meist schweren Dehydratation mit Hyperosmolarität und der gestörten Stoffwechsellage kommt es zu quantitativen Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma. Fokal motorische Anfälle sind im Rahmen der schweren Hyperglykämie bei bis zu 25% der Patienten [9] auch in Form der Epilepsia partialis continua gegebenenfalls mit entsprechenden EEG-Veränderungen beschrieben [10]. Im Rahmen der diabetischen Ketoazidose sind Krampfanfälle eine Rarität.

## Störungen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes

Die Hyponaträmie (definiert als Serumnatriumkonzentration unter 135 mmol/l) ist die häufigste Elektrolytstörung überhaupt. Sie kommt bei ungefähr 2,5% der Patienten im Allgemeinkrankenhaus vor [11]. Hyponaträmische Patienten haben im Vergleich zu nicht-hypo-

naträmischen Patienten eine zwischen 7- und 60-fache höhere Mortalität [12]. Dies erklärt sich hauptsächlich durch die Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung und deren (meist schlechter) Prognose. Zu den Risikogruppen für die Entwicklung einer "hyponaträmischen Enzephalopathie" gehören nebst älteren auch neurologische Patienten. Eine Hyponaträmie ist meistens durch eine inadäquate Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH), ein zerebrales Salzverlustsyndrom oder durch eine Hypovolämie bedingt. Die Folgen der Hyponaträmie sind weniger von der absoluten Ausprägung des Natriummangels abhängig als von der Geschwindigkeit, mit der die Störung auftritt. Ab einer Serumnatriumkonzentration von weniger als 120 mmol/l ist jedoch in der Regel mit Symptomen zu rechnen [13]. Die physiologischen zerebralen Adaptationsmechanismen versagen bei einer akuten Entgleisung, welche innerhalb von 48 Stunden auftritt [14]. So führt eine akute Hyponaträmie weit häufiger zu Symptomen als eine chronische [15, 16]. Kinder und Frauen scheinen schwerere Verläufe und häufiger neurologische Residuen nach einer Hyponaträmie zu erleiden [17]. Die quantitative Bewusstseinsstörung ist das häufigste neurologische Symptom, und reicht von leichter Verwirrtheit bis zum komatösen Zustand. Andere neurologische Zeichen (Hemiparese, Monoparese, Ataxie, Nystagmus, Tremor, Rigor, Aphasie und Pyramidenbahnzeichen) sind seltener. Im EEG zeigt sich eine unspezifische Verlangsamung. Die Entwicklung epileptischer Anfälle ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Die Hypernaträmie (definiert als Serumnatriumkonzentration über 145 mmol/l) beruht auf einer ungenügenden Wasserzufuhr, auf renalen oder extrarenalen Wasserverlusten, exzessiver Salzzufuhr oder einem dekompensierten Diabetes insipidus. Die Hypernaträmie beginnt mit generalisierter Schwäche, Reizbarkeit und Lethargie. Im weiteren Verlauf kommt es zu einem deliranten Bild mit progredienter Bewusstseinsstrübung bis zum Koma. Myoklonien, Tonuserhöhungen und selten choreatische Bewegungsstörungen können hinzutreten [18]. Die Hypernaträmie hat eine Verminderung des Intrazellulärraumes zur Folge. Die daraus resultierende Hirnzellvolumenreduktion erklärt die vorherrschenden neurologischen Symptome, und das erhöhte Risiko für intrazerebrale und subarachnoidale Hirnblutungen und Thrombosen. Ähnlich wie bei der Hyponaträmie hängt die Ausprägung der Störung hauptsächlich von der Schnelligkeit des Serumnatriumanstieges ab [19]. Die chronische Hypernaträmie führt selten zu Symptomen. So werden langsam ansteigende Serumnatriumkonzentrationen bis zu 170 mmol/l häufig gut toleriert. Schwere Symptome treten in der Regel bei akuter Hypernaträmie mit einem Anstieg über wenige Stunden auf Werte über 160 mmol/l auf. Werte über 180 mmol/l gehen mit einer äusserst schlechten Prognose und einer hohen Mortalität einher [19]. Das EEG ist, falls es nicht zu sekundären strukturellen Hirnläsionen (Blutungen oder Thrombosen) kommt, nur fakultativ verändert und

zeigt typischerweise eine Amplitudenreduktion und eine Verlangsamung der Grundaktivität. In der Phase der Rehydrierung können Zeichen einer erhöhten Anfallsbereitschaft auftreten [20]. Epileptische Anfälle sind bei der Hypernaträmie recht häufig und treten vor allem in der Rehydrierungs- und Korrekturphase auf [21]. Die Hypernaträmie kann aber auch selber Folge von generalisiert tonisch-klonischen Anfällen sein (durch die erhöhte Laktatkonzentration ausgelöster intrazellulärer Wassereinstrom führt zur Hypernaträmie).

## Andere Elektrolytstörungen

Die Hyperkalzämie (definiert als Gesamtkalzium über 2,7 mmol/l) wird bei weniger als 1% der stationären Patienten berichtet [22]. In über 90% der Fälle liegt ursächlich entweder ein Hyperparathyroidismus oder eine maligne Erkrankung vor [23]. Malignome sind die häufigste Aetiologie schwerer Hyperkalzämien (ionisiertes Kalzium > 3,5 mmol/l) [24]. Die Symptome sind unspezifisch. Wesensveränderungen, depressive Verstimmung, intellektuelle Leistungsminderung, Bewusstseinsstörungen von Lethargie und Verwirrtheit bis zum Koma sind häufige neurologische Symptome. Das EEG ist stark allgemeinverändert mit bilateral, synchronen, frontal betonten Deltawellen [25], selten können auch triphasische Wellen auftreten [26]. Aufgrund der neuromuskulären Untererregbarkeit sind Anfälle insgesamt selten. Die durch die Hyperkalzämie verursachte Vasokonstriktion mit daraus resultierender hypertensiver Enzephalopathie kann aber zu Anfällen führen [27].

Die Hypokalzämie (definiert als Gesamtkalzium unter 2,2 mmol/l) steht meistens im Zusammenhang mit Operationen an Schild- und Nebenschilddrüse (Hypoparathyroidismus) [28], ist aber auch eine typische Komplikation der akuten Pankreatitis [29]. Leitsymptom der Hypokalzämie sind die gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit mit latenter oder manifester Tetanie und in ausgeprägten Fällen auch epileptische Anfälle. Daneben bestehen mentale Störungen wie Verhaltensauffälligkeiten und Halluzinationen [13]. Eine latente Tetanie mit positivem Chovstek- und Trousseau-Zeichen wird bei zwei Dritteln der Patienten beobachtet. Die komplexe motorische Symptomatik aus Tetanie und epileptischen Anfällen kann zu bizarren, klinisch schwierig zu beschreibenden Bewegungsmustern führen, welche gegenüber Anfallssemiologien abzugrenzen sind. Auch können tetanische Anfälle als iktale Phänomene erkannt werden. Im EEG äussert sich die erhöhte Erregbarkeit als Allgemeinveränderungen mit Zeichen erhöhter Anfallsbereitschaft, in sehr ausgeprägten Fällen als frontale, bilateral-synchrone-paroxysmale, in Gruppen auftretende Deltaaktivität [26]. Generalisierte paroxysmale Entladungen mit klinisch absenceartigem Status epilepticus wurden ebenfalls beschrieben [30]. Krampfanfälle sind recht häufig und kommen bei 20-

25% der Patienten mit akuter Hypokalzämie und bei 30-70% der Patienten mit symptomatischem Hypoparathyroidismus vor [31].

Die Hypomagnesiämie (Serummagnesiumspiegel unter 0,7 mmol/l) ist sehr häufig, sie findet sich bei 10-20% der Patienten im Allgemeinspital [32], und bei 60-65% der Patienten auf einer Intensivstation [33]. Die Inzidenz des Magnesiummangels wird wegen schlechter Reliabilität der Serumkonzentration (Magnesium ist ein hauptsächlich intrazelluläres Kation) unterschätzt, und macht den Magnesiummangel möglicherweise zur häufigsten nichtdiagnostizierten Elektrolytstörung [34]. Hauptursachen für einen Mangel sind starke Verluste über den Gastrointestinaltrakt oder renale Ausscheidung. Die neurologischen Symptome sind analog der Hypokalzämie Folge der neuromuskulären Übererregbarkeit. Sie umfassen psychomotorische Unruhe, Verwirrtheit, Tremor, Myoklonus, Hyperreflexie, Chvostek-Zeichen, Tetanie und Anfälle [13].

Die Hypophosphatämie (Serumphosphatkonzentration unter 0,8 mmol/l) ist häufig klinisch stumm. Eine schwere Hypophosphatämie kommt meistens im Rahmen eines „Refeeding“-Syndromes bei mangelernährten Patienten vor [35]. Patienten unter parenteraler Ernährung sind besonders betroffen. Andere Ursachen sind Medikamente, septische Zustände und Ateminsuffizienz [36, 37]. Nebst einer generalisierten Muskelschwäche können Parästhesien, Verwirrheitszustände und Bewusstseinsstörungen auftreten [38]. Andere Zeichen sind Verwirrtheit, Ataxie, Nystagmus, Abduzensparese. Epileptische Anfälle sind eine Rarität.

## Schwere Niereninsuffizienz und Dialyse

Dank der heutigen Nierenersatzverfahren und der Transplantationsmedizin ist die progrediente Niereninsuffizienz mit terminaler urämischer Enzephalopathie seltener geworden. Das Ausmass der klinischen Symptome korreliert nur eingeschränkt mit der Harnstoffhöhe, so zeigen sich zwischen den Patienten erhebliche Unterschiede in der Symptomausprägung [39]. Bei jüngeren Patienten tritt die Enzephalopathie später auf als bei älteren, polymorbiden Patienten mit gleichzeitig bestehender neurologischer Erkrankung. Typisch ist die Mischung aus Bewusstseinsstrübung und gleichzeitiger neurogener Übererregbarkeit mit Asterixis, multifokalem Myoklonus und Tetanie. Andere Krankheitszeichen sind Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Müdigkeit bis zur Apathie, Desorientierung und Halluzinationen. Komatöse Zustände sind unüblich und kommen ausschliesslich bei Patienten mit fulminantem Nierenversagen vor [40]. Die neurologischen Störungen bilden sich innerhalb von wenigen Tagen nach Beginn des Nierenersatzverfahrens zurück. Das EEG ist verlangsamt mit intermittierender frontaler rhythmischer Thetaaktivität. Auch paroxysmale bilaterale hochgespannte Deltawellen und frontale triphasische Wellen können auf-

treten [41]. Epileptiforme Potenziale sind bei 14% der Fälle beschrieben worden [40]. Anfälle sind vor allem mit Fortschreiten der Bewusstseinsstörung relativ häufig [42, 43] und werden bei einem Viertel der urämischen Patienten beschrieben. Das akute Auftreten des Nierenversagens, ein gleichzeitiger Bluthochdruck und der Gebrauch potenziell epileptogener Medikamente begünstigen das Auftreten von Anfällen.

5-8% der Patienten entwickeln während der Dialyse das Dialyse-Dysequilibrium-Syndrom. Es ist gekennzeichnet durch Kopfschmerzen, Muskelkrämpfe, Asterixis, Myoklonus, Verwirrheitszustand und Bewusstseins-trübung. Durch eine verbesserte Dialysetechnik (unter anderem Zugabe von osmotisch aktiven Substanzen zum Dialysat) konnte die Häufigkeit in den letzten Jahren deutlich verringert werden [42, 43].

Die Ursache der Dialyse-Enzephalopathie (Dialyse-Demenz) ist bis heute nicht hinreichend geklärt. In den meisten Fällen waren erhöhte aluminiumhaltige Phosphatbinder oder Dialysate die Ursache; erhöhte Aluminiumkonzentrationen wurden bei Autopsien gefunden [44]. Typisch sind neurokognitive Beeinträchtigung ähnlich einer demenziellen Entwicklung mit Myoklonien und auch epileptische Anfälle [45] mit meist letalem Ausgang. Ein charakteristisches Frühsymptom ist die hesitierende Sprache bis hin zum Sprachverlust.

### Schwere Leberfunktionsstörung

Die akute hepatische Enzephalopathie [46] bei fulminantem Leberversagen geht mit der Entwicklung eines Hirnödems, und die chronische Verlaufsform mit einer portosystemischen Enzephalopathie einher. Je nach Ausprägung und Schweregrad können die Symptome nur diskret vorhanden sein und sich lediglich in Persönlichkeitsveränderungen, Apathie und vermehrtem Schlafbedürfnis äussern [47]. Diskonjugierte Augenbewegungen und tonische Augendeviationen können hinzukommen; Asterixis („Flapping Tremor“) sind wegweisende Befunde. Bei den chronischen Verlaufsformen sind Fluktuationen häufig. Bei kurzfristiger Dauer ist die Störung zunächst reversibel, wiederholte Schübe führen jedoch zu bleibenden neurologischen Defiziten. Im fulminanten Leberversagen kommt es über einen akuten Verwirrheitszustand zu Stupor und zum hepatischen Koma. In diesen schweren Fällen können auch Dezerebrierungs- und Dekortikationszeichen, eine Hyperreflexie und bilaterale Pyramidenbahnzeichen auftreten. Das eindeutige klinische Bild und die typischen Laborveränderungen bereiten in der Regel keine differenzialdiagnostischen Schwierigkeiten. Eine zerebrale Bildgebung sollte jedoch zum Ausschluss einer chronischen zerebralen Blutung vor dem Hintergrund der oft bestehenden Gerinnungsstörung durchgeführt werden. Das EEG ist immer pathologisch verändert und zeigt nebst einer diffusen Verlangsamung mit Desorganisation des Grundrhythmus triphasische Wellen [41].

Die Häufigkeit epileptischer Anfälle im Rahmen der Leberinsuffizienz wird in der Literatur verschieden beurteilt. Werden Alkoholentzugssyndrome dazugezählt, kommt es bei bis zu 30% der Patienten zu epileptischen Anfällen [48]. Sie treten üblicherweise in späten Krankheitsstadien beim bereits komatösen Patienten und beim fulminantem Leberversagen auf.

### Endokrine Störungen

Die Autoimmunthyroiditis Hashimoto ist die häufigste Ursache der Hypothyreose in nicht Jodmangelgebieten. Beim Myxödemkoma führt eine schwere Hypothyreose zu einer progredienten Bewusstseinsstörung mit Hypothermie und anderen Symptomen [49]. Das Myxödemkoma ist ein medizinischer Notfall mit entsprechend hoher Mortalität. Dank früherer Erkennung der Schilddrüsenunterfunktion ist es im heutigen Umfeld selten geworden. Bei 50% der Patienten trägt eine relevante Hyponaträmie zusätzlich zur Enzephalopathie bei. Im EEG lassen sich eine generalisierte Verlangsamung und selten triphasische Wellen nachweisen [49]. 20-25% der Patienten im Myxödemkoma entwickeln fokale oder generalisierte Anfälle [50], manchmal auch als Status epilepticus [51, 52].

Die Hashimoto-Enzephalopathie beschreibt ein ausgesprochen seltenes und eigenständiges Krankheitsbild [53, 54]. Sie präsentiert sich sehr heterogen mit fulminanten, subakuten aber auch chronischen Verläufen mit Verwirrtheit, Bewusstseinsstörung, Anfällen und multifokalem Myoklonus [54, 55]. Andere neurologische Zeichen können in Form von Pyramidenbahnzeichen und organischen Psychosen mit Halluzinationen hinzutreten. Die Hashimoto-Enzephalopathie geht ohne Schilddrüsenfunktionsstörung einher. Postuliert wird bei hohem Schilddrüsenantikörpertiter ein autoimmunes Geschehen. Im EEG zeigt sich fast immer eine Verlangsamung der Grundaktivität, fokale Spikes und scharfe Wellen und andere epileptiforme Potenziale sind weniger häufig [56, 57]. Triphasische Wellen und frontale intermittierende rhythmische Deltaaktivität (FRIDA) wurden ebenfalls beschrieben. Zwei Drittel der Patienten erleiden fokale oder generalisierte tonisch-klonische Anfälle [58], und 10% auch einen Status epilepticus [59].

Häufigste Aetiologien einer Hyperthyreose sind die Immunthyreopathie (Morbus Basedow) und die funktionelle Autonomie (toxisches Adenom, toxische oder autonome Knotenstruma). Neurologische Symptome der Thyreotoxikose umfassen Verhaltens- und Persönlichkeitsstörungen (Psychosen, Unruhe aber auch depressive Verstimmung) und in weniger ausgeprägten Fällen auch Ängste, Unruhe, Reizbarkeit sowie emotionale Labilität mit Schlafstörungen [60]. Andere neurologische Zeichen sind Tremor, Hyperreflexie und Pyramidenbahnzeichen [61]. Ältere Patienten zeigen oft eine apathische Variante mit depressiver Verstimmung und

typischer neurokognitiver Beeinträchtigung [62]. Die Störung entwickelt sich in der Regel nicht akut, sondern protrahiert ähnlich einer demenziellen Entwicklung [63]. Die thyreotoxische Krise (englisch „thyroid storm“) verläuft hingegen fulminant und führt unbehandelt über einen agitierenden Verwirrheitszustand zu Somnolenz und schliesslich zum Koma [64]. Die thyreotoxische Krise wird oft durch Stressoren wie Fieber, Sepsis,

Trauma oder Operationen ausgelöst. Zwei Drittel der Patienten mit Hyperthyreose zeigen EEG-Veränderungen [65, 66]. Typische Befunde sind eine diffuse Verlangsamung, bitemporale scharfe Wellen, „polyspike“- und „slow-wave“-Entladungen [67]. Auch unter Photostimulation auftretende triphasische Wellen wurden beschrieben [68]. Bei schweren Thyreotoxikosen treten die schnellen Frequenzen gegenüber einer zunehmenden

**Tabelle 2:**

Klinische Differenzierung zwischen epileptischen versus systemisch-metabolischen Störungen

	<b>Epileptisch</b>	<b>Systemisch-metabolisch</b>
<b>Anamnese</b>	Status nach epileptischen Anfällen  Nächtliche Störungen  Risiko für Anfälle (Schädel-Hirntrauma, Schlaganfall, positive Familienanamnese)	Vorbestehende Störung (Diabetes, Niereninsuffizienz, Lebererkrankung, postoperativer Zustand)
<b>Medikamente und Gewohnheiten</b>	Medikamentenreduktion, Stopp von Antiepileptika	Medikation (Anticholinergika, Dopaminagonisten, Steroide, Sedativa, Antiepileptika)  Drogen, Alkohol
<b>Klinische Untersuchung</b>	Fokal neurologische Ausfälle	
<b>Semiologien</b>	Rhythmische motorische Aktivität  rhythmischer (Myo-)Klonus, Nystagmus  Repetitive stereotype Automatismen  Repetitive stereotype Halluzinationen  Aphasie	Aterixis  unregelmässiger multifokaler Myoklonus  Wenige, nicht stereotype Automatismen  Multimodale, nicht stereotype Halluzinationen  Dysarthrie, reduzierte Sprachproduktion
<b>Verlauf</b>	Einmalig oder im Status teils fluktuierend	Weniger fluktuierend, protrahierter oft zunehmender Verlauf
<b>EEG</b>	Teils epileptiforme Aktivitäten	Stark verlangsamtes EEG mit triphasischen Wellen
<b>Laborbefunde</b>		Typische Laborbefunde (metabolisch-endokrine Störung, Organdysfunktion)

den Dysrhythmie mit unregelmässigen höheren, langsameren Wellen immer mehr in den Hintergrund [69, 70]. Epileptische Anfälle sind selten, können fokal oder generalisiert sein und treten vor allem im Rahmen der akuten Entgleisung auf. Häufig entstehen Anfälle auf dem Boden einer vorbestehenden Epilepsie.

### Differenzialdiagnostische Kriterien zur Abgrenzung epileptischer versus metabolisch-systemischer Störungen

Die Abgrenzung von systemisch-metabolischen Störungen gegenüber epileptischen Anfällen und postiktalen Zuständen stellt eine diagnostische Herausforderung dar. **Tabelle 2** stellt klinische Merkmale zur Differenzierung zwischen epileptischen und nichtepileptischen Störungen zusammen. Zur Differenzierung dieser Störungen sind eine umfassende Anamnese und die klinische Untersuchung unabdingbare Voraussetzungen. Darüber hinaus lassen die beobachteten Semiologien, der unmittelbare Krankheitsverlauf und die weitere apparative (EEG) und laborchemische Diagnostik eine aetiologische Zuordnung in den meisten Fällen zu. Die klinische Beurteilung ist Grundlage, um die Ursache der Störung zu identifizieren, deren Prognose zu etablieren und eine adäquate Behandlung einzuleiten. Die erhobenen Befunde sind jedoch nur hilfreich, wenn sie sich zwanglos in den klinischen Kontext einreihen lassen.

Für eine metabolisch-systemische Ursache sprechen besonders ein bestehender Diabetes mellitus, eine schwere Nieren- oder Lebererkrankung, ein fieberhafter Infekt oder ein postoperativer Zustand. Angaben über frühere epileptische Anfälle, nächtliche Störungen und Komorbiditäten mit erhöhtem Anfallsrisiko (Schädelhirntrauma, Schlaganfall oder eine positive Familienanamnese) sprechen dagegen für ein iktales Geschehen. Eine genaue Medikamenten- und Suchtmittelanamnese ist besonders zur Identifikation potenzieller Medikamentennebenwirkungen, von Intoxikationen und Entzugssyndromen hervorzuheben.

Die neurologische Untersuchung sollte die Natur und den Schweregrad der Störung festhalten und eine primäre Erkrankung des Zentralnervensystems ausschliessen (meningeale Reizung bei Meningitis oder Subarachnoidalblutung, fokale neurologische Ausfälle oder Hinweise auf erhöhten intrakraniellen Druck bei Raumforderungen). Bei metabolischen oder systemischen Störungen fehlen meistens lateralisierende Befunde. Metabolische Erkrankungen führen typischerweise zu einem symmetrischen morphologischen oder funktionellen Ausfallmuster. Bekannte Beispiele sind hierfür die bilateralen Striatumnekrosen nach Hypoglykämie, der symmetrische Befall der Corpora mamillaria bei der Wernicke-Enzephalopathie oder die häufige Symmetrie bei der pontinen Myelinolyse. Die allgemein-internistische Untersuchung ist ebenfalls nicht zu vernachlässigen. So können zum Beispiel ein Ikterus, As-

zites oder eine Hypothermie Zeichen einer Leberinsuffizienz sein. Tachykardie, Gewichtsverlust und warme feuchte Haut mit oder ohne Wärmeintoleranz legen eine Hyperthyreose nahe.

Typische Semiologien wie Automatismen oder repetitive und stereotype motorische Phänomene und rhythmische motorische Aktivität wie ein Myoklonus, seltener Nystagmen können iktales Symptome darstellen. Wogegen ein multifokaler, unregelmässiger Myoklonus und Asterixis charakteristische Zeichen einer metabolischen Störung sind. Sprachstörungen bis hin zur Aphasie und Vokalisationen sind ein häufiges iktales Symptom, eine echte Aphasie ist dagegen bei metabolischen Störungen eine Ausnahme.

Auch der zeitliche Verlauf der Störung kann zur Abgrenzung epileptischer Phänomene beitragen. Epileptische Störungen, speziell im Status epilepticus fluktuieren mehr, metabolische Störungen zeigen einen protrahierten und oft zunehmenden Verlauf der Bewusstseinsstörung. Das Ansprechen auf die Gabe von intravenösen Benzodiazepinen oder Antikonvulsiva sollte den Verdacht auf eine epileptische Genese der Bewusstseinsstörung im Sinne eines Status epilepticus lenken.

Die Abgrenzung metabolischer Störungen zu epileptischen Anfällen kann im Einzelfall schwierig sein. Eine absolute Abgrenzung zwischen epileptischen und nichtepileptischen Enzephalopathien ist nicht immer möglich, und Mischbilder aus iktales epileptischen und metabolischen Störungen kommen häufig vor. Das EEG kann hier entscheidende Hinweise zur Natur der Störung beitragen, ist aber nicht beweisend. So ist der Nachweis epileptiformer Potenziale sehr suggestiv für eine iktales Genese. Schliesslich können einfache und spezielle Laboruntersuchungen eine Vielzahl von metabolischen Störungen und Organdysfunktionen identifizieren oder ausschliessen.

### Referenzen

1. Chen R, Young G. Metabolic Encephalopathies. In: Bolton CF, Young GB (eds): *Baillers Clinical Neurology*. London: Bailliere Tindall, 1996: 577
2. Ely EW, Stephens RK, Jackson JC et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med* 2004; 32: 106-112
3. Earnest M, Parker W. Metabolic encephalopathies and coma from medical causes. In: Grotta J (ed): *Management of the Acutely Ill Neurological Patient*. New York: Churchill Livingstone. 1993: 1
4. Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94-100
5. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. *JAMA* 1996; 275: 470-473
6. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A et al. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289: 1652-1658
7. Malouf R, Brust JC. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations,

- and outcome. *Ann Neurol* 1985; 17: 421-430
8. Ko AH, Bergsland EK, Lee GA. Tumor-associated hypoglycemia from metastatic colorectal adenocarcinoma: case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 192-196
  9. Venna N, Sabin TD. Tonic fecal seizures in nonketotic hyperglycemia of diabetes mellitus. *Arch Neurol* 1981; 38: 512-514
  10. Singh BM, Strobos RJ. Epilepsia partialis continua associated with nonketotic hyperglycemia: clinical and biochemical profile of 21 patients. *Ann Neurol* 1980; 8: 155-160
  11. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102: 164-168
  12. Tierney WM, Martin DK, Greenlee MC et al. The prognosis of hyponatremia at hospital admission. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 380-385
  13. Riggs JE. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 2002; 20: 227-239, vii
  14. Bhardwaj A. Neurological impact of vasopressin dysregulation and hyponatremia. *Ann Neurol* 2006; 59: 229-236
  15. Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney Int* 1976; 10: 104-116
  16. Daggett P, Deanfield J, Moss F. Neurological aspects of hyponatraemia. *Postgrad Med J* 1982; 58: 737-740
  17. Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997; 102: 67-77
  18. Sparacio RR, Anziska B, Schutta HS. Hyponatremia and chorea. A report of two cases. *Neurology* 1976; 26: 46-50
  19. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1493-1499
  20. Friis-Hansen B, Buchthal F. EEG findings in an infant with water intoxication and convulsions incident to hypernatraemia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 19: 387-390
  21. Hogan GR, Dodge PR, Gill SR et al. Pathogenesis of seizures occurring during restoration of plasma tonicity to normal in animals previously chronically hypernatremic. *Pediatrics* 1969; 43: 54-64
  22. Shek CC, Natkunam A, Tsang V et al. Incidence, causes and mechanism of hypercalcaemia in a hospital population in Hong Kong. *Q J Med* 1990; 77: 1277-1285
  23. Mundy GR. Evaluation and treatment of hypercalcemia. *Hosp Pract (Off Ed)* 1994; 29: 79-84; discussion 84-76
  24. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1196-1203
  25. Allen EM, Singer FR, Melamed D. Electroencephalographic abnormalities in hypercalcemia. *Neurology* 1970; 20: 15-22
  26. Swash M, Rowan AJ. Electroencephalographic criteria of hypocalcemia and hypercalcemia. *Arch Neurol* 1972; 26: 218-228
  27. Chen TH, Huang CC, Chang YY et al. Vasoconstriction as the etiology of hypercalcemia-induced seizures. *Epilepsia* 2004; 45: 551-554
  28. Pattou F, Combemale F, Fabre S et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998; 22: 718-724
  29. Agarwal N, Pitchumoni CS. Acute pancreatitis: a multisystem disease. *Gastroenterologist* 1993; 1: 115-128
  30. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 307-318
  31. Gupta MM. Medical emergencies associated with disorders of calcium homeostasis. *J Assoc Physicians India* 1989; 37: 629-631
  32. Wong ET, Rude RK, Singer FR, Shaw ST, Jr. A high prevalence of hypomagnesemia and hypermagnesemia in hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 348-352
  33. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005; 20: 3-17
  34. Whang R. Magnesium deficiency: pathogenesis, prevalence, and clinical implications. *Am J Med* 1987; 82: 24-29
  35. Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 90-97
  36. Halevy J, Bulvik S. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Arch Intern Med* 1988; 148: 153-155
  37. Brown GR, Greenwood JK. Drug- and nutrition-induced hypophosphatemia: mechanisms and relevance in the critically ill. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 626-632
  38. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 1-8
  39. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ et al. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit Care Med* 1993; 21: 98-103
  40. Bolton C, Young G. Uremic Encephalopathy. In: Bolton CF, Young GB (eds): *Neurological Complications of Renal Disease*. Stoneham: Butterworth-Heinemann, 1990: 44
  41. Brenner RP. The electroencephalogram in altered states of consciousness. *Neurol Clin* 1985; 3: 615-631
  42. Raskin NH, Fishman RA. Neurologic disorders in renal failure (second of two parts). *N Engl J Med* 1976; 294: 204-210
  43. Raskin NH, Fishman RA. Neurologic disorders in renal failure (first of two parts). *N Engl J Med* 1976; 294: 143-148
  44. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976; 294: 184-188
  45. Mahoney CA, Arieff AI. Uremic encephalopathies: clinical, biochemical, and experimental features. *Am J Kidney Dis* 1982; 2: 324-336
  46. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K et al. Hepatic encephalopathy – definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716-721
  47. Fraser CL, Arieff AI. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 865-873
  48. Adams R, Foley J. The neurological disorders associated with liver disease. In: Meritt HH, Hare CC (eds): *Metabolic and Toxic Diseases of the Nervous System*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1953; 32: 198-237
  49. Sanders V. Neurologic manifestations of myxedema. *N Engl J Med* 1962; 266: 599-603 concl
  50. Myers L, Hays J. Myxedema coma. *Crit Care Clin* 1991; 7: 43-56
  51. Woods KL, Holmes GK. Myxedema coma presenting in status epilepticus. *Postgrad Med J* 1977; 53: 46-48
  52. Jansen HJ, Doebe SR, Louwse ES et al. Status epilepticus caused by a myxedema coma. *Neth J Med* 2006; 64: 202-205
  53. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; 2: 512-514
  54. Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers – report of 5 cases. *Neurology* 1991; 41: 228-233
  55. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; 243: 585-593
  56. Rodriguez AJ, Jicha GA, Steeves TD et al. EEG changes in a patient with steroid-responsive encephalopathy associated with antibodies to thyroperoxidase (SREAT, Hashimoto's encephalopathy). *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 371-373



57. Gayatri NA, Whitehouse WP. Pilot survey of Hashimoto's encephalopathy in children. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 556-558
58. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; 60: 164-171
59. Ferlazzo E, Raffaele M, Mazza I, Pisani F. Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 328-330
60. Stern RA, Robinson B, Thorner AR et al. A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996; 8: 181-185
61. Newcomer J, Haire W, Hartman CR. Coma and thyrotoxicosis. *Ann Neurol* 1983; 14: 689-690
62. Martin FI, Deam DR. Hyperthyroidism in elderly hospitalised patients. Clinical features and treatment outcomes. *Med J Aust* 1996; 164: 200-203
63. Fukui T, Hasegawa Y, Takenaka H. Hyperthyroid dementia: clinicoradiological findings and response to treatment. *J Neurol Sci* 2001; 184: 81-88
64. Trasciatti S, Prete C, Palummeri E, Foppiani L. Thyroid storm as precipitating factor in onset of coma in an elderly woman: case report and literature review. *Aging Clin Exp Res* 2004; 16: 490-494
65. Korczyn AD, Bechar M. Convulsive fits in thyrotoxicosis. *Epilepsia* 1976; 17: 33-34
66. Skanse B, Nyman GE. Thyrotoxicosis as a cause of cerebral dysrhythmia and convulsive seizures. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1956; 22: 246-263
67. Jabbari B, Huott AD. Seizures in thyrotoxicosis. *Epilepsia* 1980; 21: 91-96
68. Primavera A, Brusa G, Novello P. Thyrotoxic encephalopathy and recurrent seizures. *Eur Neurol* 1990; 30: 186-188
69. Vague J, Gastaut H, Codaccioni JL, Roger A. EEG in thyroid diseases. *Ann Endocrinol (Paris)* 1957; 18: 996-1008
70. Jackson IM, Renfrew S. The diagnostic value of the EEG in thyrotoxicosis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1966; 52: 399-403

**Korrespondenzadresse:**

**Daniel Gujer**

**Klinik Bethesda**

**3233 Tschugg**

**Tel. 0041 32 338 44 44**

**Fax 0041 32 338 40 10**

**gujer.d@klinik-bethesda.ch**