

Erfolgreiche Behandlung von paroxysmalen nichtepileptischen Ereignissen mit Piracetam

Zwei Kasuistiken

Frank Häbeler, Olaf Reis, Johannes Buchmann und Steffen Weirich, Rostock

Paroxysmale nichtepileptische Ereignisse (PNEE) sind ein weit verbreitetes Phänomen in der Kindheit und Jugend. Psychogene Anfälle manifestieren sich hauptsächlich in der Pubertät, wobei Mädchen dominieren.

Neben erfolgreichen nichtmedikamentösen Strategien wie kognitiver Verhaltenstherapie und Psychoedukation der oft verängstigten Patienten und deren Angehörigen ist als medikamentöse Behandlung Sertralin in kontrollierten Studien eingesetzt worden. Die Ergebnisse dieser Studien bleiben den Nachweis einer Effizienz von Sertralin schuldig.

Aus dem Spektrum paroxysmaler nichtepileptischer Ereignisse liegen bisher nur für Affektkrämpfe zwei kontrollierte Studien mit Piracetam und überzeugenden Ergebnissen vor. In den zwei nachfolgend beschriebenen Fällen wurde versucht, diese Behandlung auch für andere psychogene Anfälle anzuwenden. Zwei adolescenten Patientinnen mit hoch frequenten und die Lebensqualität erheblich einschränkenden „psychogenen Anfällen“ wurde Piracetam verabreicht. Unter der Dosis von jeweils 1600 mg/Tag traten die Anfälle im beobachteten Zeitraum von 12 Wochen kaum noch auf.

Schlüsselwörter: Paroxysmale nichtepileptische Ereignisse, psychogene Anfälle, Piracetam, Kasuistiken

Psychopharmakotherapie 2018;25:243–6.

Zeitlich immer wiederkehrende neuropsychiatrische Symptomatiken lassen im Kindesalter schnell den Verdacht auf ein epileptisches Geschehen aufkommen. Die höchste Inzidenz für epileptische Anfälle liegt in der frühen Kindheit mit Werten bis zu 5%. Wenn die entsprechende Diagnostik aber keinen Anhaltspunkt für das Vorliegen epileptischer Anfälle und/oder eine Epilepsie erbringt, stellen diese oft klinisch dramatisch anmutenden Phänomene eine große Herausforderung für alle Beteiligten dar. Entsprechend der „Zweier-Regel“ sollte bei zwei Anfällen pro Woche, die auf mindestens zwei Antiepileptika nicht ansprechen, und zwei normalen EEG an paroxysmale nichtepileptische Ereignisse (PNEE) gedacht werden. Die Nomenklatur ist bezüglich dieser neuropsychiatrischen Symptomatiken nicht einheitlich. Einerseits wird auch von nichtepileptischen paroxysmalen Störungen [12] und an-

dererseits von psychogenen nichtepileptischen Anfällen (psychogenic non-epileptic seizures [PNES]) als eine Form von Konversionsstörungen oder einer funktionellen neurologischen Symptomstörung gesprochen [2]. Klassifiziert werden diese wiederkehrenden neuropsychiatrischen Symptomatiken als paroxysmale nichtepileptische Ereignisse (PNEE). Sie können sich klinisch in folgenden vier Bereichen zeigen: a) motorische Manifestation mit Zittern des ganzen Körpers oder der Extremitäten, komplex motorische Entäußerungen, und asymmetrisches Posieren der Gliedmaßen; b) orale/vokale Manifestation mit Schreien, Vokalisationen, Weinen, Seufzen; c) Verhaltensveränderungen wie Innehalten, Starren und d) autonome Manifestation wie Gesichtsrötung und Atemanhalten [5]. Andere Autoren unterscheiden diese nichtepileptischen Ereignisse, zu denen auch Synkopen, Parasomnien,

Migräne, transitorische ischämische Attacken und paroxysmale Bewegungsstörungen zählen, von psychogenen nichtepileptischen Anfällen [12, 16]. Van Dijk et al. [20] propagierten ein Klassifikationsschema für Zustände mit transitorischem Bewusstseinsverlust (transient loss of consciousness [TLOC]). Sie definierten TLOC als einen plötzlichen, kurz anhaltenden und spontan remittierenden Bewusstseinsverlust. Synkopen sind demnach TLOC mit einer zerebralen Hypoperfusion. Ihrem Verständnis nach zählen neben

Prof. Dr. med. habil. Frank Häbeler, Tagesklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie der GGP Gruppe, Dierkower Höhe 14, 18146 Rostock, E-Mail: frank.haessler@ggp-gruppe.de

Priv.-Doz. Dr. phil. Olaf Reis, Prof. Dr. med. habil. Johannes Buchmann, Dr. med. Steffen Weirich, Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Universitätsmedizin Rostock

Synkopen auch generalisierte epileptische Anfälle und psychogene nichtepileptische Anfälle dazu. Reuber et al. [17] beschrieben, dass Patienten mit psychogenen nichtepileptischen Anfällen im Vergleich zu Patienten mit epileptischen Anfällen und Patienten mit Synkopen über häufiger auftretende TLOC-assoziierte Symptome berichteten.

Epidemiologie

Populationsbasierte Prävalenzzahlen über die Häufigkeit dieser Phänomene liegen nicht vor. Geschätzt wird eine Häufigkeit zwischen 0,1% und 4,6% [11]. Unter den Kindern, bei denen eine Videoelektroenzephalographie (VEEG) durchgeführt wurde, wiesen 3,5 bis 43% derartige paroxysmale nichtepileptische Ereignisse auf [15]. In einer aktuelleren Publikation untersuchten Park et al. [14] retrospektiv 887 Kinder und Jugendliche, die zwischen 2001 und 2014 zur Epilepsiediagnostik aufgenommen worden waren. 15,9% zeigten im Rahmen der videogestützten Diagnostik PNEE. Bei den unter 6-Jährigen traten vorherrschend Verhaltenssymptome, Bewegungen im Schlaf und Starren auf. Paroxysmale nichtepileptische Anfälle können physiologisch/organisch (43,2%) bzw. psychogen (56,8%) bedingt sein, wobei psychogene Anfälle später, das heißt in der Pubertät auftreten und häufiger bei Mädchen vorkommen [21]. Bei etwa 10% aller Betroffenen treten auch epileptische Anfälle auf.

Therapie

Die Population mit PNEE ist sehr heterogen. Deshalb existieren weder für die einzelnen Untergruppen noch für PNEE im Allgemeinen Behandlungsleitlinien. Baslet et al. [3] empfehlen drei Behandlungsphasen. Die erste Phase umfasst die Aufklärung über die Diagnose und die psychodynamischen Zusammenhänge, die zweite die akute psychotherapeutische und/oder psychopharmakologische Intervention und die dritte fokussiert auf die Langzeittherapie. Der

Erfolg der Behandlung hängt im Wesentlichen von der Einstellung der Patienten ab. Schon die Aufklärung über die nicht organische Genese der Störung führt bei etwa 20% der betroffenen Patienten zu einer Symptomreduktion oder gar -freiheit [8].

Nichtmedikamentöse Therapien

Einige Studien unterstreichen den Nutzen kognitiver Verhaltenstherapie. In der Untersuchung von Goldstein et al. [7] zeigte die Gruppe mit Standardbehandlung und kognitiver Verhaltenstherapie nach 12 Wochen eine signifikante Anfallsfrequenzreduktion von zwölf auf zwei Ereignisse pro Monat. In der Gruppe mit alleiniger Standardtherapie betrug die Anfallsreduktion nur 1,25 Ereignisse pro Monat. Der Effekt war nicht anhaltend. Nach drei Monaten ließen sich keine statistischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mehr nachweisen. In einer 16-wöchigen vierarmigen Studie betrug die Anfallsreduktion in der Gruppe mit kognitiver Verhaltenstherapie 51,4%. Signifikant verbesserte sich das psychische Befinden hinsichtlich Depression und Ängsten und damit die Lebensqualität und die globale Funktionsfähigkeit. In der kombinierten Gruppe, die sowohl mit kognitiver Verhaltenstherapie als auch Sertralin behandelt wurde, reduzierten sich die Anfälle um 59,3% [10].

In einer randomisierten kontrollierten Studie mit Gruppensitzungen (eine Sitzung pro Monat über drei Monate) zeigte die Gruppe mit Psychoedukation einen Rückgang von Notfalleinsätzen und Hospitalisierungen, aber keine Anfallsreduktion [4].

Medikamentöse Strategien

In den wenigen durchgeführten psychopharmakologischen Studien wurde das Antidepressivum Sertralin eingesetzt [3]. Die Arbeitsgruppe um LaFrance konnte bei ihren 33 eingeschlossenen Patienten über 12 Wochen keinen Unterschied in der Änderung der Auftretenshäufigkeit paroxysmaler nichtepileptischer Ereignisse zwischen der Placebo-Gruppe und der Gruppe mit

Sertralin in einem Zweiwochenzeitraum vor und während der Behandlung feststellen [9]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen LaFrance et al. [10] in ihrer vierarmigen Studie. Die Gruppe, die nur Sertralin erhalten hatte, zeigte keine Anfallsreduktion.

Als eine erfolgreiche Strategie zur Anfallsreduktion erwies sich in einer randomisierten kontrollierten Studie das sofortige Absetzen der antiepileptischen Medikation, was aber zu einem Anstieg eingenommener Notfallmedikamente führte [13].

In der Therapie von Affektkrämpfen konnte in zwei kontrollierten Studien die Effizienz von Piracetam nachgewiesen werden. Piracetam ist ein zyklisches Derivat der Gamma-Aminobuttersäure (GABA) und regt den zellulären Zuckerstoffwechsel und die Sauerstoffverwertung im Gehirn an, ohne direkt in das GABAerge Transmittersystem einzugreifen. Es ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung von chronischen hirnganisch bedingten Leistungsstörungen, daneben unter anderem zur adjuvanten Behandlung von Myoklonus-Symptomen kortikalen Ursprungs. Die Anwendung bei PNEE entspricht einem Off-Label-Use.

Sawires und Botrous [18] behandelten 40 Kinder, die an Affektkrämpfen litten, entweder mit Piracetam oder mit Placebo. Vier Monate lang wurden die Kinder beobachtet. Innerhalb der Piracetam-Gruppe kam es in diesen vier Monaten zu einer signifikanten Reduktion der Affektkrämpfe von durchschnittlich 5,5 auf 1 pro Monat. Nebenwirkungen wurden nicht berichtet. Abbaskhanian et al. [1] behandelten 150 Kinder im Alter von 6 bis 24 Monaten. In der Piracetam-Gruppe (n=75) erhielten die Kinder 40 mg/kg/Tag. Bereits nach einem Monat kam es in 47% zu einer Vollremission und in 34% zu einer Partialremission. In der Placebo-Gruppe zeigten 93% keine Wirkung und 75 eine Partialremission. Nach drei Monaten traten in 77% der Piracetam-Gruppe und in 6% der Placebo-Gruppe keine Affektkrämpfe mehr auf. Unter Piracetam zeigten zwei Patienten emotionale Labilität und zwei Patienten

Übelkeit. In der Placebo-Gruppe waren es nur zwei Patienten mit Übelkeit.

In einer eigenen Untersuchung wurde ein 4-jähriges Mädchen, das seit dem 3. Lebensjahr etwa 1-mal/Woche Affektkrämpfe mit Umfällen aufwies, mit Piracetam behandelt, wobei es unter 2-mal 800 mg zunächst nur noch vereinzelt und ab fünfmonatiger Einnahme kein einziges Mal mehr zum Umfallen kam [6]. Diese Erfahrung initiierte die Behandlung von zwei jugendlichen Patientinnen mit paroxysmalen nichtepileptischen Ereignissen mit Piracetam.

Kasuistiken

Patient 1

Die 17-jährige Jugendliche litt bei teilstationärer Aufnahme bereits seit über anderthalb Jahren an einer depressiven Symptomatik mit selbstverletzendem Verhalten, Schlafstörungen und latenten Suizidgedanken. Seit fünf Monaten waren jedoch nahezu täglich zusätzlich krampfartige Zuckungen von 30 Sekunden bis zwei Minuten am ganzen Körper, betont im Schultergürtelbereich aufgetreten, die insbesondere in emotionalen Belastungssituationen vorkamen. Aus diesem Grund fühlte die Jugendliche sich auch nicht mehr in der Lage, in die Schule zu gehen.

Die Geburt und frühkindliche Entwicklung verliefen unauffällig. In die Kindergartenzeit fiel die Trennung der Eltern. Die Einschulung erfolgte zeitgerecht mit sechs Jahren. Ab der 5. Klasse besuchte sie das Gymnasium. Die erste ambulante kinder-jugendpsychiatrische Vorstellung wegen depressiver Stimmungen fand 17 Monate vor der Indexaufnahme statt.

Bis auf eine Übergewichtigkeit mit einem BMI von 26,3 bot sie bei der Aufnahme weder somatische noch neurologische Auffälligkeiten.

Die Patientin war im Kontakt höflich aber zurückhaltend. Sie sprach sehr leise, vermied zumeist den Blickkontakt, indem sie zu Boden schaute, und wirkte motorisch stark angespannt. Die Stimmung war gedrückt bis gereizt, der Affekt labil jedoch schwingungsfähig, der

Antrieb leicht vermindert. Sie berichtete von langjährigem selbstverletzenden Verhalten und Lebensüberdruss-Gedanken, ohne akute Suizidalität. Testpsychologisch konnten sowohl die gute intellektuelle Ausstattung als auch die depressive Symptomatik und die maladaptiven Strategien im Umgang mit Emotionen bestätigt werden.

In der Persönlichkeitsdiagnostik zeigten sich in der Gesamtschau Hinweise auf eine auffällige Persönlichkeitsentwicklung. Die paranoiden und regressiven Anteile in Verbindung mit Selbstzweifeln und reduziertem Vertrauen in erwachsene Bezugspersonen ließen sich deutlich in Verbindung mit den konflikthaften Beziehungserfahrungen im familiären Kontext bringen und wurden von der Patientin auch so reflektiert.

Im strukturierten klinischen Interview ergaben sich nach den Kriterien der ICD-10 sowie des DSM-IV deutliche Hinweise auf eine traumatische Verarbeitung von Kindheitserlebnissen. Die beschriebenen und beobachteten krampfartigen Zuckungen bei erhaltenem Bewusstsein wurden von uns in diesem Kontext als ein dissoziatives Geschehen im Rahmen paroxysmaler nichtepileptischer Ereignisse interpretiert. Das EEG war mehrfach unauffällig.

Die Einstellung auf Piracetam 2-mal 800 mg sollte dabei insbesondere der Verringerung der dissoziativen Anfälle dienen und wurde vier Wochen nach der Indexaufnahme begonnen. Während des gesamten Aufenthalts vertrug die Patientin das Medikament gut. Es konnten keine Nebenwirkungen festgestellt werden. Die Anfälle wurden seltener und bei Entlassung hatte sie seit über einem Monat nicht mehr von Zuckungen berichtet. Auch das selbstverletzende Verhalten hatte parallel abgenommen. Die „Anfallsfreiheit“ besteht zum Berichtszeitpunkt seit nunmehr zehn Monaten.

Patient 2

Bei der zweiten, nunmehr 18-jährigen Patientin entwickelten sich im Alter von 15 Jahren motorische Zu-

ckungen, die den gesamten Körper betrafen (Kopf, Rumpf, Arme und Beine). Nicht selten sackte sie in einem solchen „Anfall“ zusammen, war aber nie bewusstlos. Die primäre Diagnostik einschließlich EKG, cMRT, EEG und Langzeit-EEG zeigte keinerlei Auffälligkeiten in Richtung Epilepsie. Trotz nichtrhythmischer, muskelübergreifender, kleinvolumiger Bewegungen des Rumpfes und der Extremitäten während einer EEG-Ableitung ließen sich keine epilepsietypischen Potenziale nachweisen. Insgesamt fünf stationäre Aufenthalte in verschiedenen Kliniken erhärteten den Verdacht auf dissoziative Anfälle. Die Patientin verfügt über eine durchschnittliche Intelligenz im oberen Bereich und besucht das Gymnasium mit gutem Erfolg. Sie ist musikalisch sehr begabt und singt im Chor. Bis auf die Trennung der Eltern vor 13 Jahren finden sich weder in der Biographie noch in der Persönlichkeit hinreichende Erklärungen für die Symptomatik. Trotz umfangreicher psychologischer und psychiatrischer Diagnostik konnten keine komorbiden psychischen Störungen nachgewiesen werden.

Die „Anfallsfrequenz“ betrug bis zum Alter von 17 Jahren etwa 3-mal/Woche, wobei nicht selten der Notarzt gerufen wurde. Es erfolgte die Einstellung auf Piracetam, zunächst 800 mg und dann 2-mal 800 mg täglich. Drei bis sechs Monate später hatte die Patientin nur noch einen Anfall mit Umfällen und zwei sehr blande verlaufende Sensationen, von denen niemand im Umfeld etwas mitbekam. Sie verspüre im Vorfeld eines solchen Ereignisses einen geringeren Druck im Zwerchfellbereich als ohne Piracetam. Dann machte sich eine Erhöhung auf 2-mal 1600 mg/Tag erforderlich, da es zweimal zum kurzzeitigen Umfallen kam. Seit der Erhöhung der täglichen Dosis war die Patientin zum Berichtszeitpunkt seit 16 Wochen wieder „anfallsfrei“.

Diskussion

Paroxysmale nichtepileptische Ereignisse imponieren oft dramatisch und überfordern nicht nur medizinische

Laien, wie Eltern, Lehrer und andere Beobachter. Neben einer differenzialdiagnostischen Abklärung kommt es deshalb auf eine effektive Behandlung an. Sowohl nichtmedikamentös als auch medikamentös existieren keine gesicherten Behandlungsoptionen, die zu einer signifikanten nachhaltigen Anfallsreduktion führen. Ernüchternd ist auch die Adhärenz in psychiatrischen Behandlungen: Die vierte Visite nahm nur noch 14% der Patienten mit psychogenen Anfällen wahr [19].

Aus Erfahrungen der Behandlung von Affektkrämpfen mit Piracetam wurde dieses Nootropikum erfolgreich bei zwei jugendlichen Patientinnen mit psychogenen Anfällen eingesetzt. Unter 1600 mg/Tag kam es nahezu zum Stillstand der psychogenen Anfälle, die zuvor in beiden Fällen mehr als 3-mal/Woche aufgetreten waren. Piracetam erwies sich nicht nur als wirksam, sondern auch als nebenwirkungsfrei.

Fazit für die Praxis

- Bei der Abklärung und Behandlungsplanung paroxysmaler nichtepileptischer Ereignisse ist eine enge Zusammenarbeit zwischen (Neuro-) Pädiatern und Kinder- und Jugendpsychiatern wichtig.
- Anhand einer detaillierten biopsychosozialen Anamnese unter Einbeziehung von Bezugspersonen ist frühzeitig nicht nur eine Aufklärung über die gefundenen Zusammenhänge erforderlich, sondern auch die Einleitung psychotherapeutischer und medikamentöser Maßnahmen.
- Das Nootropikum Piracetam hat sich in der Behandlung paroxysmaler nichtepileptischer Ereignisse als wirksam und nebenwirkungsarm erwiesen.

Interessenkonflikterklärung

F. Häbeler, O. Reis, S. Weirich und J. Buchmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Die hinter den Kasuistiken stehenden Patientinnen erklärten sich ausdrücklich mit der Veröffentlichung einverstanden.

Successful treatment of paroxysmal non-epileptic events using piracetam – two case reports

Paroxysmal non-epileptic events (PNEE) are highly prevalent among children and youth. Psychogenic seizures, a subgroup of PNEE, affect girls more often than boys and manifest themselves predominantly during adolescence. Different treatments, such as cognitive behavior therapy and psychoeducation, have been applied successfully on patients who are often terrified by the symptoms of PNEE. Sertraline has been used in RCT studies but provided no effects. Out of the spectrum of PNEE, only for breath-holding spells piracetam was used successfully. In the cases presented here, we applied piracetam on two female patients who suffered from highly frequent seizures reducing their quality of life. Under the dose of 1600 mg/d seizures disappeared almost completely within 12 weeks.

Key words: Paroxysmal non-epileptic events, psychogenic seizures, piracetam, case reports

Literatur

1. Abbaskhanian A, Ehteshami S, Sajjadi S, et al. Effects of piracetam on pediatric breath holding spells: A randomized double blind controlled trial. *Iran J Child Neurology* 2012;6: 9–15.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Arlington VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
3. Baslet G, Dworetzky B, Perez DL, Oser M. Treatment of psychogenic non-epileptic seizures: Updated review and findings from a mindfulness-based intervention case series. *Clin EEG Neurosci* 2015;46:54–64.
4. Chen DK, Maheshwari A, Franks R, Trolley GC, et al. Brief group psychoeducation for psychogenic non-epileptic seizures: a neurologist-initiated program in an epilepsy center. *Epilepsia* 2014;55:156–66.
5. Chen L, Knight EMP, Tuxhorn I, et al. Paroxysmal non-epileptic events in infants and toddlers: A phenomenological analysis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2015;69:351–9.
6. Conrad M, Hässler F. Kasuistik einer erfolgreichen Behandlung von Affektkrämpfen mit Piracetam. *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 2017;16:1–3.
7. Goldstein LH, Chalder T, Chgwedere C, Khondoker M, et al. Cognitive-behavioral therapy for psychogenic seizures. A pilot RCT. *Neurology* 2010;74:1986–94.
8. Hall-Patch L, Brown R, House A, et al. Acceptability and effectiveness of a strategy for

the communication of the diagnosis of psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsia* 2010;51:70–8.

9. LaFrance W, Keitner G, Papandonatos G, Blum A, et al. Pilot pharmacologic randomized controlled trial for psychogenic non-epileptic seizures. *Neurology* 2010;75:1166–73.
10. LaFrance WC Jr, Baird GL, Barry JJ, Blum AS, et al.; NES Treatment Trial (NEST-T) Consortium. Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014;71:997–1005.
11. Di Mario FR Jr. Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics* 2001;107:265–9.
12. Noachtar S, Güldiken B. Diagnose nichtepileptischer paroxysmaler Störungen und epileptischer Anfälle. *Nervenarzt* 2017;88:1109–18.
13. Oto M, Espie CA, Duncan R. An exploratory randomized controlled trial of immediate versus delayed withdrawal of antiepileptic drugs in patients with psychogenic non-epileptic attacks (PNEAs). *Epilepsia* 2010;51:1994–9.
14. Park EG, Lee J, Lee BL, Lee M, et al. Paroxysmal non-epileptic events in pediatric patients. *Epilepsy Behav* 2015;48:83–7.
15. Patel H, Scott E, Dunn D, et al. Non-epileptic seizures in children. *Epilepsia* 2007;48:2066–92.
16. Reuber M, Elger CE. Psychogenic non-epileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav* 2003;4:205–11.
17. Reuber M, Chen M, Jamnadas-Khoda J, et al. Value of patient-reported symptoms in the diagnosis of transient loss of consciousness. *Neurology* 2016;87:625–33.
18. Sawires H, Botrous O. Double-blind, placebo-controlled trial on the effect of piracetam on breath-holding spells. *Eur J Pediatrics* 2012;171:1063–7.
19. Tolchin B, Dworetzky BA, Baslet G. Long-term adherence with psychiatric treatment among patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* 2018;59:e18–e22.
20. Van Dijk JG, Thijs RD, Benditt DG, et al. A guide to disorders causing transient loss of consciousness: focus on syncope. *Nat Rev Neurology* 2009;5:438–48.
21. Yilmaz Ü, Serdaroğlu A, Gürkaş E, Hirfanoglu T, et al. Childhood paroxysmal nonepileptic events. *Epilepsy Behav* 2013; 27:124–9.