

Diagnose epilepsie bemoeilijkt door paniekstoornis met aspecifieke reactie op SSRI

A.J.B. WANDERS, A.S. DE LEEUW, H.J.G.M. VAN MEGEN

SAMENVATTING Het differentiaaldiagnostisch onderscheid maken tussen paniekstoornis en epilepsie kan een moeizaam proces zijn. In deze gevalsbeschrijving werd dit proces mede gecompliceerd doordat de ingestelde behandeling met de selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI) citalopram een partiële respons gaf, waardoor pas in het beloop van de behandeling aan epilepsie gedacht werd. Onderzoeksbevindingen wijzen erop dat SSRI's naast hun antidepressieve en angstwerende werking ook een anticonvulsief effect kunnen hebben. Er zijn echter ook aanwijzingen dat deze anticonvulsieve werking op langere termijn juist kan omslaan in een proconvulsief effect.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)5, 349-352]

TREFWOORDEN epilepsie, paniekstoornis, SSRI, serotonine

Symptomen zoals angst, benauwdheid, tintelingen, het gevoel dood te gaan en pijn op de borst zijn klachten die bij een variëteit aan cardiologische, neurologische en psychiatrische stoornissen kunnen optreden. Er is gebleken dat in deze differentiaaldiagnose vooral het onderscheid tussen de paniekstoornis en een epileptische aandoening moeilijk kan zijn (Hurley e.a. 2006). In een eerdere gevalsbeschrijving in dit tijdschrift illustreerden Maat e.a. (2006) dat het belangrijk is de aanwezigheid van epilepsie te overwegen bij het optreden van atypische psychische klachten.

Wij beschrijven een casus om te laten zien dat er een belangrijke factor is die deze differentiaaldiagnose bemoeilijkt, namelijk een potentieel anticonvulsief effect van een selectieve serotonineheropnameremmer (SSRI).

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 36-jarige man, meldde zich op onze polikliniek met nachtelijke aanvallen waar-

bij hij wakker schrok met een heel gespannen en verkrampd gevoel. Hij had dan ook last van benauwdheid en tintelingen. Tevens had hij last van pijnklachten op de borst. Hij werd doorverwezen door de huisarts, die een paniekstoornis vermoedde. De klachten waren een jaar geleden begonnen. Patiënt had tijdens de eerste aanval het gevoel dood te gaan. Hij meldde zich toen bij de afdeling Spoedeisende Hulp, waar de diagnose hyperventilatie werd gesteld. Sindsdien had hij aanvallen met een frequentie van ongeveer 30 maal per nacht. De huisarts startte behandeling met de SSRI citalopram 20 mg, waarna de frequentie van de aanvallen halveerde.

Patiënt was ervan overtuigd dat er een organische origine voor zijn klachten moest zijn en drong aan op aanvullend somatisch onderzoek. Hij werd onderzocht op de afdeling Cardiologie van een academisch ziekenhuis, maar daar vonden men geen cardiologische afwijkingen.

In het verleden had patiënt dezelfde aanvallen. Dit was in een periode waarin hij onder grote

druk stond als gevolg van arbeidsgerelateerde problemen. Toen de problemen op zijn werk waren opgelost, waren ook de aanvallen volledig verdwenen.

Bij psychiatrisch onderzoek kwamen geen duidelijke afwijkingen naar voren, behoudens een preoccupatie met de angst een dodelijke aandoening te hebben. Een recent doorgemaakte epididymitis en otitis leidden beide tot een grote angst voor respectievelijk een testiscarcinoom en een auriculaire maligniteit. Patiënt bleef volharden in een organisch lijden als verklaring voor zijn klachten en stond niet open voor een psychologische verklaring. Patiënt werd cognitieve gedragstherapie geadviseerd met als focus de disfunctionele gedachten met de interpretatie van lichamelijke symptomen als potentieel dodelijke aandoeningen. Daar de veronderstelde paniekaanvallen reageerden op de reeds door de huisarts ingestelde farmacotherapie werd deze gecontinueerd.

Bij een bezoek anderhalve maand na het stellen van de diagnose rapporteerde patiënt een toename in de aanvalsfrequentie. Hierop werd de dosering citalopram naar 30 mg verhoogd. Patiënt ervoer de volgende bijwerkingen: libidoverlies, exantheem op zijn armen, tintelingen in de extremiteiten en dubbelzien. Na verhogen van de dosis verdwenen de nachtelijke aanvallen en ook de bijwerkingen werden minder, enkel de tintelingen waren nog in lichte mate aanwezig. In deze periode startte ook de cognitieve gedragstherapie, wat leidde tot een vermindering van de vrees voor ziekte.

Twee maanden later begonnen de nachtelijke aanvallen weer, aanvankelijk een paar keer per nacht, maar al snel 20 tot 25 keer. Patiënt vertelde wakker te worden met een stokkende ademhaling en verkramping van het bovenlijf. Overdag had hij nu ook last van pijn op de borst. Hij bleef zijn favoriete sport mountainbiken beoefenen. Wat de presentatie atypisch maakte, was dat hij na deze forse lichamelijke inspanning minder in plaats van meer last had. De dosis citalopram werd verhoogd tot 60 mg, maar zonder effect.

Gezien het uitblijven van respons op de dosisverhoging en de atypische presentatie werd patiënt verwezen voor een slaaponderzoek in een epilepsiekliniek. Gedacht werd aan epilepsie vanwege het aanvalsgewijze karakter van de klachten met een plots begin en omdat epilepsie een van de differentiaaldiagnostische overwegingen is bij een paniekstoornis (DSM-IV-TR, p. 437).

In eerste instantie gingen in de epilepsiekliniek de gedachten vooral uit naar een slaapstoornis en werd ambulant polysomnografisch onderzoek verricht met extra cerebrale beplakking om ook eventuele epilepsie te kunnen beoordelen. Zowel bij klinische observatie als op het eeg zag men stereotiepe kenmerken voor frontale epilepsie. Er werd geen aanwijzing gevonden voor een basis voor het ontstaan van de epilepsie.

De behandeling met de SSRI werd afgebouwd en gestart werd met toediening van carbamazepine. Hierop verminderden vrijwel direct de nachtelijke aanvallen in frequentie en met een dosis van 600 mg carbamazepine verdwenen ze uiteindelijk geheel. De diagnose paniekstoornis werd verworpen.

BESPREKING

Achteraf gezien bleken er drie zaken te spelen die de diagnostiek bemoeilijkt of vertroebeld hebben. Ten eerste waren er geen directe aanwijzingen om aan de diagnose epilepsie te denken: geen aura, geen tongbeet en geen urineverlies. Ten tweede was er geen aanleiding om aan de diagnose paniekstoornis te twijfelen: er was immers paniekstoornis in de voorgeschiedenis met stress als uitlokkende factor en er bestonden nachtelijke paniekaanvallen die welhaast pathognomonisch voor de diagnose paniekstoornis zijn. Ten slotte waren de *evidence-based* behandelingen voor paniekstoornis, cognitieve gedragstherapie en medicatie, initieel effectief.

Voor het effect van deze medicatie lijkt in deze casus een rol gespeeld te hebben. Dit is opmerkelijk, daar convulsies een bekende, zij het relatief zeldzame, bijwerking zijn van antidepress-

siva. Montgomery (2005) constateerde in zijn overzichtsartikel over antidepressiva en convulsies dat het risico voor tricyclische antidepressiva bij effectieve therapeutische doses relatief hoog (0,4% tot 1-2%) is. Voor de nieuwere antidepressiva (SSRI's, bupropion en mirtazepine) is het risico over het algemeen laag (0,0-0,4%) en wijkt niet erg af van de incidentie van de eerste epileptische aanval in de algemene bevolking (0,07-0,09%). Dit was voor ons aanleiding voor een exploratie van de literatuur over de rol van serotonine in de pathogenese van epilepsie.

In klinische trials is nagegaan of potentiëring van het serotonerge systeem in het brein nuttig kon zijn bij medicatieresistente epilepsie. Zo werd fluoxetine toegevoegd aan behandeling met carbamazepine of aan de combinatie carbamazepine-fenobarbital; dit werd herhaald met citalopram bij een andere groep patiënten (Favale e.a. 1995; 2003). In beide trials was het resultaat een significante vermindering in aanvalsfrequentie en werden sommige patiënten aanvalsvrij.

Om de rol van serotonine in de epileptogenese verder in beeld te brengen werd door dezelfde onderzoeksgroep gekeken naar mogelijke verschillen in concentraties van de serotonineprecursor tryptofaan in het bloed van patiënten met epilepsie en controlepersonen (Albano e.a. 2006). Aangezien serotonine in de hersenen enkel uit het essentiële aminozuur tryptofaan wordt gesynthetiseerd, is het te verwachten dat een verminderde toevoer hiervan de serotoninesynthese in het brein zal beïnvloeden. Er werden inderdaad lagere tryptofaanconcentraties gevonden in liquor en serum van patiënten met epilepsie dan bij controlepersonen.

Ook werd de status van de serotoninetransporter in veneuze bloedplaatjes van patiënten met epilepsie onderzocht (Cupello e.a. 2005). Het bleek dat in een periode van 4 dagen na een aanval in het bloed van patiënten er een vermindering was van 25% in de dichtheid in serotoninetransporters. Deze vermindering suggereert een mogelijke homeostatische reactie volgend op een epileptische aanval. Deze endogene reactie van het sero-

tonerge systeem ondersteunt de conclusie dat SSRI's als adjuvans leiden tot een potentiëring van het serotonerge systeem, dat een rol speelt bij de regulatie van epilepsie. Immers, deze endogene reactie wordt nagebootst door de exogene toediening van SSRI's, wat hetzelfde eindresultaat heeft: een afgenomen serotonineheropname en een gepotentieerde serotonineneurotransmissie.

In een overzichtsartikel over serotonine en epilepsie van Bagdy e.a. (2007) wordt gesteld dat serotonineneuronen aanwezig zijn in bijna alle neurale netwerken die betrokken zijn bij epileptische activiteit. Eigenlijk alle anti-epileptica lijken mede te werken middels verhoging van de concentratie serotonine in het brein. Acute behandeling met SSRI's vermindert epileptogene activiteit, waarschijnlijk door acute beschikbaarheid van serotonine in de synapsspleet. Het betreft hier focale en gegeneraliseerde epilepsie. Langdurige toediening van SSRI's heeft, mogelijk door downregulatie van postsynaptische receptoren, een mogelijk epilepsiestimulerend effect. Dit zou het initiële effect van de SSRI bij de door ons beschreven patiënt kunnen verklaren.

CONCLUSIE

In de differentiële diagnose van de paniekstoornis moet de arts denken aan epilepsie. Met onze gevalsbeschrijving willen wij erop wijzen dat ook bij een moeilijk instelbare dan wel partieel behandelbare paniekstoornis, ondanks weinig concrete aanwijzingen, nog steeds aan epilepsie gedacht moet worden. Extra complicerend hierbij is het partieel positieve effect van SSRI's bij de epilepsiebehandeling. SSRI's blijken niet alleen antidepressief en angstwerend te werken, maar ook een anticonvulsief effect te kunnen hebben. Echter, deze anticonvulsieve werking lijkt een kortetermijneffect te zijn; er zijn ook aanwijzingen dat dit op langere termijn juist kan omslaan in een proconvulsief effect. Daarvan is deze gevalsbeschrijving een illustratie.

LITERATUUR

- Albano, C., Cupello, A., Mainardi, P., e.a. (2006). Successful treatment of epilepsy with serotonin reuptake inhibitors: proposed mechanism. *Neurochemical Research*, 31, 509-514.
- Bagdy, G., Kecskemet, V., Riba, P., e.a. (2007). Serotonin and epilepsy. *Journal of Neurochemistry*, 100, 857-873.
- Cupello, A., Favale, E., Audenino, D., e.a. (2005). Decrease of serotonin transporters in blood platelets after epileptic seizures. *Neurochemical Research*, 30, 1-4.
- Favale, E., Rubino, V., Mainardi, P., e.a. (1995). Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology*, 45, 1926-1927.
- Favale, E., Audenino, D., Cocito, L., e.a. (2003). The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. *Seizure*, 12, 316-318.
- Hurley, R.A., Fisher, R., & Taber, K.H. (2006). Sudden onset panic: epileptic aura or panic disorder? *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 18, 436-443.
- Maat, A., van Vliet, H.J., Henselmans, J.M.L., e.a. (2006). Angstklachten en epilepsie; niet onbekend, maar soms onverwacht. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 48, 745-748.
- Montgomery, S.A. (2005). Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *International Journal of Clinical Practice*, 59, 1435-1440.

AUTEURS

A.J.B. WANDERS is arts in opleiding tot psychiater en werkzaam bij GGZ Meerkanten, Ermelo.

A.S. DE LEEUW is psychiater en werkzaam bij GGZ Meerkanten, Ermelo.

H.J.G.M. VAN MEGEN is als psychiater en A-opleider psychiatrie werkzaam bij GGZ Meerkanten, Ermelo.

Correspondentieadres: dr. H.J.G.M. van Megen, GGZ Meerkanten, Postbus 1000, 3850 BA Ermelo.

E-mail: hmegen@meerkanten.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-1-2009.

SUMMARY

Diagnosis of epilepsy complicated by panic disorder and a non-specific reaction to a SSRI – A.J.B. Wanders, A.S. de Leeuw, H.J.G.M. van Megen –

Differentiating panic disorder from epilepsy can be a difficult task. In this case study the task was made more complicated because the patient was being treated with the selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) citalopram which evoked a partial response, thereby delaying the diagnosis of epilepsy. Research results demonstrate that SSRIs can have not only an antidepressive and calming effect, they can also have an anticonvulsant effect. However, there are also signs that, as this case illustrates, in the long term the anticonvulsant effect can actually convert to proconvulsant effect.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)5, 349-352]

KEY WORDS panic disorder, epilepsy, selective serotonin reuptake inhibitor, serotonin, SSRI