

Anvendelse af MR-scanning hos akut indlagte patienter med krampeanfald som mulig paraklinisk markør for epileptisk anfald

En retrospektiv gennemgang af scanningsfund hos akut indlagte patienter med krampeanfald på Aalborg Universitetshospital i 2015

Navn:

Cecilie Risager Kennedy

Vejledere:

Boris Modrau

Katarzyna Maria Mieszczanek

Abstract

Introduction: An epileptic seizure is a transient state caused by hypersynchronous or excessive neuronal activity usually self-limiting within minutes, but sometimes persistent and needing medical intervention. Diagnosing epilepsy is often challenging as it is a clinical diagnosis largely based on information given by random people present at the times of seizures and additions to the existing diagnostic methods are needed. An important differential diagnosis is the functional disorder, PNES (*psychogenic nonepileptic seizures*), with symptoms that can easily be mistaken for an epileptic seizure, but not involving changes in the electrical activity in the brain. Delay and imprecision in the diagnosis of epilepsy and PNES can potentially bring serious and life-threatening consequences for the patient and economic consequences for society. In some cases of epileptic seizures transient abnormalities on MRI (*magnetic resonance imaging*) can be seen, which are considered to be caused by oedema due to the metabolic processes during epileptic activity. The purpose of the current study is to investigate the occurrence and characteristics of these postictal abnormalities on MRI in patients hospitalized due to epileptic seizures or PNES. One of the points of discussion is if better use of MRI in the early phase of seizures will lead to a faster and more precise diagnosis.

Methods: A retrospective examination of medical journals and MRIs of inpatients at Aalborg University Hospital admitted in 2015 due to status epilepticus, single or clusters of seizures and PNES. Patients diagnosed with seizures related to alcohol or withdrawal in the current admission, patients with seizures related to known primary or secondary brain tumor and patients with new intracranial pathology occurring within 90 days before admission were excluded. Exclusion was based on the fact that these conditions potentially can lead to abnormal MRI changes that cannot be differentiated from postictal abnormalities. 149 patients from a database of 347 admissions due to seizures had an MRI within 14 days after admission. In cases with acute MRI abnormalities not attributable to a known neurological disorder, localisation, characteristics and reversibility of the abnormalities were noted along with type and duration of seizures. In addition, it was found out if the MRI abnormalities were attributed to another pathology at a later point.

Results: Acute MRI abnormalities were found in 12 of 116 (10.3 %) cases of epileptic seizures. 2 of 12 (16.7 %) were given another diagnosis at a later point that could explain the abnormalities seen on MRI (posterior reversible encephalopathy syndrome and sinus thrombosis, respectively). Thus, 10 of 114 (8.8 %) patients acutely admitted with epileptic seizures had MRI abnormalities not subsequently attributed to another

pathology. They were scanned between 0 and 86 hours after the time of admission, while the patients with epileptic seizures without postictal abnormalities were scanned between 0 and 330 hours after the time of admission. 6 of 10 patients with postictal MRI abnormalities had a control scan between 4 and 237 days after admission. In all cases the abnormalities had disappeared on the control scan. As expected, no acute MRI abnormalities were found among the 8 patients with PNES.

Conclusion: 8.8 % of the included patients admitted in 2015 to Aalborg University Hospital due to epileptic seizure were shown to have postictal MRI abnormalities without other explanation for the abnormalities. In all subjects scanned afterwards, the abnormalities showed complete reversibility. In contrast, no acute MRI abnormalities were found among patients with PNES. It is possible that a better use of MRI in the early phase of seizures will lead to a faster and more precise diagnosis of epileptic seizures, but further research is needed. Future studies of postictal MRI abnormalities should be prospective, focus on the acute phase after a seizure and systemize the use of control scans to avoid some of the methodological issues encountered in the current study.

Resumé:

Introduktion: En væsentlig differentialdiagnose til epilepsi er PNES (*psychogenic nonepileptic seizures*) som er en funktionel lidelse. Personer med PNES har symptomer der til forveksling kan ligne epileptiske anfald, men ikke er relateret til samtidige ændringer i hjernens elektriske aktivitet. I nogle tilfælde ses forbigående forandringer på MR-scanninger (postiktale forandringer) i forbindelse med epileptiske anfald, som menes at være ødem dannet på baggrund af de metaboliske processer i hjernevævet under epileptisk aktivitet. Formålet med aktuelle projekt er at kortlægge forekomsten og karakteren af postiktale forandringer på MR-scanninger hos akut indlagte patienter med epileptiske anfald og PNES.

Metode: En retrospektiv gennemgang af journaloplysninger og scanningsfund hos 149 patienter der fik udført MR-scanning indenfor 14 dage efter indlæggelse pga. krampeanfald. Eksklusionskriterier: Patienter med kendt grundliggende hjernesygdom der potentielt kunne give signalændringer i hjerneparenkymet. I de tilfælde hvor der fandtes akutte forandringer på MR-scanningen som ikke kunne tilskrives nogen neurologisk lidelse, blev lokalisation, karakteristika og reversibilitet vurderet.

Resultater: Af 116 indlæggelser inkluderet der blev vurderet som epileptiske anfald fandtes akutte forandringer på MR-scanning ikke relateret til kendt patologi i 12 tilfælde (10,3 %). 2 ud af 12 (16,7 %) fik i efterforløbet stillet en anden diagnose der kunne forklare forandringerne på MR-scanning. 10/114 (8,8 %) af akut indlagte med epileptisk anfald havde således forandringer på MR-scanning som ikke efterfølgende blev tilskrevet anden patologi. De postiktale forandringer var forsvundet hos de 6 patienter som fik foretaget kontrolscanning. Blandt patienter med PNES fandtes ikke akutte forandringer i nogen tilfælde.

Konklusion: 8,8 % af patienter med epileptisk anfald viste sig at have postiktale forandringer på MR-scanning, uden anden årsag til forandringerne som i alle undersøgte tilfælde var reversible. Det er muligt at tidlig MR-scanning kan bidrage til de eksisterende diagnostiske metoder i forbindelse med krampeanfald, men yderligere forskning på området er nødvendig.

Introduktion

Et epileptisk anfald er en forbigående tilstand med symptomer som opstår på grund af overdreven neuronal aktivitet eller hypersynkron aktivering med alternerende excitation-inhibition i kortikale neuroner.¹ Det varer som regel mindre end fem minutter og er ofte selvlimiterende uden medicinsk intervention. Omkring 10 % af befolkningen får et eller flere epileptiske anfald i løbet af en livstid.²

Det kræver mindst ét uprovokeret anfald at blive diagnosticeret med epilepsi, som er en neurologisk sygdom der defineres ved en vedvarende disposition til at få epileptiske anfald.¹ Den findes hos omkring 1 % af befolkningen og er således en af de hyppigste neurologiske sygdomme.³

I nogle tilfælde remitterer et epileptisk anfald ikke spontant og kan overgå til status epilepticus, der traditionelt defineres som 30 minutters anfaldsaktivitet enten uafbrudt eller gentagne anfald der optræder så hyppigt at patienten ikke genvinder den habituelle bevidsthed indimellem. Af praktiske årsager opfattes et epileptisk anfald varende mere end fem minutter som status epilepticus og behandles derefter.²

Anfaldsaktivitet der fortsætter ud over 120 minutter og som ikke responderer på first- og second-line antiepileptika, hvoraf førstnævnte er benzodiazepin, klassificeres som refraktorisk status epilepticus, mens der ved super-refraktorisk status epilepticus er anfaldsaktivitet i mere end 24 timer på trods af generel anæstesi.⁴ Det er velkendt at status epilepticus kan have betydelige konsekvenser i form af kognitive følger, udviklingshæmning samt en mortalitetsrate på op til 20 %.⁵

Epilepsi, specielt medicinsk intraktabel epilepsi, men også underdiagnosticeret epilepsi i almindelighed er relateret til tidlig død som konsekvens af blandt andet traumer, metaboliske forstyrrelser, aggressiv behandling af status epilepticus samt *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP), foruden de mange komorbiditeter og psykosociale komplikationer der ses hos epilepsipatienter.³

Psykogene ikke-epileptiske anfald (eng.: *psychogenic nonepileptic seizures*), herefter omtalt som PNES, er en funktionel lidelse der ligger på grænsen mellem neurologi og psykiatri. Personer med PNES har symptomer af paroksysk karakter der kan vise sig som krampeanfald, bevidstheds- eller adfærdændringer der til forveksling kan ligne epileptiske anfald, men ikke er relateret til samtidige ændringer i hjernens elektriske aktivitet. Begrebet benyttes ikke bare om lidelsen, men dækker også over det enkelte anfald.⁶ Prævalensen af PNES er ikke sikkert kendt, men et kalkuleret estimat ud fra eksisterende data er mellem 2 og 33 pr 100.000 blandt voksne i den vestlige verden.⁷

Epilepsi er i høj grad en klinisk diagnose som primært stilles ud fra en grundig anamnese og neurologisk undersøgelse og suppleres med parakliniske fund. Basisudredning vil kræve mindst elektroencefalografi (EEG) og billeddiagnostik (CT-/MR-scanning) samt desuden blodprøver og om nødvendigt cerebrospinalvæske-analyse. Diagnosen kan være vanskelig at stille, da de anamnesticke oplysninger ofte kommer fra ikke-sundhedsfaglige personer der har overværet et anfald. EEG (interiktalt og/eller iktalt) bruges til at bekræfte diagnosen, men er ikke patognomisk for epilepsi da 0,5 % – 2 % af den raske befolkning kan have epileptiform aktivitet på interiktalt EEG. Omvendt kan 50 % af patienter med epilepsi have normalt interiktalt EEG.²

Som tidligere nævnt er PNES en af de vanskeligste tilstande at skelne fra epilepsi og netop EEG og i særdeleshed video-EEG er gold standard i diagnosen af PNES, på den baggrund at en udelukkelse af epileptiform aktivitet på iktalt EEG taler imod et epileptisk anfald. Der findes flere faktorer der har betydning for om video-EEG er succesfuldt i diagnosticeringen af PNES. Det er blandt andet de fysiske

rammer for overvågningen, anfaldshyppigheden og de anvendte stimulationsmetoder. Samtidig er video-EEG en meget tidskrævende og kostbar procedure.²

Den usikre diagnosticering afspejles også i at patienter med PNES ofte bliver fejldiagnosticeret med epilepsi og i nyere tid efter øget opmærksomhed på de funktionelle anfald, bliver de mere bizarre fænotyper af epilepsi tværtimod mistolket som PNES.⁸ Differentieringen mellem epilepsi og PNES vanskeliggøres yderligere af at 10 % af patienter med en epilepsidiagnose samtidig har PNES.⁶

Foruden de økonomiske omkostninger der er ved fejldiagnosticeringen i forbindelse med krampeanfald, er der også en personlig risiko forbundet med manglende eller ukorrekt diagnose. I yderste konsekvens kan PNES der opfattes som status epilepticus ende med død som følge af aggressiv medicinsk behandling.⁹

En vigtig del af udredningen af epilepsi i dag er anvendelsen af billeddiagnostik som kan udføres akut, subakut eller ambulantly afhængig af den enkelte situation. MR-scanninger (eng: *magnetic resonance imaging*, MRI) er førstevalg og har mange fordele sammenlignet med CT (eng: *computed tomography*), som kun bør bruges i den akutte fase hos udvalgte patienter til erkendelse af tilstande der kræver umiddelbar intervention.¹⁰ Hovedformålet med MR-scanninger af epilepsipatienter er at finde en underliggende strukturel læsion der ligger til grund for de epileptiske anfald og med den rigtige protokol kan ses et stort antal kendte årsager til epileptiske anfald, blandt andet hippocampal sclerose, udviklingsanomalier, tumorer, vaskulære malformationer, traumer og vaskulære hændelser.¹¹ MR-scanning bør altid foretages efter førstegangs epileptisk anfald uden oplagt årsag.¹² På Aalborg Universitetshospital anvendes akut MR-scanning udelukkende hos akut indlagte med den tentative diagnose apoplexia cerebri hvor trombolysebehandling er en mulighed samt hos bevidstløse patienter. Andre patienter scannes typisk subakut, altså senest 24 timer efter rekvireringstidspunkt.

Den øgede anvendelse af MR-scanninger i udredningen af epilepsi har ført til opdagelsen af at der i nogle tilfælde kan ses forbigående forandringer på MR-scanninger i forbindelse med epileptiske anfald.¹³ Disse forandringer er beskrevet i flere case reports og case series samt enkelte reviews.¹⁴⁻¹⁶ Der er ikke enighed om hvad forandringerne skal kaldes og det synes at hver artikel har sit eget begreb (bla. *seizure-induced MRI abnormalities*, *reversible postictal MRI changes*, *transient periictal MRI abnormalities*). I denne rapport benævnes de ”postiktale forandringer” da det er en bred betegnelse, som ikke på forhånd karakteriserer graden af reversibilitet, begrænser tidsperioden hvor de kan findes eller indikerer hvorvidt de er en direkte konsekvens af det epileptiske anfald, eftersom det på nuværende tidspunkt ikke er tilstrækkeligt underbygget.¹⁶ De postiktale forandringer der er beskrevet i litteraturen er meget heterogene på en række punkter. Det gælder lokaliseringen og typen af signalændringer, varighed og reversibilitet, men også ved hvilke typer anfald og anfaldsvarighed de forekommer. Størstedelen er fokale med en kortikal-subkortikal udbredelse, mens de sjældnere er bilaterale eller begrænser sig enten kortikalt eller subkortikalt. De fleste er relateret til status epilepticus, men ses også i forbindelse med et enkelt eller ophobede epileptiske anfald.¹³

Det er endnu ikke påvist hvilke mekanismer der ligger til grund for de postiktale forandringer på MR-scanninger der kan ses i relation til epileptiske anfald, men en hypotese bygger på at der ved fokale anfald ses øget metabolisme og blodgennemstrømning omkring det epileptiske fokus og at hyperperfusionen muligvis kan påvirke blod-hjerne-barrieren og give anledning til vasogent ødem og kontrastopladning.¹³ Ifølge dyremodeller kan længerevarende epileptiske anfald føre til svigt af ionpumpen og øget permeabilitet af cellemembranen medførende cytotoxisk ødem.¹⁷ De postiktale forandringer der kan ses på MR-scanninger tilskrives således vasogent og/eller cytotoxisk ødem. Det er overvejet om de totalt reversible fund skyldes vasogent ødem og at cytotoxisk ødem er årsag til de delvist irreversible forandringer.¹⁸ En helt anden hypotese lægger op til, at de postiktale forandringer i virkeligheden ikke er konsekvensen af den

epileptiske aktivitet, men derimod årsagen. Der peges på at der ikke er påvist en kausal sammenhæng mellem de epileptiske anfald og de postiktale forandringer på MR, og at den store variation af typen af forandringer kan skyldes en lige så stor variation af årsager som på forskellig vis kan manifestere sig som MR-abnormiteter.¹⁶ Der er dog en vis konsensus om at anfaldsforårsagede forandringer er et reelt fænomen, selvom en del andre publikationer også stiller spørgsmålet om hvorvidt en del af MR-forandringerne relateret til anfald kunne have andre årsagsmekanismer.^{14,19} Uanset årsagen, er de dog en vigtig differentialdiagnose når MR-scanninger i forbindelse med epileptiske anfald vurderes. De postiktale forandringer kan blandt andet forveksles med progression af tumorvækst, arteriel iskæmi og infektiøse tilstande.^{20,21}

Formålet med aktuelle projekt er at kortlægge forekomsten og karakteren af postiktale forandringer på MR-scanninger hos akut indlagte patienter med epileptiske anfald og PNES. Det overvejes om en bedre udnyttelse af tidlige MR-scanninger vil føre til mere sikker og hurtigere diagnostik af epileptisk anfald.

Materialer og metoder

Studiedesign:

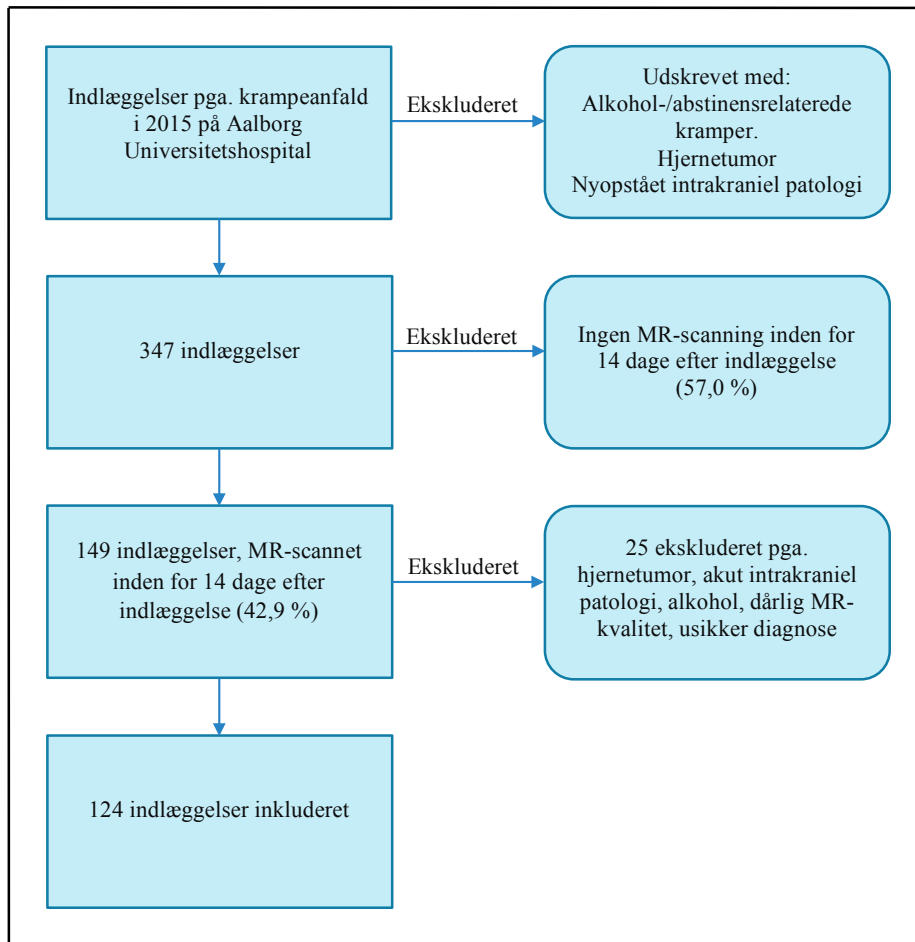
Retrospektivt observationsstudie baseret på journalgennemgang. CPR-numrene er hentet med tilladelse fra Datatilsynet og Sundhedsstyrelsen.

Studiepopulation:

261 patienter med i alt 347 indlæggelser på neurologisk afdeling på Aalborg Universitetshospital der blev udskrevet i 2015 efter status epilepticus, enkelt eller gentagne epileptisk anfald samt PNES under diagnoserne DG40.0-9, DG41.0-9, DR56, DR56.8 DR25.2 og DF44.4-9. I populationen er inkluderet både patienter allerede diagnosticeret med epilepsi, patienter med enkeltstående tidligere krampeanfald og patienter uden kendte tidligere tilfælde af krampeanfald. En enkelt af disse indlæggelser blev vurderet både at omfatte epileptisk anfald og PNES.

Ekskluderet fra studiet blev patienter indlagt med alkohol- eller abstinensrelaterede krampeanfald, anfald udløst af kendt primær eller sekundær hjernetumor med undtagelse af lavgrads gliom samt krampeanfald hos patienter med intrakraniell patologi opstået inden for 90 dage forud for indlæggelsen herunder apopleksi og traume.

Ud af de 347 indlæggelser registreret, blev der i 149 (42,9 %) tilfælde udført MR-scanning inden for 14 dage (336 timer) efter indlæggelsestidspunktet (se Figur 1). Af dem blev yderligere ekskluderet 25 tilfælde på baggrund af manglende aktuelle krampeanfald (n=3), alkoholrelaterede kramper (n=2), hjernetumor (n=13), akut traume inden for 90 dage (n=1), frisk blødning (n=3), friskt infarkt (n=1), manglende MR-sekvenser på grund af uro (n=1) samt usikkerhed om diagnosen (n=1).



Figur 1: Udvælgelse af patienter til videre gennemgang af scanningsfund.

MR-scanning:

Som minimum blev der ved MR-scanningerne anvendt standard 1,5 T protokol. Sekvenserne der blev anvendt var T2, FLAIR, DWI, ADC samt T2*. Fortolkning af scanningsfund blev baseret på skriftlig beskrivelse udført af neuroradiolog.

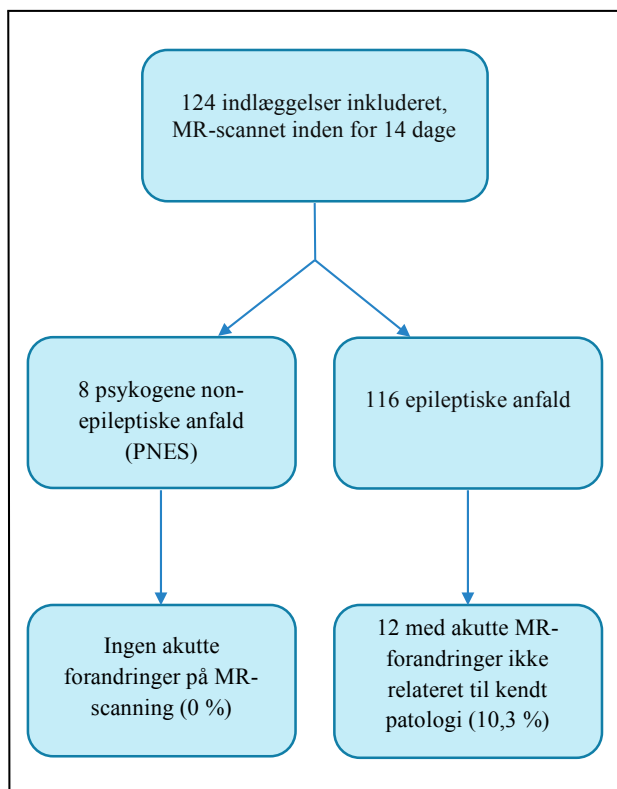
Litteratur:

Separate systematiske søgninger i to databaser (PubMed og Embase) blev foretaget med søgetermerne "epilepsy", "PNES" og "MRI" samt relevante synonymer for hvert begreb i konstellationen "epilepsy" OR "PNES" AND "MRI". Af resultaterne blev udvalgt artikler højt i evidenshierarkiet, udgivet efter år 2000 og formidlet på dansk eller engelsk. Efter korrigeret for dubletter gav det 1310 artikler som blev screenet på baggrund af titel og eventuelt abstract. Tilbage var 30 artikler til gennemlæsning. Artikler omhandlende udelukkende børn under 16, dyr og behandling blev frasorteret. Ved kædesøgning fandtes yderligere 11 relevante artikler. For detaljeret beskrivelse af litteratursøgningen, se bilag 1.

Resultater

I de 124 tilfælde hvor patienten fik foretaget MR-scanning inden for 14 dage efter indlæggelse og opfyldt inklusionskriterierne, blev scanningen foretaget mellem 0 og 263 timer (gennemsnit 47) efter indlæggelse.

Af de 124 indlæggelser inkluderet blev 116 vurderet som epileptisk anfald og 8 som PNES (se Figur 2).



Figur 2: Forekomsten af akutte forandringer på MR-scanning ikke relateret til kendt patologi.

Gruppen med epileptiske anfald blev scannet mellem 0 og 263 timer (gennemsnit 47) efter indlæggelse.

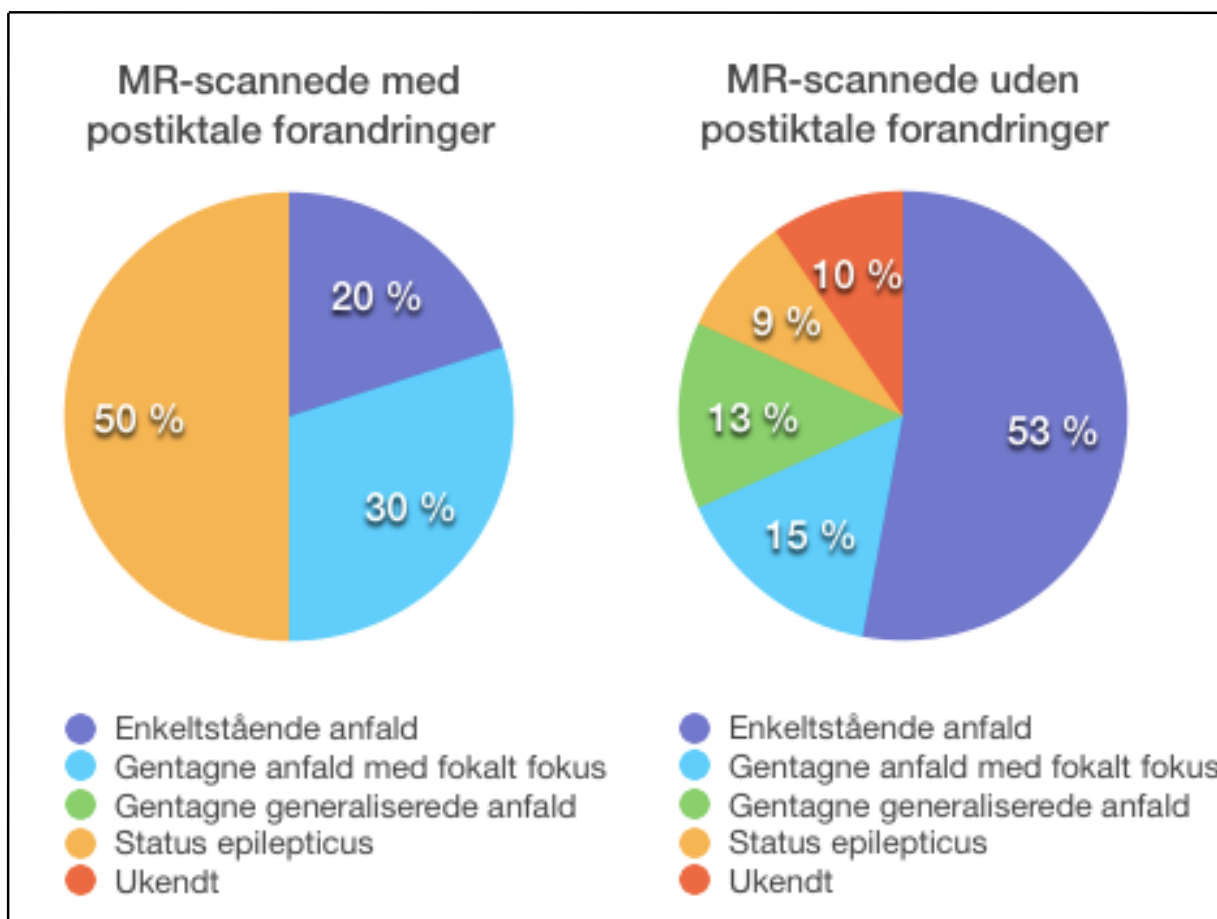
Blandt gruppen med epileptiske anfald fandtes akutte forandringer på MR-scanning som ikke med sikkerhed kunne tilskrives anden patologi i 12 ud af 116 (10,3 %) tilfælde (se tabel 1). 2 ud af 12 (16,7 %) fik i efterforløbet stillet en anden diagnose (hhv. PRES (*posterior reversible encephalopathy syndrome*) og sinustrombose) der kunne forklare forandringerne på MR-scanningen. 10 ud af 114 (8,8 %) af akut indlagte med epileptisk anfald havde således forandringer på MR-scanning som ikke efterfølgende blev tilskrevet anden patologi og dermed blev tolket som postiktale forandringer. Disse var scannet mellem 0 og 86 timer efter indlæggelse (gennemsnit 17). 4 var kvinder og 6 var mænd med en alder mellem 18 og 90 år (gennemsnit 59). 5 var kendt med epilepsi, mens 4 havde førstegangskrampeanfald og 1 havde haft ét anfald to uger tidligere, ikke bekræftet epileptisk.

Tabell 1: Patienter med postikale forandringer på MR-scanning.

Patient nr.	Kendt epilepsi	Anfaldstype	Varehed af anfald	Scanning tidspunkt (timer efter indlæggelse)	MR sekvens med forandringer	Lokalisation	Kontrolscanning tidspunkt (dage efter indlæggelse)	Kontrolscanning resultat	Senere diagnose
1	Ja	gentagne FA	mindst ét > 10 min.	1	højsignal DWI	kortikalt	237	forsvundet	
2	Ja	konvulsiv SE, startet som FA	4 timer (RSE)	47	højsignal DWI	kortikalt	-	-	
3	Nej	gentagne FA, heraf 2 med sekundær GTKA	1-5 min.	1	højsignal DWI højsignal FLAIR	kortikalt	-	-	
4	Ja	GTKA + nonkonvulsiv SE	> 24 timer (SRSE)	22	højsignal DWI højsignal FLAIR	kortikalt/ subkortikalt	330	forsvundet	PRES
5	Nej	konvulsiv SE derefter nonkonvulsiv SE	> 24 timer (SRSE)	86	lavsignal ADC	subkortikalt	15	forsvundet	
6	Ja	gentagne FA	mindst ét > 5 min.	24	højsignal DWI	kortikalt	38	forsvundet	
7	Ja	gentagne FA, nogle med sekundær GTKA	1-5 min.	183	højsignal FLAIR synlig på T2*	subkortikalt	11	uændret	sinustrømbose
8	Nej	GTKA	> 5 min.	9	kontrastopladning	meninges	130	forsvundet	
9	Ja	nonkonvulsiv SE, derefter generalisering	> 2 timer (RSE)	1	højsignal DWI	kortikalt	-	-	
10	Nej	nonkonvulsiv SE	> 2 timer (RSE)	0	højsignal DWI	kortikalt	4	forsvundet	
11	Ja	gentagne FA med sekundær GTKA, derefter nonkonvulsiv SE	3 timer (RSE)	1	højsignal FLAIR højsignal DWI højsignal FLAIR	subkortikalt kortikalt	5	forsvundet	forsvundet
12	Nej	GTKA	< 5 min.	0	højsignal FLAIR	subkortikalt	-	-	

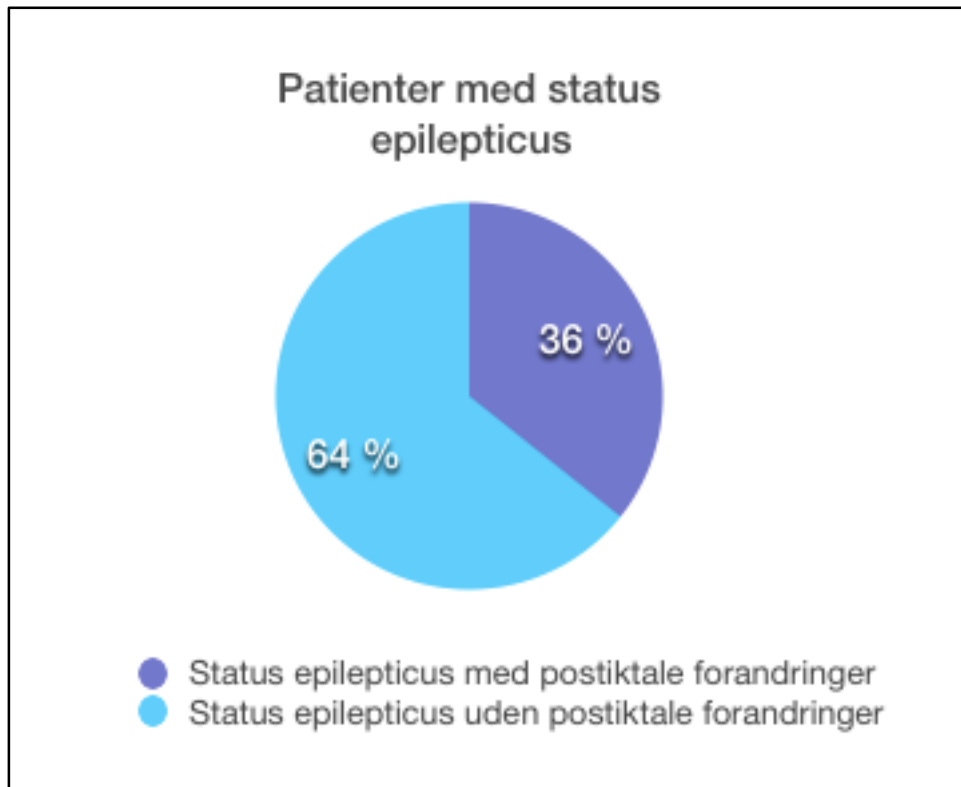
FA, fokalt anfald; GTKA, generaliseret tonisk-klonisk anfald; SE, status epilepticus; RSE, refraktorisk status epilepticus; SRSE, super-refraktorisk status epilepticus; DWI, diffusion-weighted imaging; FLAIR, fluid-attenuated inversion-recovery; ADC, apparent diffusion coefficient; PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome

Anfaldstyperne på indlæggelsestidspunktet hos de 10 patienter med postiktale forandringer var meget forskelligartede og i flere tilfælde overgik krampeanfaldet fra én type til en anden. 2 havde et enkelt generaliseret tonisk-klonisk anfald, mens 3 havde gentagne fokale anfald, heraf én med sekundær generalisering. 5 havde status epilepticus og der sås både konvulsiv og nonkonvulsiv, hver for sig og i kombination. 4 af dem havde refraktorisk status epilepticus, mens én enkelt af dem havde super-refraktorisk status epilepticus. Det korteste enkeltstående anfald var af få minutters varighed og det længste varede mere end 24 timer. Anfaldstyperne hos patienter med postiktale forandringer sammenlignet med anfaldstyperne hos patienter uden postiktale forandringer er skitseret i Figur 3.



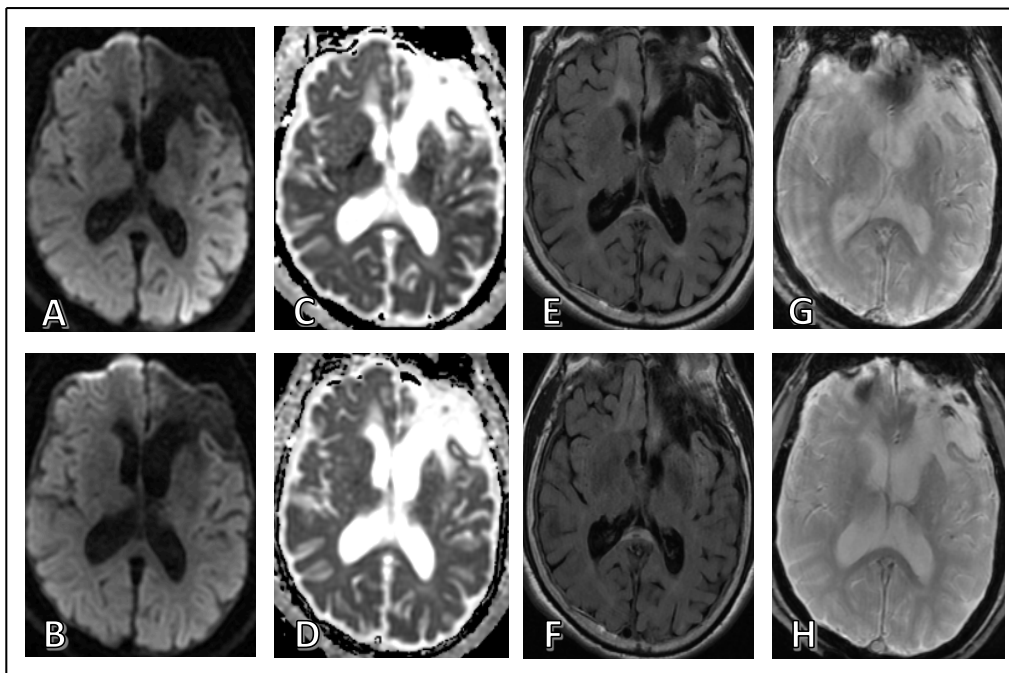
Figur 3: Procentvis fordeling af anfaldstyper hos MR-scannede med og uden postiktale forandringer.

Blandt patienter med postiktale forandringer havde 50 % som nævnt status epilepticus, mens 9 ud af alle 14 patienter med status epilepticus frembød postiktale forandringer på MR-scanning (se Figur 4).



Figur 4: Procentvis forekomst af postiktale forandringer blandt alle patienter med status epilepticus.

Hyppigst sås de postiktale forandringer som højsignalforandringer på DWI (se Figur 5) som fandtes hos 7 ud af 10 og højsignalforandringer på FLAIR som fandtes hos 4 ud af 10. Hos 1 ud af 10 bestod de postiktale forandringer af lavsignalforandringer på ADC og hos 1 ud af 10 bestod de af kontrastoplading af meninges. Udbredelsen begrænsede sig hos 6 ud af 10 til cortex, mens 2 ud af 10 udelukkende havde subkortikal involvering, 1 ud af 10 havde blandet kortikale-subkortikale forandringer og 1 ud af 10 udelukkende havde involvering af meninges. 8 ud af 10 tilfælde af postiktale forandringer var lokaliseret til én hemisfære, mens 2 ud af 10 var bilaterale. Der fandtes ikke opfølgende MR-scanning hos 4 ud af 10 patienter. 6 ud af 10 patienter fik foretaget kontrolscanning, som foregik mellem 4 og 237 dage (gennemsnit 72) efter indlæggelsestidspunktet. I alle tilfælde var de postiktale forandringer forsvundet på kontrolscanningen.



Figur 5: Eksempel. MR-scanning af 65-årig mand med kendt ældre infarkt frontalt på venstre side. Øverst: MR-scanning umiddelbart efter refraktorisk status epilepticus. Der ses hyperintense forandringer kortikalt på venstre side på DWI (A). Ingen akutte forandringer ses på ADC (C), T2 FLAIR (E) og T2 (G). Nederst: Kontrolscanning efter fem dage. Tidligere forandringer på DWI er forsvundet (B). Der ses uændrede forhold på ADC (D), T2 FLAIR (F) og T2* (H).*

De 8 patienter med PNES der blev MR-scannet inden for 14 dage efter indlæggelsen, blev scannet mellem 0 og 219 timer (gennemsnit 48) efter indlæggelse. 3 var kvinder, 5 var mænd med en alder mellem 16 og 70 år (gennemsnit 36). Blandt gruppen med PNES fandtes som forventet ikke akutte forandringer på MR-scanning i nogen tilfælde.

Diskussion

Patienter med postiktale forandringer på MR-scanning har vist sig at være en heterogen gruppe med en alder mellem 18 og 90 år, med varierende anfaldstyper og anfaldsvarighed. Derudover er der en tendens til at forandringerne oftest ses som højsignal på DWI, er beliggende kortikalt og unilateralt, samt er reversible.

Det er interessant hvorfor nogle får postiktale forandringer på MR-scanning og andre ikke gør. Nogle mener der kan være tale om en *seizure threshold* – en anfaldsvarighed der skal overskrides før der kommer forandringer.¹⁴ I forhold til anfaldsvarighedens betydning har indeværende studie ikke vist entydige resultater. Der er en overvægt af refraktorisk status epilepticus som indikerer, at det især er de længerevarende epileptiske anfald der giver anledning til postiktale forandringer på MR-scanning, dog ses der også anfald af helt ned til få minutters varighed. Samtidig er det ikke alle med status epilepticus som har abnormiteter på MR-scanning, hvilket indikerer at anfaldsvarigheden ikke er eneste faktor i udviklingen af de postiktale forandringer. I alt blev 14 ud af 114 (12,3 %) patienter med epileptisk anfald vurderet at have status epilepticus af forskellig varighed. Hele 5 af disse (36 %) havde postiktale forandringer på MR-

scanning. Et andet studie har fundet en prævalens af postiktale forandringer hos patienter indlagt med status epilepticus på 20,6 %.¹⁸

Andre har spekuleret i, at anfaldsvarigheden påvirker graden af reversibilitet af de postiktale forandringer på MR-scanning, da de fandt at patienter med status epilepticus i højere grad havde irreversible forandringer, mens patienter med kortere anfaldsvarighed i højere grad havde reversible forandringer.²¹ Et andet studie har også fundet at der er variation i graden af reversibilitet.²⁰ De fund er ikke bekræftet i dette studie, da forandringerne her var forsvundet hos alle seks patienter der fik udført kontrolscanning og således var reversible uafhængigt af anfaldsvarigheden.

Interessant er det, at hos to af patienterne var de postiktale forandringer komplet forsvundet på kontrolscanning allerede efter henholdsvis fire og fem dage efter indlæggelsestidspunktet. Det kan tyde på at nogle tilfælde af postiktale forandringer er meget kortlivede, især da det ikke vides hvornår i løbet af de fire eller fem dage de er forsvundet. Et studie fandt at delvis eller komplet resolution fandt sted mellem 15 og 150 dage efter anfaldet²¹, men med dette studie der viser at postiktale forandringer kan forsvinde allerede efter få dage, kan det overvejes om forekomsten af postiktale forandringer i realiteten kan være væsentligt højere en tidligere antaget. I aktuelle studie er undersøgt akut indlagte patienter med krampeanfald som er MR-scannet inden for 14 dage efter indlæggelse og andre har brugt lignende kriterier med MR-scanning inden for 7, 12 eller 14 dage²⁰⁻²², hvilket muligvis betyder at beskrivelser i aktuelle samt tidligere studier ikke afspejler den reelle forekomst og karakter af postiktale forandringer. Det tilføjes at alle fundne postiktale forandringer i indeværende studie er konstateret på MR-scanninger foretaget inden for 4 døgn efter indlæggelsestidspunktet, i gennemsnit 17 timer, mens gruppen af patienter med epileptisk anfald uden postiktale forandringer er MR-scannet i gennemsnit 48 timer efter indlæggelsestidspunktet. Fundet antyder at studier omhandlende postiktale forandringer i fremtiden bør fokusere på MR-scanninger i den akutte fase af indlæggelser i forbindelse med krampeanfald.

Der er to patienter med generaliseret tonisk-klonisk anfald og ser man bort fra disse, som i øvrigt har atypiske forandringer i forhold til tendensen, er de resterende anfaldstyper alle med fokalt islet.

I forhold til typen af de postiktale forandringer og hvilke sekvenser de ses på, er der her en usikkerhed idet MR-scanningerne er beskrevet af forskellige neuroradiologer på forskellige tidspunkter med udgangspunkt i det kliniske billede. Det er muligt at en mere systematisk tilgang med to neuroradiologer der uafhængigt af hinanden fortolker MR-scanningsbillederne, vil give et mere ensartet resultat. Det er en svaghed ved det retrospektive studie der går igen andre steder. De indsamlede data er ikke beskrevet med henblik på en analyse af dem senere hen og kan være mangelfulde. Anfaldsvarigheden og til dels anfaldstypen er sjældent registreret i journalerne og disse parametre er ofte vurderet efterfølgende på baggrund af beskrivelser af anfald og den behandling der er givet. For eksempel anbefaler lokale retningslinjer at der gives benzodiazepiner efter fem minutter ved et generaliseret tonisk-klonisk anfald, derfor tolkes et generaliseret tonisk-klonisk anfald hvor der er behandlet med benzodiazepiner som varende minimum fem minutter. Desuden er patienterne selekteret på baggrund af udskrivelsesdiagnoser, men sjældent er alle relevante diagnoser registreret og muligvis er nogle patienter ekskluderet på grund af manglende registrering af krampeanfald. Manglende registrering af alle relevante diagnoser er også årsagen til eksklusionen af størstedelen af de 25 der blev frasorteret sidst i udvælgelsesprocessen (se Figur 1).

Som tidligere nævnt blev der hos 2 ud af 12 patienter med akutte forandringer på MR-scanning, der ikke på daværende tidspunkt kunne tilskrives anden patologi, senere diagnosticeret henholdsvis PRES og sinustrombose som forklaring på MR-forandringerne. I tilfældet med sinustrombose er forandringerne også synlige på MR-sekvensen T2*, hvilket ikke er karakteristisk for postiktale forandringer, hverken i

indeværende undersøgelse eller i litteraturen.¹⁶ I tilfældet med PRES er forandringerne heller ikke i overensstemmelse med tendensen i dette studie, idet de er bilaterale med en kortikal-subkortikal udbredelse, selvom andet studie har fundet at det er den hyppigste udbredelse af postiktale forandringer.¹³ På samme måde som andre patologier på MR-scanning initialt kan blive tolket som postiktale, kan det omvendte scenario også være tilfældet. 2 patienter med postiktale forandringer blev i første omgang diagnosticeret med infarkt på MR-scanning, hvilket senere blev afkræftet. Så længe postiktale forandringer til dels forbliver en udelukkelsesdiagnose, bør der udvises varsomhed i tolkningen og det kan overvejes om en fejltolkning i nogle tilfælde aldrig opdages på grund af manglende opfølgning.

Det er problematisk at forsøge at sige noget om hvorvidt tidlige MR-scanninger af akut indlagte patienter med krampeanfald kan anvendes til differentiering mellem epileptisk anfald og PNES, da diagnosticeringen af disse tilstande som det ser ud i dag allerede baserer sig på MR-scanning i forskellig grad. Det vil sige at selvom den akutte MR-scanning ikke systematisk indgår som et element i den endelige diagnose, så er de fleste af patienterne med epileptisk anfald og PNES i aktuelle studie først endeligt diagnosticeret efter resultatet af MR-scanning foreligger. Desuden er antallet af MR-scannede patienter med PNES utilstrækkeligt til at udelukke at der i nogen tilfælde vil kunne findes akutte MR-forandringer i forbindelse med PNES skønt det synes usandsynligt. Igen understreges det, at MR-scanning meget ofte indgår som en del af diagnosen PNES og det er således tvivlsomt at benytte resultatet som belæg for at PNES-patienter ikke frembyder postiktale forandringer på MR-scanning. Hvis der hos de 8 patienter med PNES havde været forandringer på MR-scanning, ville der muligvis være en tilbøjelighed til at fravige PNES-diagnosen og i højere grad mistænke organisk årsag.

Konklusion

8,8 % af akut indlagte patienter med epileptisk anfald viste sig at have postiktale forandringer på MR-scanning, hvor der i efterforløbet ikke med sikkerhed fandtes anden årsag til forandringerne. Derimod fandtes ikke postiktale forandringer på MR-scanning hos patienter akut indlagt med PNES.

Spørgsmålet om hvor vidt en tidlig MR-scanning af akut indlagte patienter med krampeanfald kan anvendes til hurtigere og mere sikker diagnostik må siges fortsat at være ubesvaret. Dog er det sandsynliggjort at postiktale forandringer er reelle og endog findes relativt hyppigt. De findes oftest hos patienter med længerevarende anfald, især status epilepticus og desuden ophobede anfald. Der er tendens til at forandringerne på MR-scanning er beliggende kortikalt, unilateralt og ses som højsignal på DWI. I alle undersøgte tilfælde er de reversible og tilmed hurtigere end tidligere vist.

Der er fundet relevante diagnoser (PRES samt sinustrombose) som bør overvejes ved fund af akutte forandringer på MR-scanning efter epileptisk anfald og omvendt må postiktale forandringer tages i betragtning inden apopleksidiagnosen stilles efter epileptisk anfald.

Det er muligt at en bedre udnyttelse af tidlige MR-scanninger kan føre til mere sikker og hurtigere diagnostik af epileptisk anfald, men flere studier er nødvendige for at komme dette nærmere. Fremtidige studier af postiktale forandringer bør være prospektive, fokusere på den akutte fase efter krampeanfald og indeholde systematisk kontrolscanning, for at omgå nogle af de metodiske problematikker fundet i aktuelle studie.

Litteraturliste

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470-472. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
2. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Dis Mon*. 2003;49(7):426-478. doi:S0011502903000658 [pii].
3. C.E. S, L. C. Seizures and epilepsy: An overview for neuroscientists. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. <http://perspectivesinmedicine.org/content/5/6/a022426.full.pdf>. Published 2015.
4. Shorvon S, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: A critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134(10):2802-2818. doi:10.1093/brain/awr215.
5. Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2:S23-30. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb01521.x.
6. Perez DL, LaFrance Jr WC. Nonepileptic seizures: an updated review. *CNS Spectr*. 2016;21(3):239-246. doi:10.1017/S109285291600002X [doi].
7. Benbadis SR, Allen Hauser W. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 2000;9(4):280-281. doi:10.1053/seiz.2000.0409.
8. Kanner AM. Common errors made in the diagnosis and treatment of epilepsy. *Semin Neurol*. 2008;28(3):364-378. doi:10.1055/s-2008-1079341 [doi].
9. LaFrance WC, Benbadis SR. Avoiding the costs of unrecognized psychological nonepileptic seizures. *Neurology*. 2006;66(11):1620-1621. doi:10.1212/01.wnl.0000224953.94807.be.
10. Kuzniecky RI. Neuroimaging of epilepsy: therapeutic implications. *NeuroRx*. 2005;2(2):384-393. doi:10.1602/neurorx.2.2.384 [doi].
11. Vattipally VR, Bronen RA. MR imaging of epilepsy: strategies for successful interpretation. *Neuroimaging Clin N Am*. 2004;14(3):349-372. doi:10.1016/j.nic.2004.04.002 [doi].
12. Kuzniecky RI, Knowlton RC. Neuroimaging of epilepsy. *Semin Neurol*. 2002;22(3):279-288. doi:10.1055/s-2002-36647 [doi].
13. Canas N, Breia P, Soares P, et al. The electroclinical-imagiological spectrum and long-term outcome of transient periictal MRI abnormalities. *Epilepsy Res*. 2010;91(2-3):240-252. doi:10.1016/j.eplepsyres.2010.07.019.
14. Cole AJ. Status epilepticus and periictal imaging. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 4:72-77. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.04014.x [doi].
15. Briellmann RS, Wellard RM, Jackson GD. Seizure-associated abnormalities in epilepsy: Evidence from MR imaging. *Epilepsia*. 2005;46(5):760-766. doi:10.1111/j.1528-1167.2005.47604.x.
16. Grillo E. Postictal MRI abnormalities and seizure-induced brain injury: Notions to be challenged. *Epilepsy Behav*. 2015;44:195-199. doi:10.1016/j.yebeh.2015.01.001.
17. Kim JA, Chung J, Pyeong Ho Yoon, et al. Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: Periictal diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol*. 2001;22(6):1149-1160.

18. Mendes A, Sampaio L. Brain magnetic resonance in status epilepticus: A focused review. *Seizure*. 2016;38:63-67. doi:10.1016/j.seizure.2016.04.007.
19. Kavuk I, Hufnagel A, Agelink MW, et al. MRI changes associated with partial status epilepticus. *Eur J Med Res*. 2005;10(6):243-246.
20. Xiang T, Li G, Liang Y, Zhou J. A wide spectrum of variably periictal MRI abnormalities induced by a single or a cluster of seizures. *J Neurol Sci*. 2014;343(1-2):167-172. doi:10.1016/j.jns.2014.06.001.
21. Cianfoni A, Caulo M, Cerase A, et al. Seizure-induced brain lesions: A wide spectrum of variably reversible MRI abnormalities. *Eur J Radiol*. 2013;82(11):1964-1972. doi:10.1016/j.ejrad.2013.05.020.
22. Cartagena AM, Young GB, Lee DH, Mirsattari SM. Reversible and irreversible cranial MRI findings associated with status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2014;33:24-30. doi:10.1016/j.yebeh.2014.02.003.