

Zusammenfassung

Schilddrüsenhormone sind massgeblich an der Bildung und an der Funktionsfähigkeit des zentralen Nervensystems beteiligt. Diese Aufgaben werden durch komplexe Regelkreise, Transport- und Enzymsysteme sichergestellt. Bei hyperthyreoter Stoffwechsellage wurde gezeigt, dass die Krampfschwelle gesenkt wird und bei bekannten Epileptikern vermehrt Anfälle, bei Nicht-Epileptikern akut symptomatische epileptische Reaktionen auftreten können bis hin zum vor allem initial meist konvulsiven generalisierten tonisch-klonischen Status epilepticus. Eine Hypothyreose scheint keine anfallsauslösende Wirkung auszuüben, sondern führt viel eher bei ausgeprägter Form zu einer starken Bewusstseinsbeschränkung bis hin zum Koma. In ganz seltenen Fällen tritt im Rahmen einer Hashimoto-Thyroiditis und meist eu- bis subklinisch hypothyreoter Stoffwechsellage eine pathogenetisch noch ungeklärte Enzephalopathie mit Bewusstseinsbeeinträchtigung, Verwirrung, psychiatrischen Symptomen, Schlaganfall-ähnlichen fokalen neurologischen Defiziten, Bewegungsstörungen und insbesondere epileptischen Anfällen bis hin zum Status epilepticus auf. Da die Rolle der antithyroidalen Antikörper und der Schilddrüsenhormone bei dieser rätselhaften Erkrankung immer noch weitgehend ungeklärt ist und sie andererseits wie kaum ein anderes neurologisches Krankheitsbild ausgezeichnet und rasch auf Steroide anspricht, wurde die frühere Bezeichnung „Hashimoto-Enzephalopathie“ zunehmend durch den Begriff „Steroid-Responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmun-Thyroiditis“ (SREAT) ersetzt. Im Zusammenhang von Schilddrüse und Epilepsie ist auch zu berücksichtigen, dass vor allem die enzyminduzierenden Antiepileptika und solche mit hoher Proteinbindung Änderungen der Schilddrüsenhormonspiegel hervorrufen können, diese aber oft subklinisch bleiben.

Epileptologie 2011; 28: 30 – 41

Schlüsselwörter: Schilddrüse, Epilepsie, Hormone, Antiepileptika, Steroid-responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmun-Thyroiditis (SREAT)

Stephan Rüegg,
Abteilung für klinische Neurophysiologie,
Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

Thyroid and Epilepsy

Thyroid hormones are essential for the development and normal function of the central nervous system. Complex feedback control-, transport- and enzyme systems grant for the exact production, secretion and action of these hormones. Hyperthyroidism has been shown to be associated with lowered seizure threshold and an increased seizure frequency in epileptic patients while acute symptomatic seizures up to mainly generalized tonic-clonic status epilepticus can be observed in non-epileptic patients with hyperthyroidism. In contrast, seizures are very rare in patients with hypothyroidism; these patients rather enter a state of substantially impaired consciousness up to coma. Very rarely, autoimmune thyroiditis („Hashimoto’s thyroiditis“) may be associated with a severe (sub-)acute encephalopathy of unknown pathogenic origin. Despite having euthyroidism or only subclinical hypothyroidism, these patients suffer from marked encephalopathy with impaired consciousness, confusion, psychiatric symptoms, stroke-like focal neurological deficits and especially seizures up to status epilepticus. Since the pathogenic role of anti-thyroid autoantibodies and thyroid hormones is largely unknown in this context and the encephalopathy responds extremely well and quickly to high-dose steroids, it has been proposed to change the former term „Hashimoto’s encephalopathy“ into the acronym SREAT („Steroid-Responsive Encephalopathy associated with Auto-immune-Thyroiditis). Eventually, the influence of particularly the enzyme-inducing and highly protein bound antiepileptic drugs on the levels of thyroid hormones has to be mentioned albeit this effect only rarely becomes clinically relevant.

Key words: Thyroid, epilepsy, hormones, antiepileptic drugs, steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT)

Glande thyroïde et épilepsie

Les hormones de la glande thyroïde jouent un rôle déterminant dans la constitution et à la capacité fonctionnelle du système nerveux central. Des cycles régulés, des systèmes de transport et enzymatiques complexes leur permettent d’assumer leurs tâches. Il a été établi que dans une situation d’hyperthyroïdie métabolique, le seuil de crampes était abaissé et que

les crises pouvaient se multiplier chez les épileptiques connus, tandis que chez les non épileptiques pouvaient surgir des réactions épileptiques à symptomatique aiguë pouvant aller, surtout en phase initiale, jusqu'à un statut épileptique généralisé tonico-clonique souvent convulsif. Aucun effet déclencheur de crise n'a été associé à l'hypothyroïdie qui semble plutôt conduire dans sa forme prononcée à des obnubilations pouvant aller jusqu'au coma. Dans des cas très rares de thyroïdite de Hashimoto généralement associée à une situation métabolique d'hypothyroïdie nouvelle à subclinique, il se manifeste une encéphalopathie à la pathogenèse encore inexplicée avec troubles de la conscience, confusion, symptômes psychiatriques, déficits neurologiques focaux apparentés à la syncope, troubles moteurs et en particulier, crises épileptiques jusqu'au statut épileptique. Comme on ignore encore presque tout du rôle joué par les anticorps antithyroïdiens et les hormones de la glande thyroïde dans cette maladie mystérieuse et qu'elle réagit vite et mieux aux stéroïdes que pratiquement toute autre symptomatique neurologique, on abandonne aujourd'hui de plus en plus la dénomination « encéphalopathie de Hashimoto » pour parler d'une « encéphalopathie stéroïd-réactive et thyroïdite auto-immune associée (SREAT) ». Dans le contexte de la glande thyroïde et de l'épilepsie, il convient aussi de retenir que les antiépileptiques, surtout les inducteurs d'enzymes et ceux à forte fixation protéique, peuvent provoquer des modifications du taux d'hormones dans la grande thyroïde qui restent cependant souvent subcliniques.

Mots clés : glande thyroïde, épilepsie, hormones, antiépileptiques, encéphalopathie stéroïd-réactive et thyroïdite auto-immune associée (SREAT)

Schilddrüsenhormone und zentrales Nervensystem

Schilddrüsenhormone (SDH) sind zentrale, unverzichtbare Steuersubstanzen sowohl bei der Ontogenese des Nervensystems, als auch bei dessen Funktionserhaltung im späteren Leben. Hauptsächlich wirken SDH über nukleäre SDH-Rezeptoren (SR), wo sie positive und negative Regulationseffekte in Gang setzen. Die SR sind im Gehirn weit (in Neuronen, Oligodendrozyten, Astrozyten) verbreitet. Der eigentliche TR-Ligand ist Trijodthyronin (T3), welches meist aus dem in der Schilddrüse (SD) produzierten und in die Blutbahn freigesetzten Thyroxin (T4) mittels Dejodinasen vor Ort durch Dejodinierung gebildet wird. Im Gehirn wird dieser Schritt durch die in Astrozyten, Tanyzyten und gewissen sensorischen Neuronen vorhandene Dejodinase-2 (D2) katalysiert, während die Inaktivierung von T4 zu reversen T3 (rT3) oder T2 durch die in Neuronen vorhandene Dejodinase-3 (D3) erfolgt. Ganz wichtig sind zusätzlich die Transporter, welche die SDH (vor allem T4) durch

die Blut-Hirn- bzw. (Plexus)-Liquor-Hirn-Schranke ins zentrale Nervensystem transportieren (ZNS). Dabei spielen vor allem die beiden Transporter Monocarboxylat-Transporter-8 (MCT8) und das Natrium-unabhängige organische anionische Transporter-Polypeptid 1c1 (OATP1c1) die wichtigste Rolle [1] (**Abbildung 1**). Bei einem Ausfall der D2 scheinen diese Transporter so effektiv zu sein, dass im Gehirn dank Co-Transport des wenigen Serum-T3 doch weiterhin genügend aktives T3 verfügbar ist [2]. Ab der 18. SSW produziert der Fetus selber SDH, zuvor ist er essenziell auf mütterliche SDH angewiesen [3].

Physiologischerseits werden durch SDH im ZNS vor allem das Lernen, Emotionen (ängstliches Verhalten), das Farbsehen und die sensiblen Funktionen multigenisch kontrolliert [4]. Ein Mangel an SDH während der Schwangerschaft und peripartal führt zu schwerster Hirnschädigung mit Ausbildung des klinischen Bildes eines Kretinismus (Retardierung, spastische Zerebralparese, mutistische Taubheit und Schielen) [5]. Eine hypothyroide Stoffwechsellage führt zu einer veränderten neuronalen Migration mit entsprechend gestörter Neokortikogenese [6].

Trijodthyronin (T3) ist ein essenzieller Proliferations- und Differenzierungsfaktor für die oligodendrozytäre Zellreihe [7], was bei Mangel zu Myelinisierungsstörungen führt [8], umgekehrt aber durch SDH-Gabe zumindest tierexperimentell rückgängig gemacht werden kann [9]. Ebenso wird bei ungenügender SDH-Versorgung die Synaptogenese und hippokampale synaptische Aktivität gestört [10].

Neuropsychiatrische Erkrankungen, vor allem affektive, und SD-Erkrankungen können eng miteinander interagieren [11]. Insgesamt wird jedoch die SDH-Wirkung(sweise) im Gehirn trotz grosser Fortschritte immer noch erst unvollständig verstanden [12, 13].

Schilddrüse und Epilepsie

Allgemeines

Während epileptischer Anfälle kommt es zu einer vermutlich unspezifischen kurzfristig erhöhten Freisetzung von Neuropeptiden und hypophysären Stimulationshormonen, also auch von TRH und TSH, wobei der Effekt dieser Freisetzung auf die Anfälle nicht ganz geklärt ist, aber vor allem bei TRH tierexperimentell in gewissen Modellen ein antikonvulsiver Effekt vermutet wird [14,15].

Während eine Hypothyreose meist ohne Effekt auf den Verlauf einer Epilepsie bzw. die Anfälle bleibt, so scheint eine hyperthyreote Stoffwechsellage die Krampfschwelle zu senken und bei Epileptikern die Anfälle zu vermehren sowie bei Nicht-Epileptikern zu akuten symptomatischen Anfällen zu führen. Allerdings konnte tierexperimentell kein direkt die Hirnerregbar-

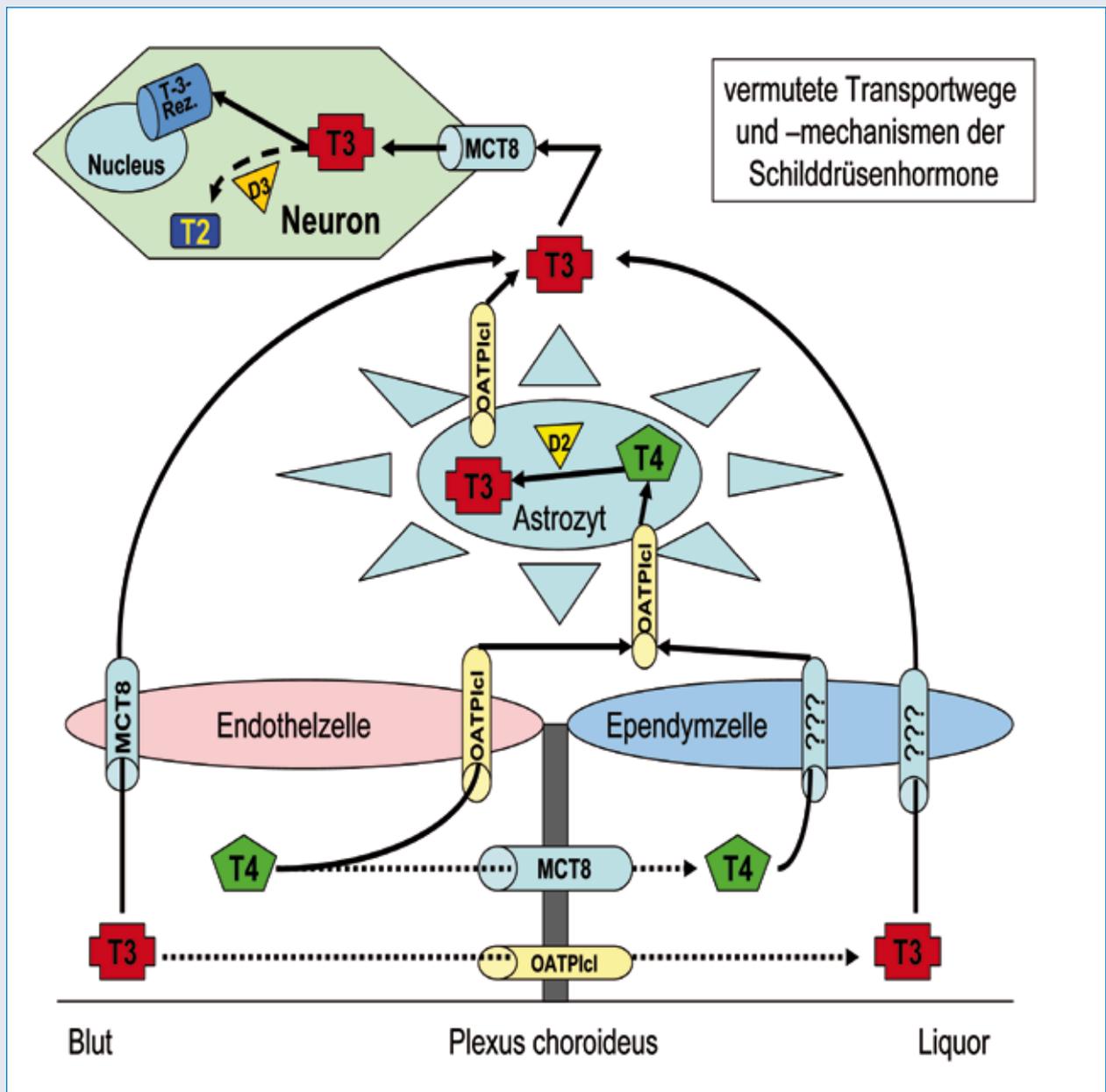


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Schilddrüsen-Hormonpassage im Gehirn. Normalerweise werden T4 (grün) und T3 (rot) aus dem Blut von Endothelzellen (rosa) der Blut-Hirn-Schranke aufgenommen oder aber gelangen durch die Blut-Liquor-Schranke der Plexus choroidei via ventrikuläre Ependymzellen (hellblau) ins Gehirn. Nach Aufnahme von T4 in Astrozyten (grau) wird dieses dort durch die Dejodinase-2 (D2; gelb) in T3 umgewandelt. Danach verlässt T3 die Astrozyten, wird in Nervenzellen (hellgrün) aufgenommen und besetzt dort entweder den nukleären Schilddrüsenhormone-Rezeptor (violett) oder wird durch die Dejodinase-3 (orange) in T2 (dunkelblau) inaktiviert. Abkürzungen: MCT8: Monocarboxy-Transporter-8; OATP1cl: Natrium-unabhängiges organisches anionisches Transporter-Polypeptid 1cl.

keit steigender Effekt von T3 beobachtet werden [16].

Ein seltenes und immer noch sehr schlecht verstandenes Krankheitsbild stellt die meist mit epileptischen Anfällen einhergehende „Steroid-Responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmuner Thyroiditis“ (SREAT) dar, welche auch als „Hashimoto-Enzephalopathie“ bezeichnet wird. Nicht zu vergessen sind im Rahmen von Schilddrüse und Epilepsie die Effekte von Antiepileptika (AED) auf die Schilddrüsenhormone.

Hyperthyreose und Epilepsie

Ab Mitte 50er Jahre wurde in seltenen Fällen erhebliche konvulsive epileptische Aktivität unter Hyperthyreose beobachtet [17-22], wobei die meisten epileptischen Anfälle im Rahmen einer Thyrotoxikose bei Patienten ohne bekannte Epilepsie auftraten. Umgekehrt wurde beschrieben, dass eine hyperthyreote Stoffwechsellage bei bekannter Epilepsie, insbesondere bei

der juvenil mykotonischen, die Krampfschwelle senken kann [23], gelegentlich auch nur schon im Zusammenhang mit einer überschüssigen L-Thyroxin-Substitution [24-26], selbst bei dabei resultierender lediglich subklinischer Konstellation [27]. Bei hyperthyreoten Patienten wurden Veränderungen im EEG im Sinne einer schnelleren Grundaktivität mit parazentraler beta-Vermehrung sowie einer abnormalen Reaktivität („sharp waves“ und „slow wave patterns“) auf Fotostimulation hin festgestellt und als unspezifische zerebrale Übererregbarkeit gedeutet [28]. Bei fortgeschrittener Hyperthyreose kann sich eine schwere Enzephalopathie mit offenem Status epilepticus, initial oft ausgesprochen hartnäckig konvulsiv, später nicht-konvulsiv („subtle“) manifestieren [29], wie das in **Abbildung 2** zusammengefasste klinische Beispiel illustriert.

Hypothyreose und Epilepsie

Üblicherweise führen hypothyreote Stoffwechsellaugen nicht zu einer Vermehrung von epileptischen Anfällen bei Patienten mit bekannter Epilepsie oder zu akut symptomatischen Anfällen bei Nicht-Epileptikern. Interessanterweise wurde beobachtet, dass Kinder mit einer kongenitalen Hypothyreose unter adäquater L-Thyroxin-Substitution signifikant weniger Fieberkrämpfe erleiden [30]. Klinisch manifeste Hypothyreosen sind oft neurologisch assoziiert mit einer lethargischen Enzephalopathie bis hin zum Myxödem-Koma als Maximalvariante.

Die Hypothyreose ist eine der häufigsten endokrinologischen Störungen überhaupt und meist autoimmun-vermittelt im Sinne der 1912 erstmals beschriebenen Hashimoto-Thyroiditis (HT) (Zusammenfassung bei [31]). Diese Erkrankung ist bei Frauen sieben Mal häufiger als bei Männern und tritt doppelt häufiger bei Kaukasiern auf. Die Inzidenz nimmt mit steigendem Alter nach einem ersten Gipfel um 55 Jahre ab 65 Jahren fast exponentiell zu und erreicht bis zu 1500/100'000 im Alter zwischen 70-75 Jahren [32]. Pathologische SD-Antikörper(AK)-Titer sind bei bis zu einem Drittel der über 70-jährigen Frauen beschrieben [33]. Die SD-AK sind bei der HT vor allem gegen die mikrosomale SD-Peroxidase (anti-TPO-AK) und etwas weniger häufig gegen das Träger- und Transportprotein Thyroglobulin (anti-TG-AK) gerichtet. Sie rufen eine Entzündungsreaktion hervor, die zur Zerstörung der SD-Follikel und damit zur Hypothyreose führt. Trotz der hohen Prävalenz der HT entwickeln Patienten aber nur extrem selten eine Enzephalopathie (etwas über 200 beschriebene Fälle in der Literatur; geschätzte Prävalenz 2/100'000[34]).

Steroid-responsive Enzephalopathie assoziiert mit Schilddrüsen-Autoantikörpern (SREAT) („Hashimoto-Enzephalitis“)

Im Jahr 1966 veröffentlichte Lord Brain im Lancet einen detaillierten Bericht einer Frau mittleren Alters mit einer Hashimoto-Thyroiditis und einer aussergewöhnlichen rezidivierenden Enzephalopathie, gekennzeichnet vor allem durch Schlaganfall-ähnliche fokale neurologische Ausfälle, psychotische Wesensveränderung und schwere Bewusstseinsbeeinträchtigungen bis hin zum Koma, welche teils innert Tagen bis Wochen spontan oder unter Steroidtherapie und Antikoagulation regredient waren. Ein klarer Zusammenhang des Krankheitsverlaufes mit den SDH-Werten konnte nicht beobachtet werden [35].

In der Folge erschienen Fallberichte sowie zwei grössere Fallserien 1991 und 1996 von Shaw et al. bzw. Kothbauer-Margreiter et al. [36, 37]. 2003 fassten Chong und Mitarbeiter die bis damals publizierten 85 Fälle zusammen [38] und zur gleichen Zeit präsentierten Chaudhuri und Behan 18 Patienten mit Hashimoto-Enzephalopathie (HE) und schlugen aufgrund von klinischen und paraklinischen Überlegungen den Begriff der „rekurrierenden akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis“ („recurrent ADEM“) vor [39]. Die aetiopathogenetische und klinische Rätselhaftigkeit des Krankheitsbildes („syndrom or myth?“[38]) führte im gleichen Jahr dazu, dass bei der Veröffentlichung einer Fallserie von 17 Patienten aus der Mayo-Clinic der Begriff der „Steroid-responsiven Enzephalopathie assoziiert mit autoimmuner Thyroiditis“ („SREAT“) vorgeschlagen und verwendet wurde [40]. Nicht genug damit: 2006 kreierten Chong und Rowland in einem Editorial zu einer Fallserie von 20 Patienten aus den Mayokliniken den Begriff „nicht-vaskulitische autoimmune Meningoenzephalitis“ („NAIM“) [41, 42]. Im besagten Artikel forderten die Autoren erstmals konzise diagnostische Kriterien für die HE, die in der Folge auch vom Schreibenden aufgrund des am wenigsten irreführenden Namens als SREAT bezeichnet werden wird (**Tabelle 1**). Die Einhaltung dieser strengen Kriterien (vor allem der Ausschluss der anderen Auto-AK, aber auch dasjenige der Bildgebung) dürfte dazu führen, dass a) einige der früheren Fälle heute vermutlich nicht mehr als SREAT bezeichnet werden können und b) in Zukunft eine vermutlich homogenere Patienten-Kohorte entsteht [43].

Das Altersspektrum umfasst Menschen im Alter zwischen 9-86 Jahren (Median: 46 Jahre). Klinisch hat eine Enzephalopathie vorzuliegen, wobei 90-100 % Verhaltensveränderungen und ca. 80 % der Patienten Sprach- und Gedächtnisschwierigkeiten aufweisen. Epileptische Anfälle treten in 70-90 % der Fälle auf, ein Status epilepticus in 10-20 % [40]. Kopfschmerzen, zum Teil auch migräniform, sind in 80-90 % vorhanden. Psychotische Episoden wurden in 30-40 % beobachtet; gleich häufig waren generalisierte oder multifokale

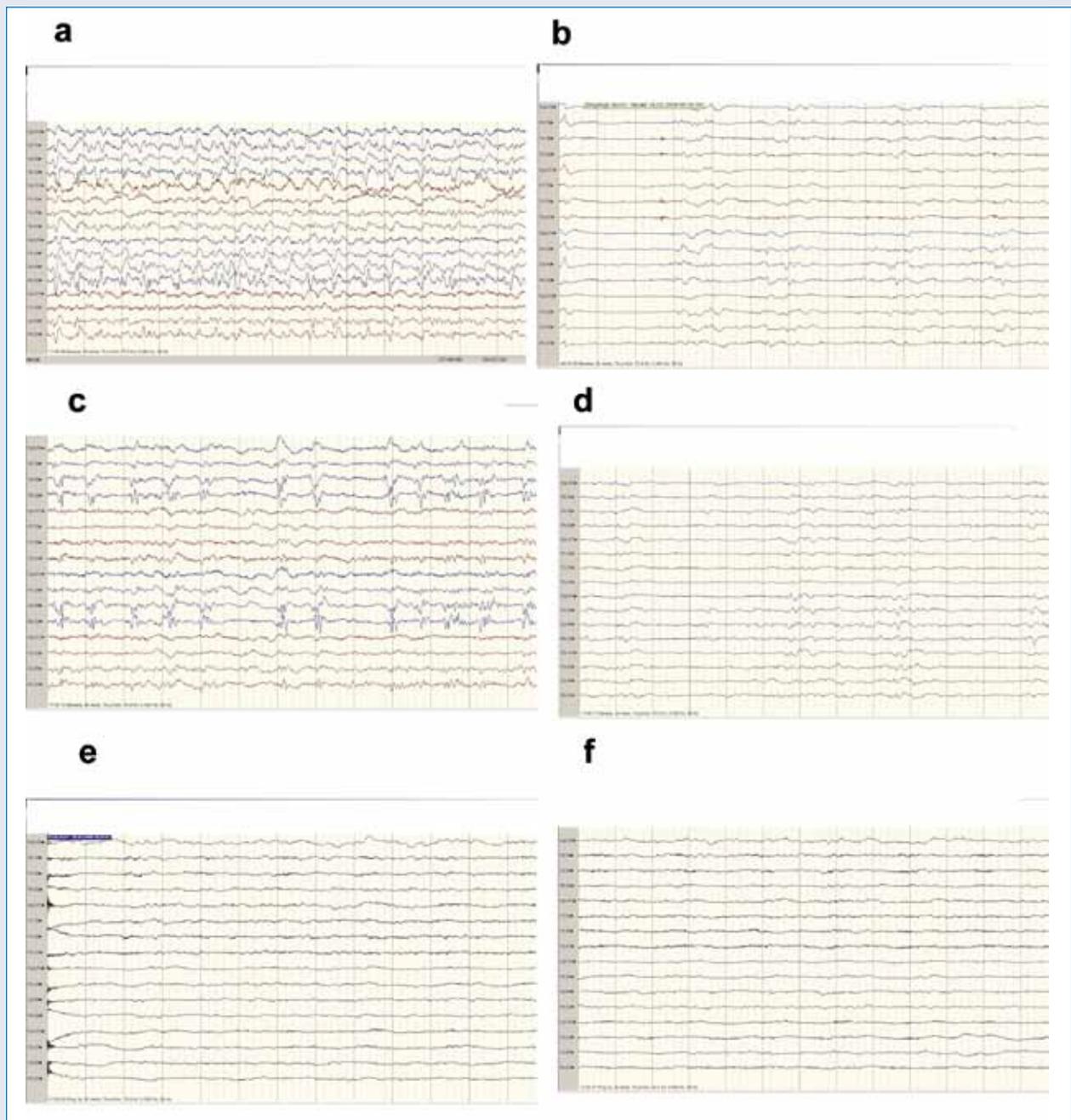


Abbildung 2: EEG-Kurven im Verlauf von 22 Tagen bei 81-jähriger Patientin mit Exazerbation eines bekannten M. Basedow nach Unterbruch der thyrostatischen Medikation und konsekutiv florider schwerster Hyperthyreose, thyrotoxischer Krise, später Koma und Status epilepticus. Initial konvulsiver Status, Hypertonie, Tachykardie mit Benzodiazepinen, Beta-Blocker und höchstdosiertem Valproat (am ersten Tag 9000 mg; Spiegel darunter 652 μMol (392-697)). Übergang in Koma. Dejodinase-D3-Hemmung durch Verabreichung des früher verwendeten Röntgenkontrastmittels Iopansäure, welches alle Dejodinasen hemmt. Erstes EEG (Tag 1; fT4 unmessbar hoch (>1000)) zeigt eine praktisch kontinuierliche epileptische Aktivität rechts hemisphärisch über den temporo(-okzipitalen) Abschnitten betont, weniger ausgeprägt auch links mit Sharp Waves und (Poly-)Spike-Aktivität, sowie rechtshemisphärisch triphasischen Wellen (a). Knapp 24 h später (Tag 2; fT4 132 (12-27) unter täglich 12 mg Lorazepam, 3000 mg Valproat, 3000 mg Levetiracetam), Burst-Suppression-Aktivität mit triphasischen Wellen und rechts parazentral ganz vereinzelt epileptiformen Entladungen (b). Zwei Tage später (Tag 4; fT4 27 unter täglich 8 mg Lorazepam, 3000 mg Valproat, 3000 mg Levetiracetam, 400 mg Topiramate) erneutes Auftreten von pseudoperiodischen (Poly-)Spike-Wave-Komplexen im rechten hinteren Quadranten mit zum Teil kontralateralen minimalen Hemimyoklonien (c). Wegen Anstieg des Ammoniaks und persistierender fokaler Armkloni links wurde am Tag 5 von Valproat auf Phenytoin gewechselt (unter Beibehaltung der restlichen Medikation). Am Tag 8 (fT4 23) flache Burst-Suppression-Kurve mit noch gelegentlichen epileptiformen Entladungen rechts (d). Unter Monitoring Ausschleichen der Benzodiazepine; danach unter Phenytoin, Levetiracetam und Topiramate am Tag 12 (fT4 13) areagible Kurve mit schwerer Allgemeinveränderung und triphasischen Wellen als Zeichen der Enzephalopathie (Ammoniak 60 μMol (9-34)) (e). Wegen Hyperammonämie Ausschleichen von Topiramate. Am Tag 22 (fT4 14; Ammoniak 25) nach Ausschleichen aller Antiepileptika blieb die Patientin klinisch komatös, aber selbst atmend und das EEG areagibel mit einer mässig bis schweren Allgemeinveränderung (f). Sie verstarb kurz danach an Herz-Kreislaufversagen.

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien für die Steroid-reponsive Enzephalopathie assoziiert mit autoimmuner Thyroiditis (SREAT) gemäss Castillo et al. [Castillo.2006]

1. Enzephalopathie gekennzeichnet durch kognitive Beeinträchtigung, neuropsychiatrische Symptome, Myoklonien, partielle oder generalisierte tonisch-klonische epileptische Anfälle und fokale neurologische Defizite
2. Vorhandensein von anti-TPO-AK und allenfalls anti-TG-AK und/oder anti-TSH-Rezeptor-stimulierende AK (anti-TRAK-AK)
3. Euthyroide, subklinische oder milde bis mässige klinische Hypothyreose (mit entsprechenden TSH-Werten)
4. Kein Nachweis einer infektiösen, toxischen, neoplastischen oder (anderen als Schilddrüsen-assoziierten) metabolischen Erkrankung
5. Kein Nachweis von spezifischen anti-neuronalen Antikörpern, welche mit bekannten autoimmunen Enzephalitiden im Zusammenhang stehen:
 - anti-Hu-AK,
 - anti-Yo-AK
 - anti-Ri-AK
 - anti-Ma-AK
 - anti-Tr-AK
 - anti-CV2/CRMP-AK
 - anti GAD-AK
 - anti-NMDA-AK
 - anti-LGI-1-/ anti-Caspr-AK (früher anti-VGKC-AK)
 - anti-AMPA-AK
 - anti-GABAB1-AK
 - anti-NMO-/Aquaporin-4-AK
6. Keine für eine andere bekannte ZNS-Erkrankung typischen kernspintomographischen Veränderungen
7. Vollständige oder fast vollständige Remission unter Steroidtherapie

Abkürzungen: AK: Antikörper; AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; Caspr: Contactin-associated protein; CRMP: Collapsin-responsive membrane protein; GABAB1: γ -amino-Buttersäure-Rezeptor-Typ B1; GAD: Glutamat-Decarboxylase; LGI: Leucin-rich glioma-inactivated; NMDA: N-Methyl-D-Aspartat; NMO: neuromyelitis optica; TG: Thyroglobulin; TPO: Thyroidea-Peroxidase; TSH: Thyroidea-stimulierendes Hormon; VGKC: voltage-gated potassium channel;

Die Bezeichnungen „Hu“, „Yo“, „Ri“, „Ma“ und „Tr“ haben keine spezifische Bedeutung, sondern sind die ersten beiden Buchstaben der Patienten, bei denen erstmals der AK entdeckt worden war.

Myoklonien oder aber ein Tremor. In ca. einem Drittel der Patienten treten Schlaganfall-ähnliche fokale neurologische Defizite auf [35, 44, 45]. Seltenerer Manifestationen umfassen primär depressive Symptome [46] oder eine langsam progressive zerebelläre Ataxie [47], wobei andernorts in diesem Zusammenhang über ein Binden der TPO-AK an zerebelläre Astrozyten berichtet wurde [48]. Sogar eine Triggerung einer SREAT nach Radio-Jod-Therapie im Rahmen eines M. Basedow wurde beobachtet [49]. Assoziationen mit einer fulminanten Myokarditis [50] oder Trisomie-21 [51] sind ebenfalls beschrieben. Ausgezeichnete Übersichtsarbeiten fin-

den sich bei [34] und [52].

Das EEG ist bei der SREAT in 90-99 % verändert, wobei kein absolut einheitliches Muster ausgemacht werden kann. Meist liegt eine mässige bis schwere Allgemeinveränderung vor, welche den Schweregrad der zugrunde liegenden Enzephalopathie widerspiegelt. Zusätzlich können auch triphasische Wellen als deren Abbild vorliegen. Epileptische Entladungen, fokal (zum Beispiel mit mesiotemporalem Anfallsursprung [53]) oder generalisiert bis hin zu Anfällen und einem Status epilepticus (SE) (zum Beispiel als Epilepsia partialis continua [54], partiell-komplexer SE [55], rekurrender SE

[56]) können beobachtet werden. Als Zeichen der allgemeinen Hyperexzitabilität können auch fotomyogene und -paroxysmale Reaktionen auftreten [40]. Das EEG korreliert im Allgemeinen gut mit der Klinik und normalisiert sich oft unter Steroiden innerhalb weniger Wochen bis Monate [40, 57]. Die direkte Ursache der EEG-Veränderungen ist unklar, aber am ehesten multifaktoriell bedingt. Insgesamt dürften vor allem Entzündungsmediatoren (Cytokine wie Interleukin- β 1, TNF α , etc.) im Rahmen der Autoimmunerkrankung eine wichtige Rolle bei der Iktogenese haben [58].

Der Nachweis von anti-TPO-AK ist bei der Diagnosestellung einer SREAT obligatorisch, anti-TG-AK sind in 80-90 % ebenfalls vorhanden, weit seltener (10-20 %) auch stimulierende AK gegen den TSH-Rezeptor (anti-TRAK-AK). Insgesamt darf dabei aber nicht vergessen werden, dass TPO-AK in beträchtlichem Masse (bei 14 % der Männer, bzw. 27 % der Frauen) der euthyroiden Normalbevölkerung vorhanden sind [59]. Die Korrelation der AK-Titer-Höhe und auch deren Verlauf gehen oft nicht parallel mit der Schwere und dem Verlauf der Erkrankung [40]. Die Rolle der SD-AK bei der Aetiopathogenese der SREAT ist ungeklärt; einerseits ist eine direkte immunvermittelte Schädigung des Hirngewebes denkbar, andererseits können die AK nur ein unbeteiligtes Begleitphänomen oder einen Marker für das Vorhandensein anderer, bisher nicht identifizierter, direkt pathogener Auto-AK darstellen [52]. Die SDH-Stoffwechsellage bei der SREAT ist in der Mehrheit der Fälle (60-80 %) eu- oder subklinisch hypothyreot. Klinisch manifeste Hypothyreosen sind nur in etwa 20 % aller Fälle dokumentiert [34, 38, 52].

Der Liquor kann ausnahmsweise normal ausfallen. Meist ist aber eine deutliche Proteinerhöhung zwischen 1-4 g/l und oft (20-80 %) eine milde (lymphozytäre) Plesozytose zwischen 10-100 Zellen vorhanden. In weniger als 50 % der Patienten finden sich oligoklonale Banden in der isoelektrischen Fokussierung. Letztere und die Proteinerhöhung persistieren oft, während sich die Zellzahl rascher normalisiert. Selten sind die anti-SD-auto-AK auch im Liquor bestimmt worden; eine Studie fand eine autochthone AK-Produktion in allen 6 Patienten mit SREAT, jedoch nicht in 21 Kontrollpersonen [60]; über den direkten pathogenetischen Einfluss dieser Liquor-anti-SD-AK kann nur spekuliert werden.

Während die Bildgebung in der CT-Aera meist negativ war, sind in den MRI-Befunden heute bei gut 50 % der Aufnahmen meist subkortikale oder juxtakortikale Hyperintensitäten, vor allem in den FLAIR-Sequenzen ersichtlich; erstaunlicherweise fehlt oft eine KM-Aufnahme dieser Läsionen. Lokalisatorisch können mehrheitlich supratentorielle Veränderungen beobachtet werden; dennoch sind auch infratentorielle und sogar spinale Läsionen beschrieben worden. Diese Veränderungen sind mehrheitlich reversibel; Residuen sind aber möglich [61, 62]. MR- oder konventionell angiographisch konnte gelegentlich, vor allem bei akuten fokalen Ausfällen, eine Gefäßstenosierung bis zu einem

Verschluss nachgewiesen werden [44]. SPECT-Untersuchungen zeigen meist eine vollkommen reversible, gelegentlich punktförmige (vaskulitische? [63]) Hypoperfusion [64, 65], welche im Gegensatz dazu bei isolierter Hypothyreose nicht beobachtet werden kann [66].

Gelegentlich führte die rasche Entwicklung schwerster Symptome oder gar der Tod (zum Beispiel auch bei fatalem SE) zu einer Hirnbiopsie oder Autopsie, wobei 4 unterschiedliche Pathologien festgestellt werden konnten: Gliose [67], Demyelinisierung [62], venöse Vaskulitis [67, 68] und spongiforme Veränderungen [69, 70]. Dabei ist grundsätzlich am ehesten von einer zugrunde liegenden venösen Vaskulitis auszugehen, während die Demyelinisierung und Gliose wohl eher Folgen und Zeichen einer ungenügenden Regeneration der akut gesetzten Schädigung widerspiegeln. Die perivenuläre lymphozytäre Entzündung stellt wegen ihrer Ähnlichkeit zu den Vorgängen bei einer akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM) ein Hauptargument von Chaudhuri und Behan dar, die SREAT als „rekurrentes“ ADEM (an sich ein paradoxer Begriff, da das ADEM per definitionem monophasisch ist) zu betrachten [39]. Die rätselhaften spongiformen Veränderungen gleichen stark einer Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung (CJD) und aufgrund der Dokumentation kann eine solche auch nicht ausgeschlossen werden; da diese Fälle meist Steroid-resistent, waren, vermuten Castillo et al. zurecht, dass dort keine SREAT, sondern eher eine zufällige Assoziation einer häufig vorkommenden HT mit der sehr seltenen CJD vorlag [42].

Die Behandlung der SREAT besteht essenziell in der sofortigen Gabe von hochdosierten Steroiden, worauf die Patienten in der Regel fulminant (innert weniger Tage) klinisch ansprechen und von einem Koma richtig gehend „auferstehen“ können. Diese eindruckliche Therapieantwort hat nicht nur zur inhaltlich korrekten Bezeichnung der Erkrankung als SREAT geführt, sondern ist auch ein eigentliches Diagnose-Kriterium geworden [42] (siehe auch **Tabelle 1**). Üblicherweise wird bei akuter Enzephalopathie, epileptischen Anfällen/Status epilepticus oder Schlaganfall-ähnlichen Symptomen sofort hochdosiert 500-1000 mg Methylprednisolon während 3-7 Tagen verabreicht, und danach werden die Steroide peroral innerhalb eines halben bis maximal ganzen Jahres ausgeschlichen. Eine über Steroide hinausgehende immunmodulierende Therapie ist in der Regel nicht notwendig; in akuten schweren Fällen und bei hartnäckigem Rezidivieren kann die Gabe von intravenösen Immunglobulinen, einer Serie Plasmapheresen oder gar der Einsatz von Cyclophosphamid oder Rituximab erwogen werden, wobei über die Verwendung der beiden letzteren Medikamente bisher noch kein Bericht erschienen ist. Empirisch wurden auch Azathioprin, ganz selten Methotrexat zur Steroid-Ersparnis eingesetzt [71, 72]. Bei einer Hypothyreose sollte L-Thyroxin substituiert werden, ebenso müssen wiederkehrende epileptische Anfälle und insbesondere ein Status epilepticus entsprechend

unverzüglich und resolut antiepileptisch behandelt werden. Nach Abklingen der Krankheitsaktivität kann die antiepileptische Therapie ebenfalls ausgeschlichen werden. Der Wert einer Plättchenaggregationshemmung oder gar einer oralen Antikoagulation ist umstritten und höchstens bei nachgewiesener Grossgefäss-Stenose/-Verschluss zu erwägen. Ein allgemeiner Therapie-Algorithmus zur Behandlung der SREAT findet sich zum Beispiel in den DGN-Leitlinien von 2008 [73] oder bei [71].

In der Mehrheit der Fälle verläuft die SREAT akut beginnend; ein primär schleichender („enzephalopathischer“) Beginn ist seltener. In ca. einem Drittel bis zur Hälfte der Fälle rezidiert die Erkrankung schon beim Ausschleichen bzw. nach dem Absetzen der Steroide. In diesem Falle können diese erneut mit gutem Erfolg eingesetzt werden. Mehr als 3-4 Rezidive in einem Patienten sind eine grosse Ausnahme [34, 38, 39, 42, 52].

Eine illustrative Patientengeschichte ist in **Abbildung 3** zusammengefasst.

Wirkungen einer antiepileptischen Therapie auf Schilddrüsenhormone

Antiepileptika

Bereits 1961 stellte Oppenheimer fest [74], dass das gebundene Serum-Jodid in Patienten unter Phenytoin-(PHT-)Therapie abnahm, und seither wurden viele Studien mit zum Teil konkordanten, zum Teil widersprüchlichen Resultaten zum Einfluss einer AED-Therapie veröffentlicht. Allgemein wurde eine Tendenz von Carbamazepin (CBZ) und PHT, weniger ausgeprägt von Phenobarbital (PB) festgestellt, T4 und T3 zu erniedrigen. Dabei führen diese Veränderungen jedoch nicht zum erwarteten Anstieg des TSH, so dass labormässig die Patienten nur subklinisch hypothyreot waren. Umgekehrt erhöhte Valproat (VPA) oft die TSH-Spiegel, ohne dass es zu einer signifikanten Veränderung der peripheren SDH-Werte kam, die Patienten also ebenfalls subklinisch hypothyreot waren (zusammengefasst bei [75]). Dieser Effekt konnte sowohl bei Kindern [76], als auch bei Erwachsenen nachgewiesen werden [77]; ebenso traten diese Veränderungen schon nach kurzer Zeit, aber auch unter lang andauernder Therapie auf [76, 78, 79]. Die Arbeit von Surks und DeFesi zeigte auf, wie die seltsame Konstellation von erniedrigtem T3 und T4 mit jedoch normalem TSH zustande kommt: Sowohl CBZ als auch PHT verdrängen T3 und T4 aus der Bindung an Thyroglobulin, was den Spiegel an freiem T3 (fT3) und T4 (fT4) erhöht; da gleichzeitig durch die hepatische Enzyminduktion die Clearance der SDH erhöht wird, ist letztlich wieder ein ungefähr normaler Spiegel an fT3 und fT4 im Serum vorhanden, und somit erfolgt auch kein Anstieg des TSH. So weisen die Auto-

ren auf die Wichtigkeit hin, den SDH-Status unter CBZ und PHT anhand des TSH zu beurteilen, und betonen ebenso, dass bei jeglicher SDH-Bestimmung auf das Bestimmungsverfahren und dessen Validierung zu achten ist [80, 81]. Umgekehrt scheint bei VPA der assoziierte Anstieg des TSH auf einem zentralen Mechanismus, nämlich der GABAergen Wirkung von VPA zu beruhen, welche die Somatostatin-Freisetzung, die sonst die Sekretion von TSH reduziert, verringert [82]. Nur selten wurde bisher über eine klinisch manifeste Hypothyreose berichtet [83].

Andere Autoren weisen darauf hin, dass von den enzyminduzierenden AED vor allem das CBZ markante Veränderungen des Lipidprofils (erhöhtes LDL-Cholesterin und besonders ausgeprägt erniedrigtes HDL-Cholesterin) hervorruft, was bei allenfalls gleichzeitig vorhandener Hypothyreose zu einer weiteren ungünstigen Verschiebung des Lipidprofils mit verbundenem erhöhtem Risiko für Atherosklerose und letztlich vaskulären Ereignissen führen kann [77].

Ein umfassender Review 2005 [75] ergab, dass CBZ, PHT und PB zu eindeutigen Veränderungen der SDH-Lage führen, oft aber ohne begleitenden TSH-Anstieg aus oben bereits erwähntem Grund. Für VPA konnte kein eindeutiger Effekt festgestellt werden, was sich später in einer anderen Arbeit bestätigte [79]; bei anderen AED (Felbamat, Pregabalin und Zonisamid) fehlten Daten; bei Topiramaten und Gabapentin müssten weiterführende Studien durchgeführt werden. Bei Oxcarbazepin (OXC) war allenfalls mindestens ein Trend zu Veränderungen feststellbar – wie später auch bei Kindern beobachtet werden konnte [78]; immerhin zeigte sich aber in einer anderen Arbeit, dass ein Wechsel von CBZ zu OXC die SD-Funktionsveränderungen weitgehend revertierte [84]. Bei Lamotrigin, Levetiracetam, Tiagabin und Vigabatrin konnten keine Veränderungen der SDH-Spiegel nachgewiesen werden [75].

Eine neuere Studie belegte bei Männern und Frauen die Reversibilität der SDH-Spiegel-Veränderungen nach Absetzen der Therapie. Zusätzlich ergab sich, dass bei beiden Geschlechtern CBZ zu einer Abnahme von fT4 führte, während ein Anstieg des fT3 unter VPA nur bei Frauen auftrat [85]. Insgesamt lässt sich somit eine Veränderung der SDH-Spiegel nur unter CBZ, PHT und PB nachweisen, wobei das begleitende normale TSH auf keine ausgeprägte Hypothyreose hinweist, genauso wie der geringe Anstieg des TSH unter VPA zwar definitionsgemäss einer subklinischen Hypothyreose entspricht, aber offensichtlich kaum je klinische Relevanz erlangt. Bei sehr spärlicher Datenlage scheinen neuere AED wie Lamotrigin und Levetiracetam bezüglich Einfluss auf die Schilddrüsenfunktionen bis anhin unbedenklich zu sein [75, 86].

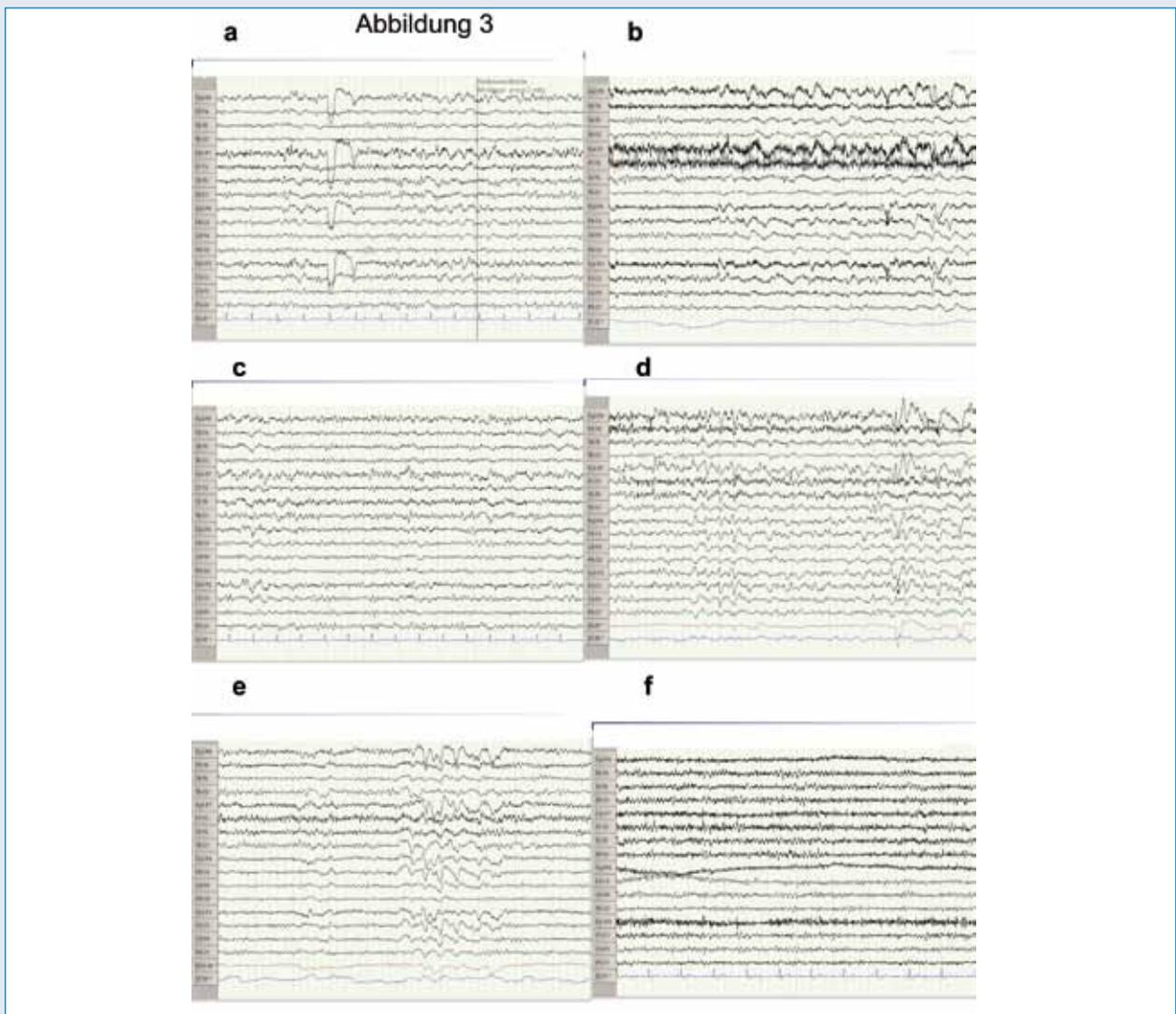


Abbildung 3: 63-jährige Patientin mit 4 Monate zuvor diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie. Nach 2. Induktionstherapiezyklus Episode mit Wortfindungsstörungen über ca. 2 Tage; als ARA-C-Nebenwirkung im Rahmen der Chemotherapie beurteilt. Weitere 8 Wochen später seit 5 Tagen immer wieder starrer Blick, Wortfindungsstörungen, zunehmende Desorientierung, am Vortag vorübergehende Armparese rechts. Medikamentöse Prophylaxen mit Valaciclovir, Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Fluconazol, Pantoprazol. Zuweisung bei Stroke-Verdacht. Klinisch bei Eintritt sensomotorische, inkomplette Aphasie ohne rechtsseitige Hemiparese; Patientin partiell desorientiert. Im MRT keine Hinweise auf Tumor, Infektion, Entzündung, Blutung oder Ischämie, Sinusvenenthrombose. Im EEG Herd links mit rhythmisierender delta-Aktivität sowie gelegentlichen epileptischen Potenzialen (a). In der LP 0,7 Zellen, 784 mg/l Gesamtprotein. Beurteilung: Globale Aphasie, möglicherweise postiktal bei unklarer Grundpathologie DD: Vasculitis, GvHD, metabolisch-toxisch, medikamentös. Beginn mit Levetiracetam 2 x 250 mg. in den Folgetagen: Zunahme der Aphasie und Desorientierung; mehrfaches Verlaufen und nachts Sturz aus dem Bett, jedoch keine klaren Paresen. Steigerung Levetiracetam auf 2 x 500 mg. Im EEG weiterhin ausgedehnter Herd linkshemisphärisch sowie brüsche Hypovigilanzepisodes mit auch angedeuteten triphasischen Wellen, jedoch kaum mehr epileptischer Aktivität (b). Beurteilung: enzephalopathisches Zustandsbild unklarer Ätiologie. Meningeosis leucaemica? LP inkl. FACS: unauffällig, HSV, EBV, HHV-6, Cryptokokken, Cysticercose, Toxoplasmose, Bartonella etc. alle neg. In der Knochenmarkpunktion: komplette Remission. Patientin wird komatös, urinert und stuhlt ins Bett. Nächtliches neurologisches Notfall-Konsil, Aktenstudium; auf Zeile 88 der ausgedehnten Diagnoseliste: „7. subklinische Hypothyreose bei Autoimmun-Thyreoiditis (TSH 6.28 U/l; fT4 und T3 normal; TPO-AK: 287 IU/ml (< 100); TG-AK: 1451 IU/ml (< 100))“. Bei hochgradigem Verdacht auf Steroid-responsible Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmun-Thyreoiditis (SREAT) unverzügliche Gabe von 500 mg Methylprednisolon i/v tgl. über 5 Tage. Rasche Aufklärung der Patientin und EEG-Verbesserung (c). Patientin kann nach 9 Tagen nach Hause entlassen werden. Da die Nachkontrolle der Schilddrüsen-Werte normal ausfällt, wird im Austrittsbericht die Diagnose verworfen. Steroide und Levetiracetam werden über 3 Monate ausgeschlichen. 6 Monate später wird Patientin völlig desorientiert, aphasisch, apraktisch am Freitagabend auf Notfall gebracht. Erstbeurteilung: „völlig unklares Krankheitsbild“. In Notfall CT, MRI, Doppler, LP: kein pathologischer Befund. Im EEG: erneut Herd linkshemisphärisch mit Ausbreitung nach rechts, Rhythmisierungstendenz der delta-Aktivität, epileptischen Potenzialen und angedeuteten triphasischen Wellen (d, e). Beurteilung: Rezidiv der SREAT; labormässig: TPO-AK: 540, TG-AK: 320. Sofortige hochdosierte Methylprednisolongoabe und orales Ausschleichen. Patientin kann nach einer Woche wieder nach Hause. EEG 3 Wochen später weitgehende Normalisierung des Befundes (f).

Epilepsiechirurgie/ Stimulationsverfahren

Obwohl seit Jahrzehnten durchgeführt, fehlen bis anhin Untersuchungen, die den Einfluss epilepsiechirurgischer Eingriffe, insbesondere am mesialen Temporallappen mit seinen Verbindungen übers limbische System zu den autonomen und vegetativen Zentren, auf die zentrale SDH-Produktion und -Freisetzung abgeklärt hätten. Aktuell stehen ebenfalls Daten zu einem allfälligen Einfluss von Stimulationsverfahren wie Vagus-Nerv-Stimulator und insbesondere der tiefen Hirnstimulation aus, wo zumindest theoretisch ein Einfluss auf die zentrale (über die hypothalamisch-hypophysäre Achse) SDH-Steuerung und -Sekretion vermutet werden könnte.

Schlussfolgerungen

Zusammenfassend spielen die Schilddrüsenhormone und ihre zentralen Steuerhormone eine wichtige Rolle in der Entstehung und Funktions-Aufrechterhaltung des zentralen Nervensystems. Dementsprechend führen Veränderungen der Schilddrüsenhormon-Spiegel zu neurologischen Veränderungen, die auch epileptische Anfälle umfassen. Dabei treten solche vor allem bei hyperthyreoter Stoffwechsellage auf, während eine Hypothyreose eher zu einem „stillen“ Koma, aber kaum je zu Anfällen führt. In ganz seltenen Fällen ist eine autoimmune Thyroiditis von einer schweren Enzephalopathie mit fast immer EEG-Veränderungen und epileptischen Anfällen und oft Schlaganfall-ähnlichen, psychiatrischen und hyperkinetischen Symptomen begleitet. Diese auch „Hashimoto-Enzephalopathie“ genannte Erkrankung spricht ausserordentlich rasch und gut auf hochdosierte Steroide an, weshalb sie heute eher „Steroid-responsive Enzephalopathie assoziiert mit Autoimmun-Thyroiditis“ (SREAT) genannt wird, zumal die exakte Pathophysiologie der Krankheit und die Rolle der Schilddrüsen-Auto-AK sowie der Schilddrüsenhormone weitgehend unklar geblieben ist. Nicht zuletzt muss erwähnt werden, dass vor allem die enzyminduzierenden Antiepileptika die Schilddrüsenhormon-Spiegel reversibel beeinflussen können.

Referenzen

1. Heuer H. The importance of thyroid hormone transporters for brain development and function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21: 265-276
2. Galton VA, Schneider MJ, Clark AS et al. Life without thyroxine to 3,5,3'-triiodothyronine conversion: studies in mice avoid of the 5'-deiodinases. *Endocrinology* 2009; 150: 2957-2964
3. Kester MHA, Martinez de Mena R, Obregon MJ et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of idiothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3117-3128

4. Nunez J, Celi FS, Ng L et al. Multigenic control of thyroid hormone functions in the nervous system. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 287: 1-12
5. Williams GR. Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 784-794
6. Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E et al. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neurogenesis alters neuronal migration. *Endocrinology* 2004; 145: 4037-4047
7. Harsan LA, Steibel J, Zaremba S et al. Recovery from chronic demyelination by thyroid hormone therapy: myelinogenesis induction and assessment by diffusion tensor magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2008; 28: 14189-14201
8. Franco PG, Silvestroff L, Soto EF et al. Thyroid hormones promote differentiation of oligodendrocyte progenitor cells and improve remyelination after cuprizone-induced demyelination. *Exp Neurol* 2008; 212: 458-467
9. Calzà L, Fernandez M, Giardino L. Cellular approaches to central nervous system remyelination stimulation: thyroid hormone to promote myelin repair via endogenous stem and precursor cells. *J Mol Endocrinol* 2010; 44: 13-23
10. Schweizer U, Weitzel JM, Schomburg L. Think globally: act locally. New insights into local regulation of thyroid hormone availability challenge long accepted dogmas. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 289: 1-9
11. Gilbert ME, Sui L. Dose-dependent reductions in spatial learning and synaptic function in the dentate gyrus of adult rats following developmental thyroid hormone insufficiency. *Brain Res* 2006; 1069: 10-22
12. Bauer M, Goetz T, Glenn T et al. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 1101-1114
13. Horn S, Heuer H. Thyroid hormone action during brain development: more questions than answers. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 315: 19-26
14. Nie Y, Schoepp DD, Klaunig JE et al. Thyrotropin-releasing hormone (pirtirelin) inhibits potassium-stimulated glutamate and aspartate release from hippocampal slices in vitro. *Brain Res* 2005; 1054: 45-54
15. Kubek MJ, Domb AJ, Veronesi MC. Attenuation of kindled seizures by intranasal delivery of neuropeptide-loaded nanoparticles. *Neurotherapeutics* 2009; 6: 259-271
16. Tauboll E, Lindström S, Stokke KT, Gjerstad L. Triiodothyronine and brain excitability. *Epilepsia* 1990; 31: 713-717
17. Skanse B, Nyman E. Thyrotoxicosis as a cause of cerebral dysrhythmia and convulsive seizures. *Acta Neuroendocrinol* 1956; 22: 246-263
18. Chapman E, Maloof F. Bizarre clinical manifestations of hyperthyroidism. *New Engl J Med* 1956; 254: 1-5
19. Wohl M, Shuman C. Atypical syndromes in hyperthyroidism. *Ann Intern Med* 1957; 46: 857-867
20. Jabbari B, Huott AD. Seizures in thyrotoxicosis. *Epilepsia* 1980; 21: 91-96
21. Li Voon Chong JSW, Lecky BRF, Macfarlane IA. Recurrent encephalopathy and generalized seizures associated with relapses of thyrotoxicosis. *Int J Clin Pract* 2000; 54: 621-622
22. Maeda T, Izumi T. Generalized convulsions with diffuse spike and wave bursts emerging with Graves' disease. *Neuropediatrics* 2006; 37: 305-307
23. Su YH, Izumi T, Kitsu M, Fukuyama Y. Seizure threshold in juvenile myoclonic epilepsy with Graves' disease. *Epilepsia* 1993; 34: 488-492
24. Sundram MBM, Hill A, Lowry N. Thyroxine-induced petit mal status epilepticus. *Neurology* 1985; 35: 1792-1793
25. Obeid T, Awada A, Al Rajeh S et al. Thyroxine exacerbates absence seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996; 47: 605-606
26. Aydin A, Cemeroglu AP, Baklan B. Thyroxine-induced hypermotor sei-

- zures. *Seizure* 2004; 13: 61-65
27. Rüegg S. Subclinical hyperthyroidism provoking seizure recurrence in idiopathic generalised epilepsy of the generalised tonic-clonic seizures (on awakening)-type. *Schweiz Arch Neurol Psychiatrie* 2009; 159: 455
 28. Leubischer HJ, Herrmann F, Hamsch K et al. EEG changes in untreated hyperthyroidism and under the conditions of thyreostatic treatment. *Exp Clin Endocrinol* 1988; 92: 85-90
 29. Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. *J Clin Neurophysiol* 2004; 21: 307-318
 30. Asami T, Sasagawa F, Kyo S et al. Incidence of febrile convulsions in children with congenital hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1998; 87: 623-626
 31. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *New Engl J Med* 1996; 335: 99-107
 32. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community : a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 55-68
 33. Mariotti S, Sansoni P, Barbesino G et al. Thyroid and other organ-specific autoantibodies in healthy centenarians. *Lancet* 1992; 339: 1506-1508
 34. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 2007; 21: 799-811
 35. Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; 288: 512-514
 36. 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
 37. Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; 243: 585-593
 38. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy – syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; 60: 164-171
 39. Chaudhuri A, Behan PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem* 2003; 10: 1945-1953
 40. Schäuble B, Castillo PR, Boeve BR, Westmoreland BF. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 32-37
 41. Chong JY, Rowland LP. What's in NAIM? Hashimoto encephalopathy, steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, or nonvasculitic autoimmune meningoencephalitis? *Arch Neurol* 2006; 63: 175-176
 42. Castillo P, Woodruff B, Caselli R et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63: 197-202
 43. Crino PB, Vincent A. Systemic and neurological autoimmune disorders associated with seizures or epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl); in press
 44. Becker H, Hofmann M, von Einsiedel H et al. [Circumscribed vasculitis with posterior infarct in Hashimoto encephalopathy.] (German). *Nervenarzt* 2002; 73: 376-379
 45. Bonmann E, Prumbaum M, Stippich C et al. Hashimoto encephalopathy: rare cause of stroke in young patient. *Neurologist* 2009; 15: 342-344
 46. Hommet C, Mondon K, Huc M et al. Atypical neuropsychiatric symptoms revealing Hashimoto's encephalopathy. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 1144-1146
 47. Nakagawa H, Yoneda M, Fujii A et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 196-197
 48. Blanchin S, Coffin C, Viader F et al. Anti-thyroperoxidase antibodies from patients with Hashimoto's encephalopathy bind to cerebellar astrocytes. *J Neuroimmunol* 2007; 192: 13-20
 49. Dinhe M, Schuier FJ, Schuier M et al. Hashimoto encephalopathy following Iodine 131 (131I)radiotherapy of Graves disease. *Arch Neurol* 2008; 282-283
 50. Podberezin M, Meriggioli MN, Locante A et al. Hashimoto encephalopathy with fulminant myocarditis. *Pathol Res Pract* 2010; 206: 720-722
 51. Brodman A. Hashimoto encephalopathy and Down syndrome. *Arch Neurol* 2009; 66: 663-666
 52. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1142: 254-265
 53. Arain A, Abou-Khalil B, Moses H. Hashimoto's encephalopathy: documentation of mesial temporal seizure origin by ictal EEG. *Seizure* 2001; 10: 438-441
 54. Aydin-Özdemir Z, Tüzün E, Baykan B et al. Autoimmune thyroid encephalopathy presenting with *epilepsia partialis continua*. *Clin EEG Neurosci* 2006; 37: 204-209
 55. Tsai MH, Lee LH, Chen SD et al. Complex partial status epilepticus as a manifestation of Hashimoto's encephalopathy. *Seizure* 2007; 16: 713-716
 56. Ferlazzo E, Raffaele M, Mazzù I, Pisani F. Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 328-330
 57. Hartmann M, Schaner B, Scheglmann K et al. [Hashimoto encephalopathy: steroid-sensitive encephalopathy in Hashimoto thyroiditis.] (German). *Nervenarzt* 2000; 71: 489-494
 58. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 31-40
 59. Zöphel K, Sailer B, Wunderlich G et al. Autoantibodies to thyroperoxidase (TPOAb) in a large population of euthyroid subjects: implications for the definition of TPOAb reference intervals. *Clin Lab* 2003; 49: 591-600
 60. Ferracci F, Moretto G, Candeago RM et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003; 60: 712-714
 61. Pozo-Rosich P, Villoslada P, Canton A et al. Reversible white matter alterations in encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease. *J Neurol* 2002; 249: 1063-1065
 62. Mahad DJ, Staugaitis S, Ruggeri P et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis and primary CNS demyelination. *J Neurol Sci* 2005; 228: 3-5
 63. Zetting G, Asenbaum S, Fueger BJ et al. Increased prevalence of subclinical brain perfusion abnormalities in patients with autoimmune thyroiditis: evidence of Hashimoto's encephalitis? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 637-643
 64. Forchetti CM, Katsamakis G, Garron DC. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* 1997; 49: 623-626
 65. Kalita J, Misra UK, Rathore C et al. Hashimoto's encephalopathy: clinical, SPECT and neurophysiological data. *QJM* 2003; 96: 455-457
 66. Piga M, Serra A, Deiana L et al. Brain perfusion abnormalities in patients with euthyroid autoimmune thyroiditis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1639-1644
 67. Duffey P, Yee S, Reid IN et al. Hashimoto's encephalopathy: post mortem findings after fatal status epilepticus. *Neurology* 2003; 61: 1124-1126
 68. Paulus W, Nolte KW. Neuropathology of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1009
 69. Seipelt M, Zerr I, Nau R et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 1997; 66: 172-176
70. Doherty CP, Schlossmacher M, Torres N et al. Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease: brain biopsy findings. *J Neurosurg Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 601-602
 71. Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 14-20
 72. Mijajlovic M, Mirkovic M, Dackovic J et al. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J Neurol Sci* 2010; 288: 194-196
 73. Bien CG, Rüegg S, Schmutzhard E et al. Chronische Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems. In: Diner HC, Putzki N (Hrsg): Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, 4. Aufl. Stuttgart: Thieme, 2008: 388-389
 74. Oppenheimer JH, Fisher LV, Nelson KM, Jailer JW. Depression of the serum protein-bound iodine level by diphenylhydantoin. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 2: 252-262
 75. Strolin Benedetti MS, Whomsley R, Baltas E et al. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 863-872
 76. Eiris-Puñal J, Del Rio-Garma MC, Lojo-Rocamonde S et al. Long-term treatment of children with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia* 1999; 40: 1761-1766
 77. Hamed SA, Hamed EA, Kandil MR et al. Serum thyroid hormone balance and lipid profile in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 66: 173-183
 78. Cansu A, Serdaroglu A, Camduran O et al. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia* 2006; 47: 1855-1859
 79. Verrotti A, Laus M, Scardapane A et al. Thyroid hormones in children with epilepsy during long-term administration of carbamazepine and valproate. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 81-86
 80. Surks MI, DeFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA* 1998; 275: 1495-1498
 81. Simko J, Horáček J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 317-321
 82. Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 793-800
 83. Simko J, Horáček J, Waberszinek G. Severe hypothyroidism as a complication of anticonvulsant treatment. *Epilepsia* 2004; 45: 292-293
 84. Isojärvi JIT, Airaksinen KEJ, Mustonen JN et al. Thyroid and myocardial function after replacement of carbamazepine by oxcarbazepine. *Epilepsia* 1995; 36: 810-816
 85. Lossius MI, Tauboll E, Mowinckel P et al. Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsy Behav* 2009; 16: 64-68
 86. Cansu A. Antiepileptic drugs and hormones in children. *Epilepsy Res* 2010; 89: 89-95

Korrespondenzadresse:
PD Dr. med. Stephan Rüegg
 Abteilung für klinische Neurophysiologie
 Neurologische Klinik
 Universitätsspital Basel
 Petersgraben 4
 CH 4031 Basel
 Tel. 0041 61 265 41 66
 Fax 0041 61 265 56 38
 srueegg@uhbs.ch