

Pszichiátriai zavarok epilepsziában: klinikai jelenségek

SZÜCS ANNA^{1,3}, HORVÁTH ANDRÁS^{1,2}, FABÓ DÁNIEL¹, SZABÓ GÉZA⁴, KOVÁCS ANDREA¹ ÉS HALÁSZ PÉTER¹

¹ Országos Klinikai Idegtudományi Intézet, Budapest

² Semmelweis Egyetem Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet, Budapest

³ Semmelweis Egyetem Magatartási Intézet, Budapest

⁴ Dr. Kenessey Albert Kórház, Balassagyarmat

Az epilepsziában kialakuló pszichiátriai zavarok az érintettek életminőségét súlyosan károsítják, egyben megnövelve szuicid veszélyeztetettségüket, és az epilepsziában egyébként is súlyos terhet jelentő stigmatizációt. A felnőttkori epilepsziák között pszichiátriai szempontból a halántéklebenyi a legvesélyeztetőbb. Úgy tűnik, az epilepszia és a mentális zavarok szorosan összekapcsolódnak. Háttérben fel nem ismert rohamok, posztiktális gátlás, valamint az alvásban felerősödő interiktális epilepsziás aktivitás hatása feltételezhető. Munkánkban megkíséreljük bemutatni az epilepsziás mentális zavarokat klinikai oldalról; a teljességre nem törekedve, utalva a neuropszichiátria határmezsgyéjén mozgó kezelés nehézségeire.

(*Neuropsychopharmacol Hung 2017; 19(3): 147–158*)

Kulcsszavak: epilepszia, neuropszichiátria, komorbiditás, pszichiátriai zavarok

BEVEZETÉS

Krónikus betegségekben 2,5-szer gyakoribbak a mentális zavarok, mint az átlagnépességben; gyakoribbak, ha a központi idegrendszer érintett, és különösen gyakoriak epilepsziában: a betegek több mint felénél pszichiátriai zavarokat találnak (Schwartz & Cummings, 1988; Ettinger et al., 2004). A szkizofreniform pszichózis előfordulása migrénben 1%-, epilepsziában 9% (Mendez et al., 1993), temporális epilepsziában a leggyakoribb (Edeh és Toone, 1987; Trimble et al., 2004). A pszichózisok kialakulása legszorosabban a rohamfrekvenciával függ össze (Modrego et al., 2002).

Az epilepsziával élők több mind fele krónikus hangulati nyomottságban szenved (Błaszczuk et al., 2016; Nogueira et al., 2017), és a betegek klinikai depressziót élnek át legalább egyszer életükben; szemben a diabetes mellitus 16-, az asthma bronchiale 17-, illetve az egészségesek 9%-ával (Blümer et al., 2002).

Hangulatzavarok, pszichózisok és alkalmazkodási zavarok kézen fogva járnak az epilepsziások 40%-ában megfigyelt szorongásos állapotokkal (Tram et al., 2017).

Megnő a szuicid rizikó (Thurman et al., 2017). Ez 22%-kal haladja meg az átlag népességét (Blümer et

al., 2002); mások szerint annak legalább három-öttszöröse (Mula et al., 2013; Thian et al., 2016), temporális epilepsziában nyolcszorosa (Harris et al., 2017) vagy akár huszonöttszöröse (Blümer et al., 2002).

A pszichiátriai zavarok az epilepsziák inherens részei és szövődményei.

DEFINÍCIÓK

Az epilepsziával komorbid pszichiátriai zavarok értelemszerűen a BNO-10-05, *Organikus és szimptomatikus mentális zavarok* (F00-F09) csoportjaiba sorolhatók (BNO-10). A Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) alapján az epilepsziához társuló mentális zavarok a 20., *Más klinikailag lényeges zavarok*, és a 17., *Neurokognitív zavarok*, csoportokba illeszthetők a legjobban. A gyermekkori fejlődési epilepsziás encephalopathiák megfelelhetnek a DSM-5 1., *Az idegrendszer fejlődési zavarai* csoportjának, a depresszív és pszichotikus, valamint a szorongásos és kényszeres zavarok pedig a 2-6. DSM-5 kategóriáknak (2. *Szkizofrénia spektrum és más pszichotikus zavarok*; 3. *Bipoláris és kapcsolódó zavarok*; 4. *Depresszív zavarok*; 5. *Szorongásos zavarok*; 6. *Kényszeres és kapcsolódó zavarok*).

1. táblázat Az epilepsziában előforduló pszichiátriai zavarok felosztása az International League against Epilepsy (ILAE) Epilepsy Psychobiology Bizottságának ajánlása szerint (Krishnamoorthy et al., 2007)

	Pszichiátriai zavar	Eltérés a nem epilepsziás betegek pszichiátriai zavarától
	Szorongásos és fóbiás zavarok; minor és major depresszió; obszesszív-kompulzív zavar; egyéb szomatoform, disszociatív és neurotikus zavarok.	Nem térnek el.
Iktális pszichopatológiai tünetek, amelyek epilepsziás rohamok klinikai megjelenési formái	Tudatzavar, zavartság, tájékoztatlanúság, memóriazavarok, szorongás, diszfória, hallucinációk, paranoid szindrómák.	Parciális és absence status részeként jelenhetnek meg.
Interiktális pszichiátriai zavarok, amelyek specifikusan epilepsziában jelennek meg	Kognitív diszfunkció, memóriaromlás. Interiktális és/vagy posztiktális epilepsziás pszichózisok. Jelentős az affektív komponens, de alig vagy nincs emocionális elszíntelenedés. A posztiktális vagy alternáló formában hallucinációk, paranoid pszichózis, delírium és magatartászavarok. Prodromálisan, posztiktálisan vagy interiktálisan affektív szomatoform „diszfóriás” zavarok (irritabilitás, depresszív hangulat, anergia, inszomnia, atípusos fájdalmak, szorongás, fóbiák, eufória). Személyiségzavarok (hiperetikus, viszkózus, labilis, kevert és egyéb).	Specifikusan epilepsziában láthatók. A szorongás és a fóbiák igen jellemzőek epilepsziára.

2. táblázat A pszichiátriai zavarok felosztása a klinikai rohamokkal való időbeli kapcsolat alapján

	Periiktális				Interiktális
	Prodróma	Aura	Roham	Posztiktális	
Rohammal való időbeli kapcsolat	Órákkal, napokkal a roham előtt	Másodpercekkel a roham előtt, maga is roham	Roham	Percektől akár napok	A klinikai rohamoktól távol
EEG jellemzők	Iktális, interiktális jelek; státusz epileptikus	Iktális minta (vagy nem látható)	Iktális minta	Iktális, interiktális	Iktális, interiktális
Mentális tünetek	Irritabilitás, feszültség, szubjektív észlelések/ pszichózis (?)	Pszichés vagy szenzoros, eksztatikus, autonóm...	Pszichózis, iktális (?) depresszió, kábulat, tájékoztatlanúság, beszéd- és tudatzavar...	Pszichózis, affektív változások, akut és krónikus kognitív zavarok	

Az epilepsziás mentális zavarok ugyanakkor sokszor atípusosak, mások, mint nem epilepsziás megfelelőik: rövidebbek, nem járnak pszichiátriai deficit-tünetekkel, változékonyak és keverték, nélkülözik a családi halmozódást. Ez régóta felveti, hogy talán léteznek epilepszia-specifikus pszichiátriai betegségek.

AZ EPILEPSZIÁVAL TÁRSULÓ PSZICHIÁTRIAI ZAVAROK FELOSZTÁSÁNAK SZEMPONTJAI

Az *International League Against Epilepsy* epilepsziához társuló mentális zavarokkal kapcsolatos felosztásának alapjául a zavarok egy részének atípusos megjelené-

sét, vagyis a megfelelő BNO és DSM kategóriáktól való eltérését, vagy azoknak való megfelelését vette (1. táblázat); ezzel kimondatlanul állást foglalva az epilepszia-specifikus zavarok létezése mellett (Krishnamoorthy et al., 2007).

A zavarok feloszthatók egyrészt a főként kognitív, azaz gondolkodással, megismeréssel kapcsolatos; másfelől az elsősorban hangulati, gondolkodási, érzékelési zavarral jellemezhető pszichiátriai szindrómákra (Verrotti et al., 2014). Az utóbbi csoportban is jelentős szerep jut a kognitív változásoknak, amelyek oda-vissza kölcsönhatásban állnak a pszichózisokkal és hangulatzavarokkal.

Kézenfekvő a hagyományos felosztás: rohamfüggő – iktális és periiktális –, vagy klinikai rohamoktól

távoli, interiktális zavarok (2. táblázat); látni fogjuk, hogy e felosztás határai mára részben elmosódtak.

METODIKAI NEHÉZSÉGEK

- A többnyire neurológusokból álló epileptológiai munkacsoportokban a pszichiátriai diagnosztika háttérbe szorul, gyakran elnagyolt.
- Ezt a nehézséget fokozzák az atípusos tünetegyüttesek (1. táblázat).
- A pszichiátriai és magatartási zavarokat, különösen gyermekkorban, sokszor a rokonok (néha megbízhatatlan) megítélése alapján sorolják be.
- A rövid periiktális zavarok könnyen krónikus pszichiátriai címkézést kapnak.
- Pszichiátriai diagnózisok felállítására az epilepszia bizonyítása előtt kerülhet sor, így nem epilepsziás betegek is (pl. pszichogén nem epilepsziás rohamokkal) a felmért epilepsziás populációba kerülhetnek (Berg et al., 2017).
- A feldolgozott betegcsoportok heterogenitása a következtetések levonását akadályozza (különböző epilepszia-típusok; ambuláns, intézeti, kórházi betegek; kérdőíves, akár telefonos felmérések vagy megfelelő pszichiátriai diagnosztika stb.).
- Adott pszichiátriai zavar háttérében több tényező együttes hatása állhat – agyi károsodás, gyógyszerek, pszichológiai hatások és epilepszia –, nehéz ezek arányát tisztázni. Kiterjedtebb központi idegrendszeri zavar általában súlyosabb epilepsziával – több roham, több sérülés – társul, ennek megfelelően gyakoribb a politerápia, magasabbak az alkalmazott gyógyszerdózisok, nagyobb a betegségteher, nehezebb a megküzdés.

A PERIIKTÁLIS-INTERIKTÁLIS FELOSZTÁS ÉS ELLENTMONDÁSAI

Klasszikus felfogás szerint a roham körüli – periiktális – pszichiátriai tünetek az agy roham-előkészítő változásait (prodróma), magát az elektromos rohamtevékenységet (iktális pszichés zavarok), illetve a posztiktális gátlást és kimerülést vagy a rejtetten fennmaradó rohamtevékenységet tükrözik (Elliott et al., 2009). Az interiktális csoportban az epilepsziával összetett kapcsolatban álló, krónikus pszichiátriai zavarokat találunk (Brooks-Kayal et al., 2013).

A periiktális pszichiátriai zavarokat a rohamok megszüntetése megelőzi, az interiktális csoportban emellett szükség lenne az interiktális epilepsziás aktivitás gátlására, valamint az antiepileptikumok pszichotróp hatásainak figyelemmel kísérésére is.

Ellemtmondások

Míg a „roham-ektómiára” törekvő epileptológia élesen elkülöníti az iktális és az interiktális jelenségeket, az állatkísérletek és a humán vizsgálatok során használt invazív EEG-k kimutatják, hogy a felismert klinikai rohamoktól időben és térben távol (interiktálisan) is kimutathatók elektromos rohamok, tömeges vagy folyamatos epilepsziás kisülések (Kuba et al., 2012), váltakozva a gátló folyamatokkal (Schulze-Bonhage és van Elst, 2010). Sztereo-EEG vizsgálatok szerint (Elliott et al., 2009; Bartolomei et al., 2017). A látszólag rohamfüggetlen pszichózisok, hallucinátoros állapotok háttérében gyakran epilepsziás roham-aktivitás áll; akár távol az ismert epileptogén léziótól; leggyakrabban a limbikus és a meiotemporális struktúrákban. Erre példa az irodalomban leírt iktális eredetű, multimodális hallucinációkkal járó katatónia sikeres antiepileptikus gyógyszeres kezelése (Quagliato et al., 2016).

A mentális tünetek elektromos háttérének tisztázása skalp EEG alapján nem mindig lehetséges, és pusztán klinikai jelek alapján lehetetlen, hiszen az epilepsziás hálózatokban (Spencer, 2002) zajló folyamatok nem ítélték meg pusztán klinikai, pszichés jelenségek alapján. (Chen et al., 2016).

ROHAM ELŐTTI ZAVAROK (PRODRÓMA)

A parciális rohamok kb. egyharmadában, a rohamot megelőző órák, napok – a prodróma – alatt, megváltozik a beteg lelkiállapota.

Ezt egy XIX. századi pszichiáter, Grule így írta le: „Az orvos és gondozók nagyon várják a rohamot ezeknél a gyakran nehéz betegeknek. A roham megváltás mindenki számára, mert utána a beteg hetekig elviselhetőbb”.

A roham közeledtével, a betegek kb. felénél, felgyülemlik a pszichés feszültség (Rajna et al., 1997). Irritabilitás, diszfória, félelem, düh, elragadtatás vagy hangulati nyomottság alakulhat ki. Olykor csak szubjektív, enyhe és kérdéses jelentőségű, ritkábban akár violens cselekményekhez vezető súlyos pszichiátriai tünetegyüttesről van szó, amely a rohammal „kisül” (Maiwald et al., 2011).

A prodrómális pszichés tünetek szubklinikai rohamtevékenységet, esetleg nonkonvulzív, fel nem ismert epilepsziás státust tükrözhetnek (Alving és Beniczky, 2013; Mutis et al., 2016).

A prodróma észlelése megelőzhetővé teheti a rohamot vagy csökkenthetővé annak kockázatát (Rajna et al., 1997).

IKTÁLIS ZAVAROK

A rohamok kezdetén megjelenő, másodperceig tartó tünetek neve aura (szellő); ez maga is szimplex parciális roham (Wolf, 2013). A temporális rohamok auráinak kb. 30%-a pszichiátriai tünetekkel jár (Gupta et al., 1983). Az aura iktális jellegére a nagyfokú sztereotípiája és a rövidség utal. Gyakoriak az elemi és komplex vizuális (okcipitális, temporális rohamok), akusztikus (temporo-laterális rohamok), szaglási (temporo-mediális, inszuláris) hallucinációk: a betegek mindig azonos szag, fény, színek, mértani alakzatok, illetve zúgás, csengés, ritkábban teljes mondatok, zene észleléséről számolnak be.

Temporális rohamokban torzulhat az idő érzékelése, álomszerű állapotok, memória-töredékek jelenhetnek meg. A gondolatbetörések könnyen szkizofréniás gondolkodászavarként, a megrekedések gátoltsággént, katatóniaként, vagy más pszichiátriai zavarként értelmezhetők. Az észlelések torzulása szkizofréniás de-realizációnak, deperszonalizációnak tűnhet, ráadásul a skalp EEG nem szükségszerűen ad támpontot. A ritkább epilepsziás rohamjelenségek szép összefoglalóját ld. Tényi Dalma munkájában (Tényi, 2016).

A leggyakoribb iktális érzélem a félelem; többször fordul elő jobb féltekei rohamokban (Guimond et al., 2008). Az érintett hirtelen segítséget kérhet, arcát a kezébe temetheti, elbújhat. Vegetatív kísérő jelenségek – orgazmus, ivás, köpés – fordulhatnak elő (Janszky et al., 2002; 2007). Ha az aura kiterjedtebb rohamban folytatódik, könnyen tisztázódik az epilepsziás eredet, de az izolált iktális félelem vagy más pszichés és autonóm tünetek epilepsziás jellege nehezen ismerhető fel, így gyakran pánikzavarként diagnosztizálják; iktális EEG és az aura rövid és sztereotíp megjelenése segíthet.

A temporális rohamok 10%-ában rövid iktális öröm, bánat, értéktelenség-, elutasítottság-, megaláztatottságérzés, hangulati nyomottság alakul ki, amely szuicidiumhoz is vezethet (Mendez et al., 1993). Dosztojevszkij eksztatikus auráit az inszuláris kortexhez kötik (Tényi et al., 2014). Az iktális depresszió megjelenhet önállóan (szimplex parciális roham) vagy roham-auraként, majd posztiktális szubklinikai rohamaktivitás vagy éppen gátlás tüneteiként fenn is maradhat (Blümer et al., 2002).

A frontális rohamokkal járó, főként alvásban megjelenő paroxizmális motoros automatizmusokat évtizedeken át paraszomniának tartották alvási disztónia néven; hisztériás roham vagy pszichózis máig gyakran felmerül. Ma tudjuk, hogy a nokturnális frontális lebeny epilepsziákat (sleep-related hypermotor epilepsy

SHE) (Tinuper et al., 2016) néhány mp-től 1 percig tartó különböző hevességű (enyhétől violens) végtagmozgások, forgás, pedálozás, csapkodás, ugrálás, ordítás, furcsa csípőmozgatás jellemzik. A diagnózis gyakran csak video-EEG monitorozással tisztázható (ráadásul, a konvexitástól távoli rohamok közben sokszor negatív az iktális EEG), a mozgások sztereotíp jellege támpontot adhat.

A non-konvulzív státusz epileptikus jellemző tünete a meglassultság. A beteg mozdulatlan, szótlan, nagy késéssel válaszol, tájékozatlan, arca kifejezéstelen; automatizmusok jelenhetnek meg. Előfordulhat aluszékonyság vagy kábultság (Shorvon, 1994), absence statusban mioklonusok, felfelé fixálás, pislogások, ajakremegés, mosoly; parciális státuszban magatartási bizarrériák, automatizmusok. A betegek kb. 5%-a affektív tüneteket mutat – legtöbbször félelem, amit viscerális érzések kísérnek (gyakrabban mellő temporális rohamtevékenység mellett).

Az elektromos státusz epileptikus néha órákig vagy akár napokig – személyes tapasztalat alapján évekig is, felismeretlenül! – fennmaradhat. A beteg meglassult, zavart, furcsa; vagy éppen hallucinációk, paranoid téveseszmék jelennek meg (Elliott et al., 2009). Ha EEG készül, a diagnózis könnyű; enélkül a pszichiátriai differenciáldiagnosztika szükségszerűen tévútra visz: katatón stupor, egyéb pszichózis, demencia, intoxikáció, delírium merülhet fel.

POSZTIKTÁLIS PSZICHIÁTRIAI ZAVAROK

A rohammal közvetlenül összefüggő, azt rövid lucid intervallum után (De Toffol, 2009), 72 órán belül zavartság, ködös állapotok, beszédzavarok, hallucinációk, hangulatzavarok és pszichózisok csoportja a temporális rohamok több mint felében kialakul, és egy hét alatt általában oldódik (Kanner et al., 2004, 2016). Kevert epilepsziás csoportban ritka, mintegy 2% (Clancy et al., 2014).

Roham után legjellemzőbb a depresszív vagy szorongásos tünetegyüttes, a páciensek ötödében hipománia, 5%-ban produktív pszichotikus tünetek, 50%-ban vegetatív tünetek, harmadukban fáradtságérzés alakul ki (Kanne et al., 2004). Temporális epilepsziában posztiktális cikloid pszichózist is leírtak (Brown et al., 2016). Mind a posztiktális depressziót, mind a hipomániát a jobb temporális lebenyhez kötik (Devinsky és Schachter, 2009; Carran et al., 2003). A posztiktális depresszió a rohamzárással kapcsolatos gátló folyamatok következménye lehet, vagy fennmaradó, az agyban távoli iktális aktivitás állhat a csak látszólag posztiktális affektív vagy szkizofreniform

pszichózisok hátterében (Blümer, 2012; Schulze-Bonhage és van Elst, 2012; Elliott et al., 2009).

INTERIKTÁLIS PSZICHIÁTRIAI ZAVAROK

Míg a rohamok mentális hatásai aránylag könnyen értelmezhetők, a gyakran tartósan fennmaradó, krónikus interiktális pszichiátriai tünetegyüttesek és betegségek kialakulása nehezebben magyarázható (Holmes, 2014). A krónikus pszichiátriai betegségtársulás okait illetően több elképzelés is megfogalmazódott.

1. Az állandó bizonytalanságot és kiszolgáltatottságot okozó rohamoknak súlyos pszichopatológiai hatása lehet. De miért nem látunk hasonló mentális változásokat más, epizodikus tünetekkel járó betegségekben pl. vaso-vagális syncopében vagy trigeminus neuralgiában?
2. Az antiepileptikus gyógyszerek felelősek? Nagyrészt valószínűleg nem, hiszen antiepileptikus gyógyszerelés előtt, után, és gyógyszerváltások ellenére is jelen van a kognitív és mentális komorbiditás.
3. Az interiktális epileptiform aktivitás különböző mértékű, jelentős kognitív veszteséget okoz, hangulatzavarokhoz és pszichózisok kialakulásához is hozzájárulva (Dinkelacker et al., 2016; Halász és Szűcs in press).
4. Felvetődött az MTLE-val kapcsolatos, a külső ingerekre adott túlérzékenységet, eltúlzott és kóros készenléte eredményező *rendellenes szenzorolimbikus kapcsolatok kóros szerepének* lehetősége. Ezt a nyugalmi hálózatok elváltozásait feltáró konnektivitásvizsgálatok megerősítik és pontosítják.

KOMORBIDITÁS

Az interiktálisan ható, pszichiátriai tünetképződésre hajlamosító tényezők sokfélesége miatt, szükséges kissé foglalkozni a komorbiditás elvi mechanizmusai-val (Brooks et al., 2013).

- Lényegi komorbiditás: két betegség közös ok következménye (pl. agydaganat epilepsziát és hangulatzavart is okoz).
- Másodlagos komorbiditás: az egyik betegség közvetlenül részt vesz a másik kialakításában; pl. az interiktális tüskék memóriazavart okoznak.
- Iatrogén komorbiditás: az egyik betegség kezelése hozza létre a másikat (pl. antiepileptikum pszichózist okoz). Mind a hagyományos, mind az új antiepileptikumokat specifikus magatartási mellékhatásokkal hozzák összefüggésbe,

mégis, úgy tűnik, hogy az antiepileptikumok magatartásra gyakorolt hatásait sokszor túlbecsülik. E mögött a könnyű megoldás vágya is állhat: ha a magatartászavar oka „egyszerű” gyógyszer mellékhatás, akkor remélhető, hogy a gyógyszerváltás megoldást hoz. Általánosságban, az antiepileptikumoknak jótékony és negatív pszichotróp hatása is lehet. Mivel a rendelkezésre álló adatok távolról sem egységesek, és nagy egyéni különbségek fordulnak elő, elsősorban az adott páciens pszichiátriai tüneteinek gyógyszereléssel való gondos összevetése teszi lehetővé a pszichiátriai szempontból is megfelelő antiepileptikus kezelést.

- Szituációs vagy kontextuális komorbiditás: az egyik betegség okozta patogén szociális-környezeti tényezők alakítanak ki betegséget (pl. az epilepsziával kapcsolatos stigma izolációt, magatartászavarokat okoz). Az epilepsziabetegség pszichés traumák, korlátozások, félelmek forrása. A közösségben kialakuló rohamok szégyent, elutasítottságot eredményezhetnek izolációhoz vezető, dependens, elkerülő magatartáshoz vezetve. A stigmatizáció az énkép és önbecsülés kóros fejlődéséhez vezethet. A biztonsági rendszabályok megerősíthetik a visszahúzó és izoláció tendenciáit.
- Az egyén által nem befolyásolható rohamok a kontrollvesztés élményével járnak, kedvezhetnek maladaptív stratégiák kialakulásának, tanult tehetetlenséget eredményezve: tapasztaljuk, hogy nincs befolyásunk az eseményekre, ezért a megküzdésre kísérletet sem teszünk. Kérdés, hogy a visszatérő eszméletvesztés nem könnyíti-e meg az önpusztítás tendenciáit, a gyakori szuicidiumnak kedvezve. Maladaptív stratégiákra hajlamosít a női nem, a családi stressz-tényezők, a hiányzó családi támogatás, magány, a stigma érzékelése. A megküzdés sikere az egyén kognitív tartalékain, illetve a környezet támogatásán múlik.
- Komplex komorbiditás: több tényező együtt hoz létre másodlagos zavart (a rohamok, a gyógyszer és a háttérben álló agyi lézió együtt vezet pszichózishoz). Ez valószínűleg a leggyakoribb konstelláció epilepsziában.
- Véletlenszerű, etiológiai kapcsolat nélküli komorbiditás: esélye az epilepsziák és pszichiátriai betegségek gyakorisága miatt nem elhanyagolható: az epidemiológiai adatok alapján várható, hogy minden 200. epilepsziás beteg szkizofrén (<http://www.nimh.nih.gov/>), minden 30. epilepsziás be-

teg bipoláris I. affektív zavarban szenved (<http://www.mentalhealth.com/dis/p20-md02.html>), a komorbid személyiségzavarok pedig még gyakoribbak.

NÉHÁNY PSZICHIÁTRIAI ZAVAR EPILEPSZIÁBAN

Depressziók

Habár az epilepsziás betegek ritkán panaszkodnak hangulatzavarra – talán az epilepszia természetes velejárójának tekintik –, az orvosok pedig a rohamok megszűntetésével foglalkoznak, az interiktális depresszió a leggyakrabban felismert pszichiátriai zavar epilepsziában (Baker, 2006; Blümer et al., 2002; Kanner, 2016), az epilepsziával élők több mint felét érintve (Nogueira et al., 2017). Az epilepsziás depressziók atípusos vonásokat mutatnak, így nehezebben is ismerhetők fel. A legtöbbször major depresszió tünetei észlelhetők (Mendez et al., 1993): hangulati nyomottság, csökkent energia, figyelem és érdeklődés, örömvésztes, alacsony önértékelés és biztonság, bűnösségérzés, pesszimista jövőkép, szuicid vagy önsértő gondolatok vagy tettek; alvászavar, étvágycsökkenés. Epilepsziában kevesebb a neurotikus vonás és több a pszichotikus tünet – agitáció, impulzív szuicid magatartás, paranoiditás, téveseszmék, érzékcsalódások –, illetve hiányzik az affektív zavarokra vonatkozó családi terheltség.

Komplex parciális rohamok, temporális epilepszia, baloldali fókuszos és férfi nem – a depresszió kialakulásával statisztikailag társuló tényezők, a depresszió súlyossága az epilepszia tartamával korrelál (Strauss et al., 1992).

Interiktális diszfóriás zavar

Az epilepsziában megjelenő hangulatzavarok nagy részére változó depressziós tünetek, krónikus lefolyás és néhány órás, napos tünetmentes szakaszok jellemzőek. Ez a disztímiás zavar (BNO F34.1), ami interiktális diszfóriás zavar néven vált ismertté (Blümer et al., 2012). Az egyes epizódok mértéke és hossza nem teszi a depresszió diagnózist megállapíthatóvá; a zavar mégis fokozott szuicid kockázattal és magas pszichózis rizikóval társul; az epilepsziás betegek harmadát-felét érintve. Akkor állapítható meg, ha legalább 5 fennáll a következők közül: nyomott hangulat, anergia, fájdalom, álmatlanság, szorongás, fóbiák, ingerlékenység, eufóriás állapotok (Blümer et al., 2012).

Szkizofreniform pszichózis, szkizofrénia spektrum és más pszichotikus zavarok (Réthelyi et al., 2013)

Szkizofrénia vagy szkizofreniform pszichózis (1-6 hónapig tartó szkizofrénias tünetek) és epilepszia társulását régóta megfigyelik (Kanner et al., 2016). Kraepelin 1919-ben úgy vélte, hogy „mivel dementia praecoxban gyakoriak az epileptiform rohamok, a betegek könnyen epilepszia diagnózist kapnak” (Kraepelin, 1919). Másrészt, a hosszú tartamú és látszólag rohamfüggetlen interiktális pszichózisokat epilepszia hiányában szkizofréniasnak tartanak (Slater et al., 1963), ahogy az érvényes definíció jelzi: az interiktális szkizofrénia olyan pszichotikus zavar, amely megfelel a szkizofrénia kritériumainak, és ezt a besorolást is kapná, ha nem volna jelen epilepszia (Clancy et al., 2014). Epilepsziás pszichózisokban azonban kevesebb a negatív tünet; több a hallucináció és a misztikus vallásos elem; ritkábbak a gondolkodászavarok és a katatón állapotok; kevésbé rendezettek a doxazmák, jobb a prognózis, hiányzik a pszichózisra vonatkozó genetikai terheltség.

Az interiktális és posztiktális pszichózisokat összehasonlítva, az interiktális pszichózisban szenvedők fiatalabbak, rövidebb idő telik el az epilepszia diagnózisa és az első pszichotikus epizód között, jellemzőbbek a gondolkodás zavarok és negatív tünetek; posztiktális pszichózisban gyakoribb a violence (Hilger et al., 2016).

Az interiktális szkizofreniform pszichózis előfordulását 0,8%-70%-ra teszik (Slater et al., 1963; Mendez et al., 1993; Perez et al., 2004; Clancy et al., 2014); a feltűnő szórás talán a pszichózisok atípusos vonásával, a pszichiátriai definíciók laza alkalmazásával, és – elsősorban – a vizsgált betegcsoportok heterogenitásával függhet össze.

A pszichotikus epilepsziás betegek 76%-a temporális epilepsziás (Hilger et al., 2016), a szkizofreniform pszichózis prevalenciája esetükben 7% (Kanner et al., 2016; Slater et al., 1963; Mendez et al., 1993; Trimble et al., 2005); temporális epilepsziás gyermekek 10%-ánál, tíz év követés alatt, szkizofreniform pszichózis fordult elő (Lecardeur et al., 2013).

A komplex parciális rohamokat szenvedők 7-25%-ában fordulnak elő nehezen klasszifikálható pszichózisok (Gibbs és Gibbs, 2012; Matsuura et al., 2003), ritkábban azoknál, akiknél generalizált tónusos-klónusos rohamok (GM) is előfordulnak. Vagyis a tisztán parciális rohamokban szenvedő, valószínűleg temporális betegek rizikója többszörös. Meglepőnek tűnhet, hogy a GM rohamok relatív védelmet jelentenek, de ez egybeesik az elektrokok kezelés antipszichotikus hatékonyságával.

A frontális epilepsziás pszichózisok tünettana eltér a temporálisokétól: míg a pszichomotoros nyugtalan-ság, hosztilitás, gyanakvás és hallucinátoros magatartás mindkét csoportban jellemző, a frontális lebeny epilepsziához társuló interiktális pszichózisok több hebefréniás vonást, érzelmi elszíntelenedést és gátoiságot mutattak (Adachi et al., 2000).

A legerősebb pszichózisra hajlamosító tényezőnek az epilepszia súlyosságát találták (Edeh és Toone, 1987). Az epilepsziás pszichózisok 1/7-ét vélik antiepileptikum által indukálnak (Chen et al., 2016); a női nem, temporális epilepszia és a levetiracetam szedés független rizikótényezők voltak; a carbamazepinnek védő hatása volt (Chen et al., 2016)

Forszírozott normalizáció

Meduna László magyar pszichiáter 1930-as években tett megfigyelései óta ismert az epilepsziás rohamok pszichózis-gátló hatása (Baran et al., 2008), és a rohamgátlás pszichózis- és depressziogén szerepe (Bell et al., 2009), amely forszírozott normalizáció néven vonult be a szakirodalomba (Landoldt, 1953; Topkan et al., 2016): a rohamok vagy rohamhalmazódás gyógyszeres vagy műtéti leállításával jelennek meg a pszichotikus tünetek és fordítva (Kawakami & Itoh, 2017). Az epilepsziás roham – elektrosokk – a pszichózisok bevált gyógyszere, míg a rohamok megszüntetése pszichózist eredményezhet. A forszírozott normalizációt gyermekeknél release phenomenon néven legkorábban a suxinimiddel kapcsolatban írták le (Mula és Monaco, 2009): az eredményes epilepsziakezelés pszichózist okoz, amit tévesen közvetlen gyógyszer mellékhatásnak tulajdoníthatunk, holott valójában forszírozott normalizáció okozza.

Személyiségzavarok

A temporális epilepsziában tapasztalt személyiségzavarok létezése és jelentősége régóta vitatott. A felnőtt epilepsziás betegek kb. 38%-ában valóban személyiségzavarokat találnak, ez szignifikánsan magasabb, mint más neurológiai betegségekben (Schwartz és Cummings, 1988).

Ismert a Geschwind és munkatársai által leírt interiktális temporális lebeny magatartási szindróma, a megbélyegző epilepsziás karakteropátia (Waxman és Geschwind, 1975). Ez a szexuális magatartás változásával, hiperreligiozitással, hiperviszkozitással, hipergráfiával, kényszeres vonásokkal járó szindróma, amely gyakran már a rohamok megjelenése előtt is jelen van. A hiperreligiozitás a vallásos-misztikus

témák iránti fokozott érdeklődésben, vallásváltásban, kényszeres templomlátogatásban, szenvedélyes vallásgyakorlásban nyilvánulhat meg. Jellemző a részletekre fordított aprólékos figyelem, a beszéd és gondolkodás körülményessége. Ma ritkán látjuk, talán az eredményesebb kezelés és a hatékonyabb, specifikusabb gyógyszerek miatt. Felmerült, hogy ez a jellegzetes tünetegyüttes valójában a temporális epilepsziás betegek 11-22%-át érintő obszesszív-kompulzív zavarnak felel meg (Kanner et al., 2016; Kaplan, 2011), amely főként temporális epilepsziában, baloldali fókusztalatt alakul ki (Ertekin et al., 2009).

Öngyilkosság

Az irodalom egységes az epilepsziák magas szuicid rizikóját illetően. Ez 22%-kal több mint az átlag népességé (Tian et al., 2016). A fiatal, nehezen kezelhető temporális epilepsziás betegek a legveszélyeztetettebbek (Baker, 2006).

Az öngyilkosságot gyakran a javuló rohamkontroll időszakában követik el (Blümer et al., 2002). Ezzel egybeesik, hogy – egyes adatok szerint – megnövekedett a szuicid rizikó sikeres temporális epilepsziaműtét után is (Yroni et al., 2016), és egy tanulmány szerint sebészileg kezelt temporális epilepsziában találták a legmagasabb, ijesztő, és egyben kétséges, 80-szoros szuicid rizikót (Harris és Barraclough, 1997); 8,75-ös standard mortality rate-tel (SMR) (Barraclough, 1987).

A befejezett szuicidium rizikótényezői az anamnézisben szereplő önsértés és a szuicid fantáziák, amelyek a megkérdezettek 10%-ában feltárhatók. A betegek fele 24 órával az orvossal való konzultáció után, az orvos által felírt gyógyszerrel lett öngyilkos, és jelezte is az orvosnak öngyilkossági szándékát (Bosak et al., 2016). A depresszió, a szuicidiumra vonatkozó családi terheltség, illetve a heti vagy ennél gyakoribb aura nélküli rohamokkal járó halántéklebenyi epilepszia, levetiracetam vagy antidepresszívum szedés, a szuicidium független és szignifikáns rizikótényezői (Park et al., 2015).

Kognitív zavarok

A demencia prevalenciájára vonatkozó adatok epilepsziában jelentős szórást mutatnak: 8,1-7,5 % (Subota et al., 2017), ugyanakkor úgy tűnik, az epilepsziák többségében, különböző módon és mértékben, egy vagy több domén érintettségével, kognitív veszteségek alakulnak ki. A NREM alvás alatti interiktális epilepsziás tüskék súlyos kognitív ártalmával külön tanulmányban foglalkozunk (Halász & Szűcs in Press).

A KEZELÉSRŐL ÁLTALÁBAN

Epilepsziához társuló pszichiátriai zavarok kezelése holisztikus neuropszichiátriai szemléletet igényel.

A siker feltétele a jelenségek helyes etiológiai besorolása. Ennek hiányában fordulhat elő a non-konvulzív státusz okozta pszichiátriai tünetek antipszichotikumokkal történő kezelése; az antiepileptikumok által provokált magatartászavarok vagy hangulati nyomottság pszichotróp kezelése antiepileptikum váltás helyett; a pszichogén nem epilepsziás rohamok intenzív antiepileptikus kezelése, az antidepresszívumok által provokált rohamszaporulat újabb antiepileptikum beállításával történő kezelése stb.

Ezért mielőtt a komorbid pszichiátriai tünetek és zavarok pszichotróp gyógyszeres kezelését megkezdénénk, a következő lehetőségeket célszerű mérlegelni:

1. a zavar antiepileptikum mellékhatása lehet;
2. a közelmúltban szorongáscsökkentő vagy hangulatstabilizáló antiepileptikumot állítottunk le, amely remisszióban tartotta a fennálló mentális zavart;
3. olyan enziminduktor antiepileptikumot állítottunk be, amely fokozta az aktuális pszichiátriai zavarban addig hatékony pszichotróp szer bonátását.

A pszichiátriai tünetek kezelésében is elsődleges szempont a rohamkontroll. A kezelés további eszközei a beteg pszichés vezetése, gondozása, pszichoterápia, a racionális gyógyszeres kezelés, és epilepsziában sem ellenjavallt az elektrosokk (Harden, 2002, Farkas et al., 2002).

A legtöbb pszichotróp szer nem ellenjavallt epilepsziában. A szelektív szerotonin reuptake gátlóknak (SSRI) rohammegelőző hatása lehet, de egyesek erőteljes enzimgátlók lévén, interakció révén antiepileptikum-toxicitást okozhatnak (Brodie et al., 2016).

Az epilepszia sebészi kezelése a pszichózisok prevalenciáját 17%-ról 4%-ra csökkenti. Ugyanakkor meglepő módon néhány esetben új interiktális pszichózisok jelentek meg műtét után (Buranee et al., 2016), és nagy felmérések szerint a temporális műtét növeli a szuicidium kockázatát (Bell et al., 2009).

AZ ANTIEPILEPTIKUMOK PSZICHIÁTRIAI HATÁSAIRA VONATKOZÓ ADATOK ELLENTMONDÁSOK

Különösen a régi típusú antiepileptikumoknak – barbiturátok, phenytoin (PHT) – vannak pszichopatológiai mellékhatásai. A PHT és a phenobarbital (PHB)

a szuicidium független rizikótényezői (Kalinin, 2007). A vigabatrin irreverzibilis GABA-transzamináz gátlóként növeli a GABA mennyiségét, a betegek 10%-ában depresszió alakul ki, ahogy a tiagabinnál is; a neuronok és glia GABA-felvételét gátolva. A topiramát (TPM) is fokozhatja a hangulati nyomottságot (Rajna et al, 2007), az oxcarbazepin (OXC) pedig egy tanulmány szerint a depresszió független rizikótényezője (Mula et al., 2013); mások hangulatjavítónak találták (Kalinin, 2007, Rajna et al., 2007; Grimaldi-Bensouda et al., 2017). A levetiracetam (LEV) vizuális memória- és figyelmi tesztekben teljesítményjavító, de irritabilitást és fáradtságot okoz (Schoenberg et al., 2017). Mások szerint agresszív viselkedést (Hurtado et al., 2006; Dinkelacker et al., 2003), vagy éppen pszichózist okozhat (Kalinin, 2007; Shukla et al., 2016). Habár a betegek 16%-ánál valamilyen pszichiátriai mellékhatása megjelenik (Weintraub et al., 2007), kitűnő antiepileptikus hatása révén alkalmas a periiktális pszichózisok kezelésére. A carbamazepinnek (CBZ), a lamotriginnek (LAM) és a valproinsavnak (VPA) antidepresszív hatása van (Rajna, 2007); bipoláris affektív zavarban a LAM-t fázisprofilaktikumként törzskönyvezték. LAM és gabapentin pszichiátriai mellékhatás profilja kedvező (Weintraub et al., 2007). A CBZ véd a pszichózis ellen (Kalinin, 2007).

Az antiepileptikumok negatív kognitív hatása leg erősebben azok aktuális számával korrelál: a politerápiában adott szerek számnövekedése az exekutív funkciók romlásához vezet, „minden szer számít” (Witt et al., 2015).

A LAM és lacosamid kognitív hatása kitűnő, a TPM-é kedvezőtlenebb (Helmstaedter & Witt, 2013); a zonisamidnál (ZNS) és LEV-nél gyengébb. A munkamemória teljesítmény gyengébb volt ZNS-, mint LEV mellett. Beszédzavar csak TPM mellett volt észlelhető (Wandschneider et al., 2017).

Pszichiátriai tünetképződés esetén célszerű a rohamtípust és epilepsziásindrómát újraértékelni a pszichiátriai szempontból is megfelelő szer, lehetőleg monoterápia, helyes megválasztásához. Az antiepileptikus kezelés általában folsav, B- és gyakran D-vitamin hiányt okozva, hangulatzavarokhoz vezethet, ezért is helyes időszakosan vitaminpótlást alkalmazni.

PSZICHOTRÓP SZEREK EPILEPSZIÁBAN

A pszichotróp szer választásakor a hatékonyság és mellékhatások mellett célszerű a rohamkeltő potenciálra, és az antiepileptikumokkal való kölcsönhatásokra is figyelni.

Görckeltő hatás

Miközben a különböző pszichotróp szerek használata mellett az epilepsziás betegek több mint 90%-ánál nem változik a rohamfrekvencia, a gyógyszer által kiváltott rohamok legalább fele pszichotróp szerek használatával kapcsolatos (McConnel és Duncan, 2004).

A görckeltőnek vélt szerek rohamkeltő hatásában nagy egyéni különbségek vannak. A rohamszám növekedés rizikóját, az ismert rohamkeltő tényezők (alvásmegvonás, láz, alkoholgmgvonás stb.) mellett a következő tényezők növelik:

- nagy dózis, illetve magas szérumszintű gyógyszerek – túladagolás;
- gyors dózisévelés, közelmúltbeli változtatás;
- más görckeltő csökkentő szerek együttes alkalmazása (Kanner et al., 2016).

Antidepresszívumok

A leginkább görckeltőnek tartott szerek az antidepresszívumok között találhatóak, de a vonatkozó irodalom ellentmondásos, a mechanizmus tisztázatlan (Maguire et al., 2014). Ellentmondásosak a monoamin, a szerotonin, a dopamin, a noradrenalin, a glutaminsav és a GABA anyagcsere befolyásolásával kapcsolatos tapasztalatok. Egyesek szerint a hagyományos antidepresszívumok, főleg a triciklikusok és tetraciklikusok – clomipramin, maprotilin – csökkenthetik a görckeltő hatást, az amoxapin, bupropion, clomipramin és maprotilin ezért kerülendők epilepsziában (Johannessen et al., 2016; Miyata et al., 1997). Ez kevésbé igaz az újabb antidepresszívumokra – moclobemid, SSRI és noradrenalin reuptake gátlók. A prokonvulzív hatás a szérumszint koncentráció függvénye, így az alacsony dózisok biztonságosabbak. Általánosságban a görckeltő hatás csekély, nem gátolja a hangulatzavar gyógyszeres kezelését (Johannessen et al., 2016).

Egy állatkísérletes tanulmány szerint a venlafaxin és mirtazapin nemcsak biztonságosak epilepsziában, hanem növelhetik is az antikonvulzív hatást (Sharma et al., 2017). Ugyanakkor egy humán, nagy populációs tanulmány szerint valamennyi antidepresszívum csökkentheti a görckeltő hatást (Hill et al., 2015). Ebből a szempontból a trazodont, a lofepramint, a venlafaxint és a kombinációkat tekintették a legbiztonságosabbnak. Ezért individuális kockázat-haszon mérlegelést javasolnak, különösen enyhe depresszió és járulékos rohamrizikó esetén.

Általában az antidepresszívumokat célszerű alacsony adagban kezdeni és fokozatosan emelni. Ha ro-

hamok jelennek meg, mérlegelendő az antidepresszívum váltás. Nem kontrollált epilepszia antidepresszívum kezelését célszerű kórházban kezdeni.

Antipszichotikumok

Az adatok ellentmondásosak és többnyire esetismertetések alapján alapulnak. Valamennyi antipszichotikus szert görckeltőcsökkentőnek tartják, és úgy tűnik, hogy rohamokra leginkább a gyógyszerek bevezetésekor és dózisváltoztatáskor kell számítani. A rendelkezésre álló adatok szerint:

- A clozapin, a chlorpromazin és a loxapin görckeltők, lehetőleg kerülendők epilepsziában.
- A hagyományos szerek közül a butirofenon adása tűnik a legcélszerűbbnek, hosszabb távú kezeléssel a risperidon és a szulpirid, esetleg a trifluoperazin, a flufenazin, a zuclopenthixol ajánlott még.
- Kerülendő az antipszichotikumok kombinálása a görckeltő csökkentés veszélye miatt.
- Az antipszichotikumot is kezdjük alacsony dózissal, lassan titráljuk fel. Epilepsziás pszichózisokban általában kisebb adagok elegendők, mint szkizofréniában (McConnell és Duncen, 2004).

Anxiolitikumok

A buspiron görckeltő hatásával kapcsolatos adatok ellentmondásosak; mioklonuskeltő potenciálja van.

Ismert, hogy a benzodiazepinmegvonás görckeltő. Ha benzodiazepin anxiolitikumra van szükség epilepsziában, a clobazam vagy a clonazepam adása ajánlott, a tolerancia és dependencia veszélye miatt lehetőleg csak rövid ideig. Miután a PHT és a CBZ elősegítik a clobazam alkilálását és kevésbé tolerancia-veszélyes metabolitá alakítását, előnyösen kombinálhatók ezekkel a szerekkel. A lorazepamot epilepsziában mind szorongáscsökkentőként, mint antiepileptikumként gyakran alkalmazzák „szükség szerint”; rendszeres használata nem ajánlott a gyorsan kialakuló tolerancia veszélye miatt (McConnell és Duncen, 2004).

ÖSSZEFOGLALÁS ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Az epilepsziabetegség inherens része a pszichopatológia valamely formája: kognitív vagy a szorosabban vett pszichiátriai tünetek, szindrómák és betegségek.

Az epilepszia pszichiátriai szövődményeinek kezelése holisztikus neuropszichiátriai szemléletet igényel.

A hangulati és pszichotikus zavarok és az öngyilkosság elsősorban a parciális, ezen belül is a temporális

epilepszia velejárái; ebből a szempontból különösen veszélyeztetettek a frissen diagnosztizált a gyógyszer-rezisztens epilepsziák és az epilepszia műtét utáni betegek.

Skalp EEG alapján általában, klinikai jelek alapján pedig szinte soha nem dönthető el, hogy a pszichotikus, hangulati- és magatartásváltozások háttérében álló epilepszia, az adott időszakban, milyen aktivitási stádiumban van.

Egyes antiepileptikumoknak vannak pszichiátriai mellékhatásai, és gyógyszerinterakcióik révén, az alkalmazott pszichotróp szerek szérumkoncentrációját megváltoztatva is befolyásolhatják a pszichiátriai állapotot. Máskor éppen forszírozott normalizáció útján vezethetnek pszichózishoz.

Az epilepszia pszichoszociális következményei a betegek sebezhetőségét, hátrányos helyzetét fokozzák.

Az antiepileptikus kezelés optimalizálása – gyógyszeres és műtéti – a rohamkontrollon keresztül csökkenti a pszichiátriai szövődményeket is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS: A szerzőket, Szabó Géza és Kovács Andrea kivételével, a KTIA_NAP_13-1-2013-0001 program támogatta.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Szűcs Anna
Országos Klinikai Idegtudományi Intézet
1145 Budapest, Amerikai út 57.
E-mail: szucsanna@gmail.com

IRODALOM

1. A betegségek és az egészséggel kapcsolatos problémák nemzeti statisztikai osztályozása (10. revízió). (BNO-10) Budapest, Népjóléti Minisztérium (1995).
2. Adachi N, Onuma T, Nishiwaki S, Murauchi S, Akanuma N, Ishida S, Takei N. Inter-ictal and post-ictal psychoses in frontal lobe epilepsy: a retrospective comparison with psychoses in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2000;9(5):328-35.
3. Alving J, Beniczky S. Epileptic prodromes: are they nonconvulsive status epilepticus? *Seizure* 2013;22(7):522-7.
4. Baker GA. Depression and suicide in adolescents with epilepsy. *Neurology* 2006; 66:S5-S12.
5. Baran B, Bitter I, Ungvari GS, Nagy Z, Gazdag G. The beginnings of modern psychiatric treatment in Europe. Lessons from an early account of convulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258(7):434-40.
6. Barraclough BM. The suicide rate of epilepsy. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76(4):339-45.
7. Bartolomei F, Lagarde S, Wendling F, McGonigal A, Jirsa V, Guye M, Bénar C. Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia* 20 May 2017.
8. Bell GS, Mula M, Sander JW. Suicidality in people taking anti-epileptic drugs: What is the evidence? *CNS Drugs* 2009;23(4): 281-92.
9. Berg AT, Altalib HH, Devinsky O. Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia* 2017; 2 May.
10. Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol Rep* 2016;68(5):1084-92.
11. Blümer D, Montouris G, Davies K, Wyler A, Phillips B, Hermann B. Suicide in epilepsy: psychopathology, pathogenesis, and prevention. *Epilepsy Behav* 2002;3(3):232-241.
12. Bosak M, Turaj W, Dudek D, et al. Depressogenic medications and other risk factors for depression among Polish patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Dis. Treat.* 2015; 11: 2509-17.
13. Bosak M, Turaj W, Dudek D, Siwek M, Szczudlik A. Suicidality and its determinants among Polish patients with epilepsy. *Neurol Neurochir Pol* 2016;50(6):432-438.
14. Brodie MJ, Besag F, Ettinger AB, Mula M, Gobbi G, Comai S, Aldenkamp AP, Steinhoff BJ. Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and Aggression: An Evidence-Based Review. *Pharmacol Rev* 2016; 68(3):563-602.
15. Brooks-Kayal AR, Bath KG, Berg AT, Galanopoulou AS, Holmes GL, Jensen FE, Kanner AM, O'Brien TJ, Whittemore VH, Winawer MR, Patel M, Scharfman HE. Issues related to symptomatic and disease-modifying treatments affecting cognitive and neuropsychiatric comorbidities of epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(0 4):44-60.
16. Brown P, Kashiviswanath S, Huynh A, Allha N, Piaggio K, Sahoo S, Gupta A. Lithium therapy in comorbid temporal lobe epilepsy and cycloid psychosis *Oxf Med Case Reports* 2016; 2016(12): 089.
17. Buranee K, Teeradej S, Chusak L, Michael M. Epilepsy-related psychoses and psychotic symptoms are significantly reduced by resective epilepsy surgery and are not associated with surgery outcome or epilepsy characteristics: A cohort study. *Psychiatry Res* 2016;245: 333-339.
18. Carran MA, Kohler CG, O'Connor MJ, Bilker WB, Sperling MR. Mania following temporal lobectomy. *Neurology* 2003;61: 770-774.
19. Chen Z, Lusicic A, O'Brien TJ, Velakoulis D, Adams SJ, Kwan P. Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain* 2016;139(Pt 10):2668-2678.
20. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014;14: 75.
21. de Toffol B. Postictal psychosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165 (10):769-73.
22. DSM-5 referencia kézikönyv a DSM-5 diagnosztikai kritériumaihoz. American Psychiatric Association (2014).
23. Devinsky J, Schachter S. Norman Geschwind's contribution to the understanding of behavioral changes in temporal lobe epilepsy: the February 1974 lecture. *Epilepsy Behav* 2009;15(4): 417-24.
24. Dinkelacker V, Dietl T, Widman G, et al. Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epilepsy Behav*. 2003; 4(5): 537-47.
25. Dinkelacker V, Xin X, Baulac M, et al. Interictal epileptic discharge correlates with global and frontal cognitive dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2016; 62: 197-203.
26. Edeh J, Toone B. Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *British J Psych* 1987;151: 95-101.
27. Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations. in epilepsy: Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res* 2009;85(2-3):162-86.
28. Ertekin BA, Kulaksizoglu IB, Ertekin E, Gürses C, Bebek N, Gökyigit A, Baykan B. A comparative study of obsessive-com-

- pulsive disorder and other psychiatric comorbidities in patients with temporal lobe epilepsy and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;14(4):634-9.
29. Ettinger A, Reed M, Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma *Neurology* 2004;63:1008-1014.
 30. Farkas M, Baran B, Kárpáti R, Rajna P. Utility of electroshock therapy in epilepsy-associated psychosis. *Ideggyogy Sz* 2002;55(11-12):400-5.
 31. Gibbs FA, Gibbs EL. Atlas of electroencephalography. Addison-Wesley Press; Cambridge, MA: 1952 Gibson G. Efficacy of levitracetam in developmentally disabled patients: a review of the literature and six case reports. *Epilepsy Behav* 2002; 3:280-284.
 32. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Rossignol M, et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide attempts: a case-control study exploring the impact of underlying medical conditions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26 (3): 239-247.
 33. Guimond A, Braun CMJ, Bélanger É, Rouleau I. Ictal fear depends on the cerebral laterality of the epileptic activity. *Epileptic Disord* 2008; (2)101-12.
 34. Gupta AK, Jeavons PM, Hughes PC, Covanis A. Aura in temporal lobe epilepsy: clinical and electroencephalographic correlation. *JNNP* 1983;46:1079-1083.
 35. Harden CL. The co-morbidity of depression and epilepsy. *Epidemiology, etiology, and treatment. Neurology* 2002;59:S48-S55.
 36. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205-28.
 37. Helmstaedter C, Witt JA. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy Behav*. 2013; 26(2) :182-7.
 38. Hilger E, Zimprich F, Patariaia E, Aull-Watschinger S, Jung R, Baumgartner C, Bonelli S. Psychoses in epilepsy: A comparison of postictal and interictal psychoses. *Epilepsy Behav* 2016;60: 58-62.
 39. Hill T, Coupland C, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of epilepsy and seizures in people aged 20 to 64 years: cohort study using a primary care database. *BMC Psychiatry*. 2015 ;15:315.
 40. Holmes GL. What is more harmful, seizures or epileptic EEG abnormalities? Is there any clinical data? *Epileptic Disord* 2014; Spec No 1:S12-22.
 41. Hurtado B, Koepp MJ, Sander JW, et al. The impact of levetiracetam on challenging behavior. *Epilepsy Behav*. 2006; 8(3): 588-92.
 42. Janszky J, Fogarasi A, Tóth V, Magalova V, Gyimesi C, Kovács N, Schulz R, Ebner A. Peri-ictal vegetative symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;11 (1):125-129.
 43. Janszky J, Szűcs A, Halász P, Borbély C, Holló A, Barsi P, Mirnics Z. Orgasmic aura originates from the right hemisphere. *Neurology* 2002;58:302-304.
 44. Johannessen Landmark C, Henning O, Johannessen SI. Proconvulsant effects of antidepressants – What is the current evidence? *Epilepsy Behav*. 2016;61:287-291.
 45. Kalinin VV. Suicidality and antiepileptic drugs: is there a link? *Drug Saf*. 2007; 30(2): 123-42.
 46. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy *Neurology* 2004;62:708-713.
 47. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2016;12(2):106-16.
 48. Kaplan PW. Obsessive-compulsive disorder in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;22(3):428-32.
 49. Kawakami Y, Itoh Y. Forced Normalization: Antagonism Between Epilepsy and Psychosis. *Pediatr Neurol*. 2017;70:16-19.
 50. Kraepelin E. *Dementia praecox, Dementia praecox and paraphrenia*. E. and S. Livingstone; Edinburgh: 1919. pp. 181–184.
 51. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007;10(3):349-53.
 52. Kuba R, Brázdil M, Rektor I. Postictal psychosis and its electrophysiological correlates in invasive EEG: a case report study and literature review. *Epilepsy Behav* 2012;23(4):426-30.
 53. Kwon O.Y, Park S. P. Depression and Anxiety in People with Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. 2014;10(3): 175-188.
 54. Landoldt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychoses (twilight states) *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1953;5:121.
 55. Lecardeur L, Meunier-Cussac S, Dollfus S. [Cognitive deficits in first episode psychosis patients and people at risk for psychosis: from diagnosis to treatment]. *Encephale*. 2013; 39 Suppl 1: S64-71.
 56. Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(12):CD010682.
 57. Maiwald T, Blumberg J, Timmer J, Schulze-Bonhage A. Are prodromes preictal events? A prospective PDA-based study. *Epilepsy Behav* 2011;21(2):184-8.
 58. Matsuura M, Oana Y, Kato M, Kawana A, Kan R, Kubota H, Nakano T, Hara T, Horikawa N. A multicenter study on the prevalence of psychiatric disorders among new referrals for epilepsy in Japan. *Epilepsia* 2003;44:107–114.
 59. McConnell HW, Duncen D. Treatment of Psychiatric comorbidity in epilepsy. 245-362. *Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: basic mechanisms, diagnosis and treatment*. Ed. McConnell HW, Snyder PJ. 1st ed. Am Psych Press Inc. 2004.
 60. Mendez MF, Grau R, Doss RC, Taylor JL. Schizophrenia in epilepsy: seizure and psychosis variables. *Neurology* 1993;43: 1073–1077.
 61. Miyata H, Kubota F, Shibata N, Kifune A. Non-convulsive status epilepticus induced by antidepressants. *Seizure* 1997;6(5):405-7.
 62. Modrego PJ, Pina MA, Galindo M, Mínguez J. Psychopathology in Patients with Chronic Non-Lesional Epilepsy: A Minnesota Multiphasic Personality Inventory Profile Controlled Study. *Eur Neurol* 2002;48:80-86.
 63. Mula M, Monaco F. Antiepileptic drugs and psychopathology of epilepsy: an update. *Epileptic Disord*. 2009;11(1):1-9.
 64. Mula M, Sander JW. Suicide risk in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Bipolar Disord*. 2013; 15(5): 622-7.
 65. Mula M. Depression in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2017 Feb 2.
 66. Mutis JA, Rodríguez JH, Nava-Mesa MO. Rapidly progressive cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms as the initial manifestation of status epilepticus. *Epilepsy Behav Case Rep* 2016;7:20-23.
 67. Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC, Kanner AM, Cendes F. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE Epilepsia, 2017; 26 May.
 68. Park SJ, Lee HB, Ahn MH, Park S, Choi EJ, Lee HJ, Ryu HU, Kang JK, Hong JP. Identifying clinical correlates for suicide among epilepsy patients in South Korea: A case-control study. *Epilepsia* 2015;56(12):1966-72.
 69. Quagliato L, Piedade R, Santana C, Cheniaux E. Catatonia and psychosis related to epilepsy: A case report. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016 Jul 25.
 70. Rajna P, Clemens B, Csibri E, Dobos E, Geregely A, Gottschal M, György I, Horváth Á, Horváth F, Mezöfi L, Velkey I, Veres J, Wagner E. Hungarian multicentre epidemiologic study of the

- warning and initial symptoms (prodrome, aura) of epileptic seizures. *Ideggyógy Szle* 1997;6(5):361-368.
71. Rajna P. Az antiepileptikumok hatása az epilepsziás betegek kedélyállapotára. *Ideggyógy Sz.* 2007;60(9-10): 381-91.
 72. Réthelyi JM, Benkovits J, Bitter I. Genes and environments in schizophrenia: The different pieces of a manifold puzzle. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37(10):1p:2424-37.
 73. Schoenberg MR, Rum RS, Osborn KE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of the effects of levetiracetam on cognition, mood, and balance in healthy older adults. *Epilepsia*. 2017; in press.
 74. Schulze-Bonhage A, van Elst LT. Postictal psychosis: Evidence for extrafocal functional precursors. *Epilepsy Behav* 2010;18(3): 308-12.
 75. Schwartz J, Cummings JL. Psychopathology and Epilepsy. An Outpatient Consultation-Liaison Experience. *Psychosomatics* 1988;29(3):295-300.
 76. See comment in PubMed Commons below Sharma RK, Singh T, Mishra A, Goel RK. Relative Safety of Different Antidepressants for Treatment of Depression in Chronic Epileptic Animals Associated with Depression. *J Epilepsy Res.* 2017;7(1):25-32.
 77. Shorvon SD. Status Epilepticus: its Clinical Form and Treatment in Children and Adults. Cambridge University Press, Cambridge, 1994. ISBN 0 521 42065 2. 382pp.
 78. Shukla G, Gupta A, Agarwal P, et al. Behavioral effects and somnolence due to levetiracetam versus oxcarbazepine – a retrospective comparison study of North Indian patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2016; 64(Pt A): 216-218.
 79. Slater E, Beard AW, Glithero E. The schizophrenialike psychoses of epilepsy. *Br J Psychiatry* 1963;109:95-150.
 80. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia* 2002;43(3):219-27.
 81. Strauss E, Wada J, Moll A. Depression in male and female subjects with complex partial seizures. *Arch Neurol.* 1992;49(4): 391-2.
 82. Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 58(6), 962-972.
 83. Tényi D, Rajna P, Janszky J, Horváth Z, Tényi T, Gyimesi C. Dostoyevsky's epilepsy in the light of recent neurobiological data]. *Ideggyogy Sz.* 2014;67(1-2):52-5.
 84. See comment in PubMed Commons below Tényi D. Ritka epilepsziás rohamjelenségek pszichiátriai vonatkozásai. *Psychiatr Hung.* 2016;31(2):182-92.
 85. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, Scorza FA, Sander JW, Tomson T; Epidemiology Commission of the International League Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017;58(1):17-26.
 86. Tian N, Cui W, Zack M, Kobau R, Fowler KA, Hesdorffer DC. Suicide among people with epilepsy: A population-based analysis of data from the U.S. National Violent Death Reporting System, 17 states, 2003-2011. *Epilepsy Behav* 2016;61:210-7.
 87. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D et al., Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology.* 2016; 86(19): 1834-42.
 88. Topkan A, Bilen S, Titiz AP, Erucar E, Ak F. Forced normalization: An overlooked entity in epileptic patients. *Asian J Psychiatry* 2016;23:93-94.
 89. Trimble MR, Schmitz B. The psychoses of epilepsy Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: basic mechanisms, diagnosis and treatment. Ed. McConnell HW, Snyder PJ. 1st ed. American Psychiatric Press Inc. 2004. pp169-186.
 90. Tram P, Sauro KM, Scott BP, Wiebe S, Kirsten MF, Bulloch AGM, Jetté N. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with epilepsy.- *Epilepsia*, 2017 June.
 91. Verrotti A, Carrozzino D, Milioni M, Minna M, Fulcheri M. Epilepsy and its main psychiatric comorbidities in adults and children. *J Neurol Sci* 2014;343(1-2):23-9.
 92. Wandschneider B, Burdett J, Townsend L, et al. Effect of topiramate and zonisamide on fMRI cognitive networks. *Neurology* 2017; 88(12): 1165-1171.
 93. Waxman SG, Geschwind N. The interictal behavior syndrome of temporal lobe epilepsy. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32(12): 1580-6.
 94. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR, et al. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 105-110.
 95. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(11):195 4-9.
 96. Wolf P. See comment in PubMed Commons below The epileptic aura in literature: aesthetic and philosophical dimensions. An essay. *Epilepsia.* 2013;54(3):415-24.
 97. Yroni A, Arbus C, Valton L, Schmitt L. Mood disorders and epilepsy surgery: A review. *Encephale* 2016.

Psychiatric disorders in epilepsy: clinical phenomena

The frequent psychiatric comorbidity in epilepsy compromises the quality of life of those affected, further increasing their suicide risk and the high burden of stigmatisation. Out of adulthood epilepsies, mesio-temporal lobe epilepsy carries the highest cognitive and psychiatric risk, making mental health comorbidities its inherent features. The pathomechanism of the epilepsy-related mental health symptoms and conditions appears to be related to undetected subclinical seizures, postictal exhaustion and inhibition, and the non-REM sleep related interictal epileptic activity. In our work we try to present some of the typical psychiatric syndromes and conditions seen in epilepsy. We aim to highlight the difficulties of treatment on the borderline of neurology and psychiatry.

Keywords: epilepsy, neuropsychiatry, comorbidity, psychiatric disorders