

¹ Département des Neurosciences, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg

² Service d'Accueil et d'Urgences psychiatriques, Hôpitaux Universitaires de Genève

Zusammenfassung

Neben der Anfallskontrolle ist die psychiatrische Komorbidität von Epilepsiepatienten ein wesentlicher Faktor, der die Lebensqualität von Menschen mit einer chronischen Epilepsie erheblich beeinflusst. Affektive Erkrankungen finden sich vor allem bei Patienten mit Temporallappenepilepsien, werden aber oft aufgrund ihrer teilweise atypischen Symptome nicht erkannt und daher unzureichend behandelt. Eine Komorbidität besteht auch mit Angsterkrankungen und Psychosen. Komorbide Störungen sind multifaktoriell bedingt. Ursächlich sind unter anderem genetische, medikamentöse, epilepsiebezogene sowie psychosoziale Faktoren. In der vorliegenden Arbeit werden die häufigsten für den Neurologen relevanten psychiatrischen Komplikationen bei Epilepsiepatienten aus klinischer Sicht dargestellt. Die Komorbidität bei Epilepsien bedarf besonderer Beachtung, da man durch eine den assoziierten Erkrankungen gerecht werdende therapeutische Strategie die Lebensqualität von Epilepsiepatienten wesentlich erhöhen kann.

Epileptologie 2005; 22: 152 – 156

Schlüsselwörter: Komorbidität, Epilepsie, Depression, Angsterkrankungen, Antiepileptika, Therapie

Psychiatric Comorbidity in Epilepsy

Many comorbidities have a significant impact on the medical management and quality of life of patients with epilepsy. Psychiatric disorders with a high prevalence in epilepsy include depression, anxiety disorders, and psychosis. Depression in epilepsy is very common, particularly among patients with partial seizures of temporal lobe origin. Despite its high prevalence, depression and other psychiatric complications remain often unrecognized and untreated in patients with epilepsy. Comorbidity of epilepsy may be due to shared pathophysiological mechanisms, however, coincidence or selection bias cannot always be excluded. In addition, genetic, psychosocial and iatrogenic factors may also contribute to the comorbidity. In this review, we summarize the clinical impact of psychiatric comorbidities on the treatment of epilepsy patients.

Einleitung

Unter Komorbidität versteht man das Vorhandensein einer zusätzlichen Krankheit bei einem Patienten mit einer bestimmten Index-Erkrankung [1]. Epilepsien treten schätzungsweise bei mehr als 50 Millionen Menschen weltweit auf und gehören somit zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Chronizität und Häufigkeit von Anfallsleiden bedingen neben ätiologischen Faktoren und iatrogenen Einflüssen, dass viele Patienten im Laufe ihres Lebens eine erhöhte Komorbidität entwickeln. Psychiatrische Komplikationen (insbesondere Depressionen und Angsterkrankungen, aber auch Psychosen) stellen die häufigste Komorbidität bei Epilepsiepatienten dar [2, 3, 4]. Die unterschiedlichen psychiatrischen Komplikationen einer Epilepsie sind das Ergebnis vielfältiger Interaktionen endogener (genetischer), therapeutischer und äusserer Faktoren. Zahlreiche weitere biologische Faktoren wie hirnorganische Störungen, strukturelle Hirnveränderungen, medikamentöse Einflüsse, Effekte epileptischer Anfälle auf Stimmung und Verhalten, neuroendokrine und neurochemische Faktoren sowie psychoreaktive und psychosoziale Momente bedingen die hohe psychiatrische Komorbidität von Epilepsiepatienten [2, 3, 4].

Depression und Epilepsie

Bei bis zu 60% der an einer chronischen Epilepsie erkrankten Menschen findet man psychiatrische Komplikationen, überwiegend aus dem Formenkreis der affektiven Störungen [2, 4-7]. Die durchschnittliche Lebenszeitprävalenz für Achse I Diagnosen des DSM-IV (affektive Störungen, Psychosen, Angststörungen etc.) beträgt ebenfalls durchschnittlich 60% [7]. Es ist bisher nicht genau untersucht worden, wie häufig solche Erkrankungen bei Epilepsiepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sind, allerdings sind sie häufiger als bei anderen chronischen Erkrankungen wie etwa Diabetes oder Asthma [3]. Bei Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien (insbesondere temporalen Ursprungs) beeinträchtigt eine Depression die Lebensqualität oft mehr als die Anfälle selbst [2-6]. Das Selbstmordrisiko ist bei Patienten, deren Epilepsie sich in der Jugend manifestierte, auf das 16fache erhöht [8]. Man geht davon aus, dass mindestens 5-7% der Todesfälle bei Epilepsiepatienten auf Selbsttötungen zurückzuführen sind (verglichen mit 1,4% Suizidrate in der Allgemeinbevölkerung der U.S.A.) [8]. Aus klinischer Sicht unterscheidet man die (seltenen) *iktalen Depressionen* (unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang mit einem Anfall) von den (häufigeren) *interiktalen Depressionen*,

die unabhängig vom Auftreten epileptischer Anfälle vorkommen. Prinzipiell kann die depressive Symptomatik allen Formen der im DSM-IV beschriebenen affektiven Erkrankungen entsprechen (zum Beispiel: „major depression“, Dysthymie, bipolare Störungen). Oftmals ist die klinische Symptomatik aber atypisch [2, 4-7]: Episoden mit dysphorischer Stimmung von unterschiedlicher Dauer können von kurzen euphorischen Phasen unterbrochen werden. Reizbarkeit, Angstsymptome und somatoforme Störungen sind weitere Symptome. In schweren Fällen führt die Depression zu einer suicidalen Entwicklung, welche mitverantwortlich ist für die erhöhte Mortalitätsrate der Epilepsiepatienten [2, 4-8]. *Iktale Depressionen*, die charakterisiert sind von kurz-dauernden Phänomenen wie Suizidgedanken, Anhedonie, etc. können im Rahmen einfach partieller Anfälle auftreten und bereiten oft differenzialdiagnostische Schwierigkeiten [2, 4-7]. Im Rahmen einer *periiktalen Depression* finden sich depressive Symptome vor allem während der präiktalen Phase in Form einer Dysphorie. Die Beschwerden können dem Anfall Stunden bis Tage vorausgehen und verstärken sich oft in den letzten 24 Stunden vor dem Anfall [2, 4-7]. *Postiktale depressive Zustände* sind besonders häufig bei Patienten mit schwer behandelbaren fokalen Epilepsien und können bis zu 14 Tage nach einem epileptischen Anfall bestehen bleiben [2, 4-7].

Depressive Menschen haben ein bis zu sechsfach erhöhtes Risiko, später an einer Epilepsie zu erkranken [9], ein Hinweis auf mögliche ätiopathogenetische Gemeinsamkeiten beider Erkrankungen [10]. Darüber hinaus kann auch die Wirksamkeit einiger Antiepileptika bei affektiven Erkrankungen (zum Beispiel im Rahmen der Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen) als indirekter Beleg für eine gemeinsame pathogenetische Wegstrecke von Epilepsie und Depression aufgefasst werden. Experimentell existieren Hinweise für Beeinträchtigungen ähnlicher Neurotransmittersysteme bei beiden Erkrankungen: Funktionsstörungen serotonerger, noradrenerger, dopaminerger und GABAerger Systeme werden sowohl bei Depressionen als auch bei Epilepsien gefunden [2, 10]. Eine genetische Disposition zur Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen findet sich bei mindestens 50% der Epilepsiepatienten [2, 10]. Es existieren auch Befunde, die – ähnlich wie bei fokalen Epilepsien – von temporalen Funktionsstörungen bei depressiven Patienten ausgehen [10], und nach epilepsiechirurgischen Eingriffen im Bereich frontaler oder temporaler Strukturen kann bei bis zu 30% der Patienten eine Depression auftreten [2, 10].

Viele Epilepsiepatienten mit einer klinisch relevanten Depression werden nicht ausreichend anti-depressiv therapiert [2, 4-7]. Erster Schritt der Behandlungsstrategie ist die Optimierung der Antiepileptika. Wenn die aktuelle klinische Situation es zulässt, sollte auf Antiepileptika mit einem möglichen negativ psychotropen Effekt (zum Beispiel Phenobarbital, Vigabatrin, Phenytoin, Topiramate) verzichtet werden und auf

Substanzen mit geringerer negativer Beeinflussung affektiver und kognitiver Funktionen (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproat, Gabapentin) oder gar möglichen positiven Effekten (Lamotrigin) zurückgegriffen werden [2, 11, 12]. Entgegen gängiger Annahmen sind die meisten modernen Antidepressiva in den üblichen Dosierungen als sicher in der Behandlung von Patienten mit Epilepsie und Depression anzusehen [2, 4-6, 11, 13]. Bei therapeutischen Dosierungen beträgt die Inzidenz epileptischer Anfälle für die meisten Antidepressiva weniger als 0,5% [13]. Für den klinischen Alltag gilt, dass das Risiko einer Verschlechterung der Anfallsituation durch die Gabe von Antidepressiva sehr gering ist und bei manchen Substanzen erst für hohe Dosierungen relevant wird. Trizyklische Antidepressiva (insbesondere Clomipramin) und einige Tetrazykika (zum Beispiel Maprotilin) haben im Vergleich zu selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Antidepressiva mit kombinierten serotonergen und noradrenergen Eigenschaften (zum Beispiel Venlafaxin) eine potenziell etwas stärkere prokonvulsive Wirkung, weshalb letzteren der Vorzug gegeben werden sollte [2, 4-6, 11, 13]. Eine antidepressive medikamentöse Therapie sollte stets mit niedrigen Dosierungen begonnen werden und eine Steigerung der Dosis sollte langsam erfolgen („start low, go slow“). Ebenso ist ein abruptes Absetzen der Medikamente zu vermeiden [13]. Depressionen lassen sich bei Epilepsiepatienten meist mit einer geringen Dosis eines Antidepressivums gut kontrollieren. Während der Therapie muss auf mögliche medikamentöse Interaktionen geachtet werden, vor allem dann, wenn Substanzen über das gleiche hepatische Enzymsystem (zum Beispiel Cytochrom P450) metabolisiert werden. Niedrige Dosierungen von Sertralin, Venlafaxin oder Citalopram haben einen sehr geringen Enzym-inhibierenden Effekt, und klinisch relevante Interaktionen sind bei ihrem Einsatz nicht zu erwarten [5, 11, 13].

Angsterkrankungen und Epilepsie

Nach DSM-IV werden 11 Angststörungen unterschieden, wobei aus epileptologischer Sicht vor allem Panikerkrankungen und generalisierte Angststörungen von besonderem Interesse sind [3, 4, 11]. Die Prävalenz von Angststörungen bei Epilepsiepatienten wird im Allgemeinen mit 15 bis 25% angegeben [3, 7, 11], während die Lebenszeitprävalenz zum Beispiel für die generalisierte Angsterkrankung in der Allgemeinbevölkerung etwa 5-6% beträgt [14]. Vergleichbare Daten finden sich auch in Studien, die gezielt die Prävalenz von Panikstörungen bei Epilepsiepatienten untersuchen [3, 11]. Angstsyndrome sind häufiger bei fokalen, insbesondere temporalen Epilepsien [3, 4, 11], kommen aber auch bei Patienten mit primär generalisierten Anfällen vor [3, 11]. Die höchsten Raten psychiatrischer Komorbidität und somit auch von Angststörungen finden sich

bei Patienten mit chronischen, medikamentös schwer behandelbaren Anfallsleiden [3-7, 11]. Wie bei der Depression kann man im Rahmen eines klinischen Klassifizierungsversuches ausgehend von der zeitlichen Beziehung zwischen dem Auftreten von Angst oder Panik und epileptischen Anfällen periiktale, iktale und interiktale Angst unterscheiden. Angst als *iktale* Phänomen kommt vor als isolierte Angstaura im Sinne eines einfach-partiellen Anfalls oder als semiologische Komponente eines komplex-partiellen Anfalls, vornehmlich bei amygdalären Temporallappenepilepsien. *Periiktale* Angst findet man zum Beispiel als unspezifische Angst vor einem Anfall, als Prodromalphase mit Übergang in eine Angstaura oder postiktal als sekundäre psychiatrische Komplikation. Angst als *interiktale* Phänomen bezeichnet die eigentliche komorbide Störung im Sinne einer persistierenden oder paroxysmal auftretenden Angststörung mit möglichen pathophysiologischen Beziehungen zur Ätiologie der Epilepsie [3, 11].

Zahlreiche Befunde weisen darauf hin, dass eine gesteigerte Erregungsbildung in limbischen Strukturen das Korrelat anfallsartig auftretender Angst und Panik ist, und somit ähnliche Pathomechanismen wie bei (mesio)temporalen Epilepsien eine Rolle spielen können. Die Amygdala ist nach heutiger neurobiologischer Vorstellung die zentrale anatomische Struktur für die Genese von Angst und epileptischer Erregung [3, 11, 15]. Stimulations- und Läsionsstudien belegen die Bedeutung der Amygdala für die Angstantwort [3, 11, 15]. Beispielsweise führt die elektrische Stimulation der amygdalären Region beim Menschen zu Angstzuständen, „délà vu“-Erlebnissen, Halluzinationen und autonomen Funktionsstörungen [16]. Epileptische Anfälle, insbesondere solche mit mesiotemporalem Beginn, stellen eine klinisch relevante Funktionsstörung dieses komplexen Regelkreises dar. Die epileptische Erregung kann zur Generierung von Angst als iktalem und interiktalem Phänomen beitragen [3, 11, 15]. Eine weitere pathophysiologische Gemeinsamkeit zwischen Angst und Epilepsie ergibt sich auch aus der zentralen Bedeutung der GABA_A-Rezeptoren für beide Erkrankungen [17, 18]. GABA (Gamma-Aminobuttersäure) ist der wichtigste inhibitorische Neurotransmitter im zentralen Nervensystem. Unterstützt wird die pathophysiologische Schlüsselrolle der GABA-Rezeptoren unter anderem auch dadurch, dass bestimmte Substanzen, wie die „GABAergen Antiepileptika“ Gabapentin, Vigabatrin, Tiagabin, Valproat und Pregabalin [3, 11, 19] sowie Barbiturate, Benzodiazepine und neuroaktive Steroide sowohl über antiepileptische als auch anxiolytische Eigenschaften verfügen [3, 11, 18, 20].

Die wichtigsten Substanzen für die medikamentöse Therapie von Angststörungen sind Antidepressiva wie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva und Benzodiazepine [3, 11]. Aus epileptologischer Sicht sind SSRIs wegen ihres

günstigen Nebenwirkungsprofils, der geringen Beeinflussung neuronaler Erregbarkeit sowie der günstigen Pharmakokinetik mit geringem Interaktionspotenzial zu bevorzugen [3, 4, 11, 13]. Bei therapeutischen Dosierungen liegt das Risiko zur Induktion epileptischer Anfälle bei den meisten Antidepressiva bei < 0,1% und somit im Bereich des Risikos für einen ersten epileptischen Anfall in der gesunden Allgemeinbevölkerung. Bei sehr hohen Dosierungen oder Intoxikationen kann das Risiko aber deutlich ansteigen [13, 21]. Ferner kommen auch Antidepressiva vom Typ der Trizyklika (zum Beispiel Amitriptylin, Imipranin und Clomipramin) sowie Substanzen mit einem „Multirezeptorprofil“ (zum Beispiel Venlafaxin) und Benzodiazepine (zum Beispiel Clonazepam, Alprazolam) zum Einsatz [3, 4, 11]. Eine weitere Behandlungsoption, die vor allem für Epilepsiepatienten attraktiv ist, besteht in der gezielten Auswahl von Antiepileptika mit anxiolytischen Eigenschaften. Insbesondere die so genannten „GABAergen Antikonvulsiva“ können sowohl experimentell als auch klinisch mit anxiolytischen Wirkungen einhergehen, ein „Nebeneffekt“, den man sich in der Therapie von Angststörungen bei Epilepsiepatienten durchaus zunutze machen kann [3, 11, 19, 22]. Beispielsweise sind die aufgrund ihrer chemischen Struktur als GABA-Analoga zu bezeichnenden Substanzen Gabapentin und Pregabalin bei Angsterkrankungen und fokalen Epilepsien wirksam [11, 19]. Beide Moleküle interagieren nicht mit GABA_A- oder GABA_B-Rezeptoren, erhöhen aber in bestimmten Hirnregionen die Konzentration und Syntheserate von GABA und erniedrigen so indirekt auch die Glutamatkonzentration [19]. Auch andere Neurotransmittersysteme wie Noradrenalin, Dopamin und Serotonin werden moduliert [11, 19]. Auch Vigabatrin, ein GABA-Transaminase-Hemmer, und Tiagabin, ein GABA-Wiederaufnahmehemmer [11, 18], sowie Valproat [11] besitzen anxiolytische Eigenschaften. Der positive Effekt anderer Antiepileptika wie Carbamazepin und Oxcarbazepin auf Angstsymptome wurde bisher nur anekdotisch berichtet [11]. Neben den pharmakotherapeutischen Behandlungsoptionen existieren auch nicht medikamentöse Therapieverfahren. Verschiedene psychotherapeutische Strategien lassen sich mit der Pharmakotherapie kombinieren und sind prinzipiell auch bei Epilepsiepatienten anwendbar. Systematische Studien hierzu liegen jedoch nicht vor.

Psychosen und Epilepsie

Mit dem Auftreten von interiktalen psychotischen Symptomen (unabhängig von episodischen iktalen oder postiktalen Dämmerzuständen) muss bei etwa 2% bis 7% aller Epilepsiekranken gerechnet werden, bei von Epilepsiezentren betreuten, oftmals medikamentös schwer behandelbaren Patienten steigt dieser Prozentsatz auf bis zu 27% [2, 4, 23, 24]. Psychotische Störungen sind häufiger bei Patienten mit Temporal-

lappenanfällen [2, 4, 25]. Die zentrale Rolle temporolimbischer Strukturen für die Genese psychotischer Symptome ist Gegenstand der Diskussion [26], aber auch eine „Hyperaktivierung“ frontaler Hirnanteile scheint eine Rolle zu spielen [27]. *Iktale Psychosen* sind kurzdauernd und klinischer Ausdruck eines Status meist komplex-partieller, seltener einfach-partieller Anfälle mit vielfältiger Symptomatik wie Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Angst und depressiven Symptomen. Entscheidender differenzialdiagnostischer Hinweis ist das Auffinden epilepsietypischer Aktivität (meist frontal oder temporal) im EEG oder Video-EEG [4, 24]. Die Symptomatologie der *interiktalen Psychosen* wird oft als „schizophrenieartig“ beschrieben, wobei aber nur etwas mehr als die Hälfte der Patienten die diagnostischen Kriterien der Schizophrenie erfüllen [2, 4, 24]. *Postiktale Psychosen* verlaufen gewöhnlich gutartig und ausser einer vorübergehenden Sedierung mit Benzodiazepinen ist meist keine weitere Therapie erforderlich [2, 4, 27, 28]. Sie unterscheiden sich von *periiktalen Psychosen* (psychotische Symptome im Rahmen vermehrter Anfälle, Therapie: Optimierung der antiepileptischen Medikation) durch ein symptomfreies Intervall zwischen dem Anfall und dem Beginn der Psychose (bis zu 7 Tage) und sind klinisch meist durch paranoide und affektive Symptome gekennzeichnet [24]. Differenzialdiagnosen wie ein Delir, ein nicht-convulsiver Status epilepticus oder etwa eine limbische Enzephalitis müssen bedacht werden. Im psychotischen Zustand kann die Anfallsfrequenz zurückgehen und das EEG kann sich normalisieren („*forcierte Normalisierung*“) [29]. Das Sistieren epileptischer Anfälle und die dann im Vordergrund stehenden psychotischen Phänomene bezeichnet man auch als *Alternativpsychose*. Solche insgesamt seltenen Alternativpsychosen sind auch als Nebenwirkungen einiger Antiepileptika beschrieben (zum Beispiel bei Ethosuximid und GABAergen Substanzen wie Vigabatrin, Tiagabin, Topiramate). Prädisponierende Faktoren sind mesiotemporale Epilepsien und psychiatrische Symptome in der Anamnese [2, 29].

Die Behandlung psychotischer Epilepsiepatienten erfolgt mit Neuroleptika und Benzodiazepinen beziehungsweise im Falle iktaler und periiktaler Psychosen mittels Optimierung der antiepileptischen Medikation [2, 4, 24, 28]. Medikamentöse Interaktionen von Antipsychotika mit den Antiepileptika müssen dabei beachtet werden [2, 4, 13]. Viele Antiepileptika werden ebenso wie Neuroleptika über das hepatische Cytochrom P450 (CYP)-Enzymsystem metabolisiert. Einerseits führt die Antiepileptika-assoziierte Induktion dieses Enzymsystems zu niedrigeren Neuroleptikakonzentrationen im Blut, andererseits steigen die Serumspiegel einiger Antikonvulsiva durch Hinzugabe von Neuroleptika oder Antidepressiva bestimmter Substanzgruppen an [30]. Butyrophenone (zum Beispiel Haloperidol) wirken gegenüber Phenothiazinen (zum Beispiel Fluphenazin) weniger prokonvulsiv. Unter den so genannten atypischen Neuroleptika besitzt Clozapin die grösste anfalls-

auslösende Wirkung, während andere Atypika als relativ sicher gelten, wobei die aktuelle Datenlage für ein abschliessendes Urteil nicht ausreicht [13].

Fazit

Die Genese der psychiatrischen Komorbidität bei Epilepsien ist vielfältig. Bei einigen Erkrankungen (zum Beispiel Depressionen und Angsterkrankungen) lassen sich gemeinsame pathophysiologische beziehungsweise ätiopathogenetische Faktoren diskutieren. Ferner führen Umwelteinflüsse und genetische Mechanismen möglicherweise zu einer individuellen Prädisposition, bestimmte dann gemeinsam oder nebeneinander bestehende Erkrankungen des Gehirns zu entwickeln. Auch eine zufällige Koinzidenz von insgesamt häufigen Krankheitsbildern muss im Einzelfall erwogen werden. Andere Zusammenhänge ergeben sich aus iatrogenen Komplikationen (zum Beispiel Nebenwirkungen der Antiepileptika, Epilepsiechirurgie) und psychosozialen Komponenten. Die psychiatrische Komorbidität hat unmittelbare klinische Konsequenzen für die Beratung und die Behandlung der Patienten und übt einen erheblichen Einfluss auf deren Lebensqualität aus. Idealerweise erfolgt bei diesen oft chronisch erkrankten Menschen eine enge Zusammenarbeit von Neurologen, Epileptologen und Psychiatern [31]. Im klinischen Alltag werden psychiatrische Erkrankungen bei Epilepsiepatienten häufig zu wenig beachtet und vor allem viel zu selten konsequent therapiert [32], obwohl der Einsatz von modernen Antidepressiva und Neuroleptika in adäquaten Dosierungen auch bei Epilepsiepatienten meist als sicher gelten darf [2, 11, 13]. Aber auch eine Optimierung der medikamentösen antiepileptischen Behandlung, die zu weniger Nebenwirkungen und zur verbesserten Anfallskontrolle führt, leistet einen wichtigen Beitrag zur Verringerung der Komorbidität epilepsiekranker Menschen.

Referenzen

- 1 Feinstein AR. The pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970; 23: 455-468
- 2 Beyenburg S, Schmidt D. Komorbidität bei Epilepsien. *Nervenheilkunde* 2004; 23: 21-30
- 3 Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D et al. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 161-171
- 4 Marsh L, Rao V. Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review. *Epilepsy Res* 2002; 49: 11-33
- 5 Harden CL. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): S48-S55
- 6 Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388-398
- 7 Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 2): S31-S41
- 8 Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY et al. Risk factors for suicide in epilepsy: a case control study. *Epilepsia* 2002; 43: 644-651
- 9 Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246-249
- 10 Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002; 58 (Suppl 5): S27-S39
- 11 Beyenburg S, Schmidt D. Epilepsiepatienten mit Angsterkrankungen: Erkennen und Behandeln. *Nervenarzt* 2005; 76: 1077-1091
- 12 Beyenburg S, Bauer J, Reuber M. New drugs for the treatment of epilepsy: a practical approach. *Postgrad Med J* 2004; 80: 581-587
- 13 Lee KC, Finley PR, Alldredge BK. Risk of seizures associated with psychotropic medications: emphasis on new drugs and new findings. *Expert Opin Drug Saf* 2003; 2: 233-247
- 14 Nutt DJ, Ballenger JC, Sheehan D, Wittchen HU. Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 315-325
- 15 Gallinat J, Hegerl U. Gesteigerte limbische Erregungsbildung bei Angstattacken. *Nervenarzt* 1999; 70: 206-215
- 16 Halgren E, Walter RD, Cherlow DG, Crandall PH. Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain* 1978; 101: 83-117
- 17 Lydiard RB. The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2003; 64S3: 21-27
- 18 Rupprecht R, Zwanzger P. Die Bedeutung von GABA_A-Rezeptoren für Pathophysiologie und Therapie der Panikstörung. *Nervenarzt* 2003; 74: 543-531
- 19 Ashton H, Young AH. GABA-ergic drugs: exit stage left, enter stage right. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 174-178
- 20 Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J et al. Neuroactive steroids and seizure susceptibility. *Epilepsy Res* 2001; 44: 141-153
- 21 Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 1999; 40S10: S48-S56
- 22 Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): S53-S67
- 23 Adachi N, Matsuura M, Hara T et al. Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities? *Epilepsia* 2002; 43: 1574-1582
- 24 Kanner AM. Psychosis of Epilepsy: A Neurologist's Perspective. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 219-227
- 25 Umbricht D, Degreef G, Barr WB et al. Postictal and chronic psychoses in patients with temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 224-231
- 26 Tebartz van Elst L, Baeumer D, Lemieux L et al. Amygdala pathology in psychosis of epilepsy: A magnetic resonance imaging study in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2002; 125: 140-149
- 27 Leutmezer F, Podreka I, Asenbaum S et al. Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 582-590
- 28 Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 207-220
- 29 Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Forced normalization: clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 10): S57-S64
- 30 Mula M, Monaco F. Antiepileptic-antipsychotic drug interactions: a critical review of the evidence. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25: 280-289
- 31 Kanner AM. When did neurologists and psychiatrists stop talking to each other? *Epilepsy Behav* 2003; 4: 597-601
- 32 Kanner AM, Palac S. Depression in epilepsy: a common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 37-51

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Beyenburg

Service de Neurologie

Centre Hospitalier de Luxembourg

4, rue Barblé

L 1210 Luxembourg

Tel. 00352 - 44 11 66 27

Fax 00352 - 44 12 89

beyenburg.stefan@chl.lu