

Anja Bumb und Klaus Meyer,
Epileptologie Klinik Bethesda, Tschugg

Zusammenfassung

Verhaltensstörungen und psychiatrische Komorbiditäten sind ein bei Epilepsiekranken sehr bekanntes Phänomen. Manchmal ist es schwierig, psychopathologische Symptome, vor allem Veränderungen der Stimmung und des Verhaltens, ätiologisch klar zuzuordnen. Ob ein Zusammenhang mit der antiepileptischen Medikation besteht, sollte immer hinterfragt werden. Auch ist die zeitliche Korrelation zwischen epileptischem Anfall und psychischer Symptomatik zu hinterfragen, um zwischen Prodromen, ictalem, postiktalem oder interiktalem Geschehen zu differenzieren. Auch die neueren Antiepileptika können Verhaltensprobleme auslösen, obwohl sie diesbezüglich in der Regel unproblematischer als die alten – vor allem Phenobarbital – sind. So werden das schon seit mehreren Jahrzehnten bekannte Carbamazepin und Valproat von Psychiatern zur Verhaltens- und Stimmungsstabilisierung vor allem bei bipolaren Störungen eingesetzt. Für den Neurologen ist es deshalb sehr wichtig, Risikopatienten, die bevorzugt Psychopathologien entwickeln können, sowie bestehende psychiatrische Probleme zu erkennen und Antiepileptika entsprechend ihrer möglichen psychiatrischen Nebenwirkungen korrekt einzusetzen.

Epileptologie 2008; 25: 10 – 18

Schlüsselwörter: Antiepileptika, psychiatrische Komorbidität, Verhaltensstörung, Psychose, Depression

Psychiatric Disorders and Antiepileptic Drugs from Neurological View

Most data support an increased risk of behavioural problems and psychiatric comorbidity in epilepsy patients. Often it may be difficult to determine whether psychopathological manifestations especially changes of mood and behaviour are due to drug therapy or multiple other factors. The temporal coherence between epileptic seizure and psychiatric event should always be evaluated, to discriminate the psychiatric event as prodrome, ictal, postictal or interictal. Although a number of the newer antiepileptic drugs seem to be better tolerated than the older ones – mainly Phenobarbital – adverse behavioural effects have also emerged. In the last three decades carbamazepine and valproic acid have become an integral part of the pharmacological treatment of psychiatric conditions, mainly bipolar disorders. The identification of the clinical phenotype and clinical si-

tuation associated with a greater risk of developing mood symptoms is very important, so that patients and their families can be informed and patients can be monitored closely. As psychiatric comorbidity often has a serious impact on unfavourable outcomes, physicians have to be made sensitive to positive and negative psychiatric reactions caused by antiepileptic drugs in individual patients.

Key words: antiepileptic drugs, psychiatric comorbidity, behavioural disorders, psychosis, depression

Troubles psychiatriques et antiépileptiques du point de vue du neurologue

Beaucoup de données font état d'un risque augmenté de problèmes comportementaux et autres comorbidités psychiatriques chez les patients épileptiques. Il est souvent difficile de déterminer si ces manifestations psychopathologiques sont le résultat des traitements médicamenteux ou d'une multitude d'autres facteurs. La relation temporelle entre les crises épileptiques et les troubles psychiatriques devrait toujours être établie de façon à définir ces derniers comme étant de nature prodromale, ictale, post-ictale ou inter-ictale. De nombreux « nouveaux » antiépileptiques sont mieux tolérés que les anciens – en particulier le phénobarbital – néanmoins des effets secondaires comportementaux sont également décrits. Au cours des trois dernières décennies, la carbamazépine et l'acide valproïque sont devenus une part intégrale de la pharmacothérapie de pathologies psychiatriques comme les troubles bipolaires. L'identification de phénotypes et de situations cliniques associés avec un risque accru de développement de troubles de l'humeur est importante pour une bonne information aux patients et à leurs proches et un monitoring adéquat au cours du suivi. En raison de l'important impact défavorable des comorbidités psychiatriques sur le pronostic de l'épilepsie, les médecins doivent être sensibilisés aux réactions psychiatriques positives comme négatives des antiépileptiques pour chaque patient.

Mots-clés : Antiépileptiques, comorbidités psychiatriques, troubles comportementaux, psychose, dépression

Einleitung

Bereits im 19. Jahrhundert wurden Zusammenhänge zwischen antiepileptischer Therapie und Psychopathologien bei Epilepsiekranken beschrieben. So wurden unter dem 1857 eingeführten Brom Gedächtnisprobleme, kognitive und affektive Veränderungen als Bromismus angegeben. In den letzten Jahrzehnten durchgeführte Studien zeigen einen Anteil psychiatrischer Komorbiditäten von 20 - 40 %; bei therapieresistenten Epilepsien sind die Wahrscheinlichkeiten noch höher [1]. Es ist deshalb wichtig, bei Einleitung oder Erweiterung einer antiepileptischen Therapie immer an psychiatrische Nebendiagnosen, insbesondere an die mögliche Akzentuierung oder sogar Induktion von Verhaltensstörungen oder anderer psychischer Auffälligkeiten – auf kognitive Störungen wird im Artikel nicht eingegangen – zu denken.

Auf der anderen Seite zeigte eine prospektive Studie bei über 900 Epilepsiekranken in mehreren europäischen Ländern, mit 2,6 % gegenüber 2,1 % geringfügig häufigere Konsultationen wegen psychiatrischer Probleme als eine gesunde Kontrollgruppe. Es handelte sich dabei um Patienten ohne mentale oder neurologische Beeinträchtigung, die weniger als 10 Jahre erkrankt waren, und in den letzten 5 Jahren erstdiagnostiziert wurden. Verhaltensstörungen und depressive Verstimmungen können im oben genannten Setting unterrepräsentiert sein, da keine Selbst- oder Fremdbeobachtungsskalen verwendet wurden, sondern die gezielte Kontaktaufnahme mit dem Studienarzt Voraussetzung für die Erfassung war; Arbeitslose und Hausfrauen hatten mit 4,1 % bzw. 9,3 % allerdings signifikant höhere Werte [2].

Bei Vergleich der Antiepileptika ist festzustellen, dass die neueren Antiepileptika sich von den „alten“ vor allem wegen des in der Regel weniger problematischen Nebenwirkungsprofils unterscheiden. Insbesondere ist aber auch an potenzielle „positive psychiatrische Nebenwirkungen“ der Antiepileptika zu denken. Hier sind vor allem Stimmungs- und Verhaltensstabilisierung, antiaggressive Wirkung sowie anxiolytische Effekte zu berücksichtigen. Der folgende Artikel soll bewusst machen, dass der Neurologe mit der antiepileptischen Medikation die psychische, vor allem psychiatrische Situation des Patienten verschlechtern, aber auch verbessern kann.

Die Kenntnis des diesbezüglichen Profils der einzelnen Antiepileptika ist deshalb sehr wichtig; denn nicht nur das Einführen, sondern auch die Reduktion oder das Absetzen von Antiepileptika kann mit einer grossen Variabilität psychiatrischer Nebenwirkungen behaftet sein, die irrtümlicherweise als primär psychiatrische Komorbiditäten verkannt werden können. Die Evaluation möglicher psychiatrischer Symptome sollte deshalb vor allem bei therapieresistenten Patienten regelmässig im Rahmen der neurologischen Untersuchung durchgeführt werden. Immer sollte die psychiatrische Familien-

und Eigenanamnese bereits vor Manifestation der Epilepsie erhoben werden. Ferner sollten psychiatrische Symptome wie Stimmungsschwankungen, depressive Verstimmungen und deren Auftreten, vor allem im zeitlichen Zusammenhang mit den Anfällen, beurteilt und im Anfallskalender eingetragen werden.

Dass psychiatrische Störungen bei Epilepsiekranken unter anderem auch durch psychosoziale Gründe, Stigmatisierung und die zugrunde liegende zerebrale Pathologie verursacht sein können, wird ebenso wie mögliche kognitive Nebenwirkungen der Antiepileptika im vorliegenden Artikel nicht vertieft.

Psychiatrische Phänomene und Iktus

Zur Klassifizierung und Zuordnung psychiatrischer Phänomene bei Epilepsiekranken ist immer der zeitliche Zusammenhang psychiatrische/psychische Symptomatik und epileptischer Anfall zu evaluieren.

Iktale psychische Symptome wie zum Beispiel dysphasische, dysmnestische, kognitive und affektive Symptome ohne Bewusstseinsstörung werden gemäss der internationalen Klassifikation epileptischer Anfälle von 1981 den einfach-fokalen Anfällen (A.4 gemäss ILAE-Klassifikation) zugeordnet. Nicht selten gehen sie ohne EEG-Korrelat einher. Diese subjektiv empfundenen Anfallssymptome werden auch als Auren bezeichnet. Davon zeigen ca. 25 % psychiatrische Semiologien; Auren können aber auch subjektive sensorische oder autonome Symptome beinhalten. Häufiger treten psychiatrische iktale epileptische Phänomene allerdings mit typisch epileptischen Begleitsemiologien auf. So sind iktale Semiologien meistens daran zu erkennen, dass die psychiatrischen Symptome mit begleitenden motorischen Mustern wie Automatismen, tonischen Komponenten, komplexen Bewegungsmustern und auch häufiger mit Bewusstseinsstörung, im Sinne von komplex fokalen Anfällen (Klassifikation B gemäss ILAE) einhergehen. Die Dauer dieser Ereignisse, ausser wenn es sich um epileptische States handelt, ist in der Regel kurz (Sekunden bis wenige Minuten).

Postiktale psychiatrische Auffälligkeiten können, wenn sie unmittelbar nach dem Anfall auftreten, schwierig vom Iktus beziehungsweise der postiktalen Verwirrung abzugrenzen sein. Auch sollten reaktiv auf Anfallssymptome folgende Verhaltensweisen erkannt werden. Häufiger treten postiktale psychiatrische Phänomene aber nach einem luziden Intervall auf. So wird die Latenz des Auftretens zum Iktus – abhängig von Studien und der psychischen Symptomatik (Psychose, Depression, Angst, aggressives Verhalten usw.) – mit bis zu sieben Tagen, die Dauer mit wenigen Stunden bis zu vier Wochen definiert [3, 4, 5]. Postiktale psychiatrische Störungen werden häufiger im Rahmen von EEG-Video-Monitoring registriert, was unter anderem durch das engere Monitoring und die dabei häufiger durchgeführte Reduktion der Antiepileptika bedingt sein kann [6].

Interiktale psychiatrische Auffälligkeiten treten in der Regel völlig unabhängig von epileptischen Anfällen auf. Ähnlich wie beim transitorisch kognitiven „Impairment“ (TCI) kann eine Induktion durch tiefe, im Oberflächen-EEG nicht ableitbare epileptische Entladungen nicht ausgeschlossen werden [7].

Bezüglich *präiktaler* psychischer Auffälligkeiten werden nicht selten so genannte Prodromi mit Auren verwechselt. Prodromi sind vermutlich nicht epileptische subjektive oder objektive Veränderungen des klinischen Zustandes, die den Anfällen eine halbe Stunde bis mehrere Tage vorausgehen. Eine Aurasymptomatik – ausser es handelt sich um sehr seltene statusartige Auren – dauert dagegen in der Regel nur Sekunden bis wenige Minuten, sie kann unmittelbar in eine offensichtliche Anfallsymptomatik übergehen. Kopfschmerzen, Stimmungs- oder Verhaltensschwankungen, Schlafstörungen, Angst und Konzentrationsprobleme sind häufige Prodromi. Es wird auch diskutiert, dass diese, teils durch systemische und metabolische Störungen ausgelösten Zustände das Auftreten der epileptischen Anfälle begünstigen können [8].

Psychiatrische Komorbiditäten

Psychiatrische Komorbiditäten bei Epilepsiekranken sind, auch wenn sie einen direkten Bezug zur Epilepsie beziehungsweise den Anfällen haben, in der Psychiatrischen ICD-10-Klassifikation nicht explizit als „epileptisch“ erwähnt, sie werden in der Regel den anderen psychischen Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Erkrankung ICD F06 zugeordnet: die organisch wahnhaft schizophrene Störung F06.2, die organisch affektive Störung F06.3 und die organische Angststörung F06.4. Wird eine Induktion der psychotischen Störung durch Antiepileptika angenommen, wäre zum Beispiel bei psychotischer Entgleisung F1x 5 die entsprechende ICD 10-Klassifikation.

Im Folgenden werden spezifische psychiatrische Syndrome wie zum Beispiel Depression und Psychose neben einzelnen affektiven Symptomen wie zum Beispiel Angst, die auch im Rahmen der Syndrome vorkommen können, erwähnt.

Depression

Die Inzidenz der Depression bei Epilepsiekranken zeigt einen weiten Streubereich zwischen 11 % und 62 %. Depressive Symptome können bei Epilepsiekranken nicht nur durch antiepileptische Therapie, sondern durch viele andere krankheits- oder auch umgebungsabhängige Faktoren bedingt sein. Auch lässt sich nicht festlegen, dass Epilepsiekranken eine höhere Neigung zu Depressionen haben als von anderen chronischen neurologischen Erkrankungen Betroffene [3]. Ein Zusam-

menhang mit Folsäuredefizit wird teils kritisch diskutiert [9].

Präiktale Stimmungsänderungen wie depressive Verstimmungen oder Aggression sind bekannte Phänomene. Zusammenhänge mit Iktus werden in der Literatur kontrovers diskutiert, teils sind sie auch als Prodromi (siehe oben) erwähnt. Anfallsunabhängige, den Iktus provozierende Ursachen versus iktale Phänomene sind möglich, wobei der Zeitfaktor, das heisst die Dauer der Depression vor dem Anfall oder die Dauer der Depression, die sich im oder nach dem Anfall manifestiert, eine Rolle spielen. Der Literatur zufolge ist häufiger eine negative als positive Stimmungsänderung vor dem Anfall zu verzeichnen [10].

Bezüglich protrahierter interiktaler depressiver Phasen ist bekannt, dass diese durch einen Anfall – ähnlich wie bei einer therapeutisch eingesetzten elektrokonvulsiven Therapie – unterbrochen werden können. Eine depressive Verstimmung kann aber auch rein reaktiv, zum Beispiel bei iktaler Angst vorkommen.

Sehr wichtig ist es, die postiktale Depression, die mit einer zeitlichen Latenz von bis zu 72 Stunden zum letzten Anfall auftreten kann und ca. 6 - 48 Stunden dauert, zu erkennen. Sie tritt häufiger bei Anfällen der dominanten Hemisphäre auf. Die Patienten hatten öfter einen linkstemporalen Anfallsursprung und zeigten im SPECT einen bilateralen Hypometabolismus im unteren Frontallappenbereich. So trat bei einer Studie mit 100 Patienten (79 mit TLE) bei 49 % bei mehr als der Hälfte der Anfälle eine postiktale Depression auf [4].

Manie

Manische Symptome sind bei Epilepsiekranken insgesamt eher selten. Sie sind vor allem bei orbito-frontalen und baso-temporalen kortikalen Läsionen der rechten Hemisphäre beschrieben [11]. Aber auch durch fast alle der verfügbaren Antiepileptika können manische Symptome induziert werden [1].

Psychosen

Bei der iktalen Psychose [12] kann die zusätzliche Verwirrung im Anfall das Unterscheidungskriterium sein.

Die postiktale Psychose kann sofort, in der Regel aber ca. 24h nach dem epileptischen Anfall auftreten und wenige Stunden bis zu vier Wochen dauern. Nicht selten geht der Manifestation der postiktalen Psychose eine Insomnie voraus. Sie tritt in der Regel mehr als zehn Jahre nach der Primärmanifestation der Epilepsie auf. Häufig sind beidseitiger Anfallsursprung, beidseitige limbische Läsionen und eine relative Zunahme von Anfallsaktivität oder Clustern vor Auftreten der psychotischen Symptome [2]. Rezidivierende postiktale Psychosen können in interiktale Psychosen übergehen [13].

Bei der Alternativ-Psychose, die vor allem im mitteleuropäischen Raum beschrieben wird, treten psychotische Symptome bei Verschwinden der klinischen und elektroenzephalographischen Anfallsaktivität auf.

Eine andere Klassifikation nach Tarulli klassifiziert vor allem bei Temporallappenepilepsien in episodische Psychosen, verbunden mit Anfallskontrolle wenige Tage bis mehrere Wochen dauernd, und in nichtepisodische Psychosen mit chronischem Verlauf und schlechter Prognose. Ferner unterscheidet man die so genannte unklassifizierbare Psychose, die keinen Zusammenhang zwischen Anfallsaktivität und Anfällen herstellen lässt [13].

Die Tatsache, dass bei erfolgreichen rechtsseitigen operativen Temporallappen-Interventionen vor allem bei Anfallsfreiheit vermehrt Psychosen auftreten können, ist vor den Interventionen immer mit dem Patienten zu besprechen [14].

Persönlichkeitsstörungen

Persönlichkeitsstörungen werden bei 5 - 18 % der Epilepsiekranken beschrieben [1]. Einige Studien haben eine Prädominanz von Borderline, abhängiger oder vermeidender Persönlichkeitsstörung diagnostiziert. Persönlichkeitsstörungen sind signifikant häufiger bei Temporallappenepilepsien und generalisierten Epilepsien, vor allem der juvenilen myoklonischen Epilepsie (Janz-Syndrom). Gerade diese Patienten zeigen eine schlechte Impulskontrolle, Vernachlässigung von Pflichten, Selbstbezogenheit, emotionale Instabilität und Unverantwortlichkeit. Temporallappenpatienten zeichnen sich eher durch Viskosität, Hyposexualität, starke Religiosität, Hypergraphie und Aggressionen aus [15].

Aggressives Verhalten

Iktale Aggression ist selten und in der Regel nicht gerichtet. Aggressives Verhalten kommt bei Epilepsiekranken, häufiger bei Kindern und bei Patienten mit frontalen oder temporalen zerebralen Läsionen, vor. Ruheloses reizbares Verhalten kann als Anfallsprodrom ein bis drei Tage vor den Anfällen auftreten [10].

Postiktale Aggression ist, wie bereits oben erwähnt, schwierig von reaktiv abwehrendem defensivem Verhalten im Rahmen der Verwirrung abzugrenzen und wird teils als „primär aggressiv“ verkannt. Gegebenenfalls sollte auch eine postiktale Psychose in differenzialdiagnostische Erwägungen einbezogen werden.

Angst

Angst ist ein bei Epilepsiekranken häufiges Phänomen. Die ikhtale Angst ist mit fast 60 % die häufigste psychische Aurasymptomatik. Häufig zeigen sich aber

begleitende motorische Anfallssemiologien oder Veränderungen des Bewusstseins. Ferner ist zu berücksichtigen, dass bis zu 25 % der Patienten mit ikhtaler Angst auch interiktale Panikattacken oder eine interiktale Angststörung haben. Postiktale Angst tritt bei fast 45 % von Patienten mit fokaler therapieresistenter Epilepsie bei mehr als der Hälfte der Anfälle auf. Sie dauert durchschnittlich 24 Stunden bei einer Schwankungsbreite zwischen 0,5 – 148 Stunden und ist nicht selten mit depressiven Symptomen vergesellschaftet. Auch diese Patienten haben in fast einem Drittel der Fälle zusätzlich eine interiktale Angststörung [3].

Antiepileptika

Es ist ein bekanntes Phänomen, dass alle Antiepileptika einen Einfluss auf die psychische Verfassung und psychiatrische Komorbiditäten haben können.

Bezüglich Wirkungsmechanismus der Antiepileptika ist zu berücksichtigen, dass Antiepileptika, die die GABAerge Neurotransmission beeinflussen, wie zum Beispiel Barbiturate, Benzodiazepine, Valproinsäure, Gabapentin, Tiagabin und Vigabatrin vor allem einen sedierenden beruhigenden Effekt haben können, während Präparate, die glutamerg wirken, wie zum Beispiel Lamotrigin, mehr aktivierend sind. Felbammat und Topirammat, die unter anderem beide Wirkmechanismen haben, können ein gemischtes Wirkungsprofil aufweisen [16, 17].

Phenobarbital

Die meisten Studien bei Erwachsenen zeigen, dass unter Phenobarbital in bis zu 40 % depressive Zustände auftreten können [18]. Eine multizentrische doppelblinde Studie, welche die Effekte von Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin auf die Stimmung bei 622 Patienten verglich, zeigte keine negativen Effekte bei einem Beobachtungszeitraum von nur drei Monaten. Die Gruppe um Smith konnte allerdings nachweisen, dass oben genannte Effekte sich erst nach einer länger dauernden Behandlung von wenigstens einem Jahr einstellten [19].

Kinder zeigten bis zu 60 % Verhaltensstörungen, wobei Reizbarkeit und Hyperaktivität im Vordergrund standen [17]. Ein Teil der Untersuchungen zeigte allerdings, dass sich die Verhaltensstörungen nach einigen Monaten zunehmend zurückbildeten. Primidon zeigte in den meisten Studien signifikant seltener Verhaltensprobleme (ca. 20 %) [20].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Epilepsiekranken unter einer Therapie mit Phenobarbital häufiger depressiv werden. Dies vor allem unter Polytherapie und bei familiärer Belastung mit affektiven Störungen. Bei Kindern sind vor allem Hyperaktivität und vermehrte Reizbarkeit beschrieben.

Phenytoin

Von Phenytoin sind vor allem im hohen Dosisbereich schizophrenieartige Psychosen bekannt [21]. Negative Effekte auf Stimmung und Verhalten sind selten.

Sehr selten ist die phenytoinbedingte Enzephalopathie vor allem im hohen Dosisbereich.

Ethosuccimid

Ethosuccimid induziert signifikant häufiger Psychosen als Stimmungsschwankungen. Es sind aber auch Fälle von forciert Normalisierung (siehe oben) beschrieben [21, 22].

Carbamazepin

Carbamazepin werden bei allgemein akzeptierter Anwendbarkeit bei verschiedenen nicht epileptischen Indikationen schon seit mehreren Jahrzehnten positiv psychotrope Effekte zugeschrieben [23, 24]. Stimmung und Emotionen können sich signifikant verbessern. Auch die Umstellung von anderen Antiepileptika auf Carbamazepin als Mono- oder „Add-on“-Therapie zeigten bei einer sechsmonatigen Verlaufskontrolle eine klinische Verbesserung der Stimmung und auch der Depressionsscores.

Weiterhin ist Carbamazepin auch in der Phasenprophylaxe bei bipolaren Störungen mit besserer Wirkung auf die manische Komponente indiziert. Fragliche Toleranzeffekte sind allerdings auch beschrieben [23].

Benzodiazepine

Benzodiazepine können anxiolytische, sedative, antiaggressive muskelrelaxierende und antikonvulsive Wirkungen haben. Benzodiazepine werden in der Epilepsie insbesondere wegen der Gefahr der Toleranzentwicklung vor allem als intermittierende Therapie in Krisensituationen und auch bei der katamenialen Epilepsie eingesetzt. Eine depressive Verstimmung kann jedoch ausgelöst oder verstärkt werden. Probleme können vor allem bei Reduktion und Absetzen von Benzodiazepinen in Form von vermehrter Angst, innerer Unruhe, erhöhter Irritabilität und Dysphorie auftreten [17].

Valproinsäure

Natriumvalproat wird bereits langjährig bei primärpsychiatrischen Störungen angewendet. Potenziell positive Effekte auf Verhaltensprobleme, affektive Labilität, Aggression und Impulsivität konnten in verschiedenen klinischen Studien nachgewiesen werden [25].

Gut bekannt ist die Wirkung auf die akute Manie, gegebenenfalls sogar intravenös, aber auch die Prophylaxe bei bipolaren Störungen [23].

Valproat ist zusammen mit Phenytoin – letzteres allerdings in weniger starker Ausprägung – das Medikament, das akute und chronische Enzephalopathien verursachen kann. Psychische Symptome im Rahmen des organischen Psychosyndroms sind neben neurologischen Symptomen im Vordergrund [21].

Vigabatrin

Bei einer Metaanalyse von Doppelblindstudien unter Vigabatrintherapie war in ca. 12 % eine Depression aufgetreten [26]. In Monotherapiestudien war die Prozentzahl allerdings halb so hoch. Teils war das Auftreten der Depression aber auch mit einer signifikanten Verbesserung der Anfallssituation korreliert.

Oxcarbazepin

Die Effekte von Oxcarbazepin scheinen vergleichbar mit denen von Carbamazepin zu sein. Dies wird vor allem aufgrund der molekularen Struktur und der Wirkungsverwandtschaft vermutet, obwohl valide Studien fehlen [23].

Lamotrigin

Lamotrigin wird effektiv zur Behandlung der bipolaren Depression eingesetzt [9]. Verhaltensstörungen und depressive Verstimmungen, die unter einer Therapie mit Levetiracetam und Topiramaten auftreten können, sind mit einer „Add-on“-Therapie von Lamotrigin signifikant schwächer ausgeprägt [4, 27]. Auch können autistische Symptome bei behinderten Patienten durch Lamotrigin positiv beeinflusst werden. Auf der anderen Seite kann aggressives Verhalten durch Lamotrigin verstärkt werden. Das so genannte „Release-Phänomen“, das heißt das Auftreten von Aggression, bedingt durch die Stabilisierung der Anfallssituation (die Patienten sind weniger handicapiert), sollte soweit vorhanden in die differenzialdiagnostische Erwägung gezogen werden [28].

Durch die Induktion von Schlafstörungen kann Lamotrigin, ebenso wie Felbamaten, indirekt das Verhalten negativ beeinflussen [22].

Gabapentin

In den meisten Studien imponierten vor allem eine leicht anxiolytische Wirkung und in der Regel keine negativen Effekte auf das Verhalten [23]. Vereinzelt fanden sich bei lernbehinderten Kindern Verhaltensproble-

me wie Aggressivität und Hyperaktivität [22]. Andere Untersuchungen beschrieben auch eine leicht antidepressive Wirkung, dies aber möglicherweise auch aufgrund der anxiolytischen Komponente.

Felbamat

Felbamat wird ähnlich wie Lamotrigin den auf glutamerger Basis wirkenden Antiepileptika zugeordnet und hat aktivierende Effekte, was auch die bei diesen beiden Präparaten teilweise auftretende Schlafstörung bedingt. Bei Kindern sind oben genannte Störungen etwas häufiger, vor allem als „Add-on“-Therapie [17]. Felbamat wird wegen seiner hämatologischen und hepatischen Toxizität nur bei speziellen Indikationen angewendet.

Topiramat

Die unter Topiramat häufig auftretenden kognitiven Nebenwirkungen sind ein bekanntes Phänomen. Insbesondere die ersten Studien mit schneller Titration hoher Initialdosen von 100 mg und Zieldosen zwischen 400 und 900 mg zeigten teils gravierende psychiatrische Probleme bei bis zu 41 % der Patienten. Im Rahmen einer topiramatspezifischen Studie mit 431 Patienten traten bei 10,7 % affektive Störungen, 3,7 % psychotische Störungen, 5,7 % aggressives Verhalten und bei 3,9 % andere Verhaltensstörungen wie Agitation, Angst und Zorn auf. Psychosen waren wie bei anderen Studien gehäuft bei anfallsfreien Patienten zu verzeichnen, sie sistierten nach Absetzen von Topiramat. Ein Zusammenhang von topiramatspezifischer kognitiver Beeinträchtigung und psychiatrischen Störungen war allerdings nicht zu verzeichnen [29]. Eine jüngere retrospektive Studie, welche die neueren Antiepileptika untereinander verglich, zeigte bei 122 Topiramat-Patienten mit 6,3 % einen signifikant niedrigeren Anteil psychiatrischer Störungen [27]. Die Anwendung von Topiramat bei therapieresistenter Manie beruht bisher auf zu kleinen Fallzahlen [28].

Levetiracetam

Neben geringen Prozentraten depressiver Verstimmung imponierten unter Levetiracetam vor allem vermehrte Reizbarkeit und Aggressivität im Bereich bis 23 % [9, 29]. Die diesbezügliche Vulnerabilität war vor allem bei Patienten mit psychiatrischer Vorgeschichte und organischer Hirnläsion um das Doppelte erhöht [27]. Vereinzelt wurden auch Psychosen beschrieben. Bei Behandlungsbeginn mit Levetiracetam sollten die Patienten auf die potenziell auftretende erhöhte emotionale Labilität hingewiesen werden [30].

Pregabalin

Pregabalin zeigt eine signifikante Reduktion der generalisierten Angststörung und sozialer Phobien. Es scheint effektiver als Gabapentin zu sein, wobei ein direkter Vergleich noch aussteht. Bezüglich bisher vorliegender Daten zur Auswirkung auf die Stimmung scheint die Depression mit einem Prozentanteil < 1 % eine eher seltene Nebenwirkung zu sein [9].

Zonisamid

Trotz der langjährigen Anwendung, vor allem in Asien, liegen hier, auch aufgrund der ethnischen Unterschiede, aber auch aufgrund der insuffizienten Datenerfassung wenig klare Angaben vor. So traten bei einer Studie mit 74 Erwachsenen und Kindern bei 18,9 % psychotische Entgleisungen auf [22]. Im Rahmen einer anderen Untersuchung bei Dosen über 400 mg in knapp 10 % der Fälle depressive Verstimmungen [9].

Problematik

Bei Wertung der oben beschriebenen Angaben ist zu berücksichtigen, dass in den standardisierten kontrollierten Studien zur Primärevaluation von Antiepileptika Epilepsiekranken mit psychiatrischen Störungen in der Regel ausgeschlossen sind. Die Methoden zum Erfassen, Sammeln und Analysieren von psychiatrischen Störungen sind in der bestehenden Literatur oft heterogen, was die Vergleichbarkeit der Studien erschwert. Die meisten randomisierten kontrollierten Studien zur Evaluation der psychischen Effekte der Antiepileptika wurden in der Regel mit Testreihen an nicht epilepsiekranken Populationen durchgeführt und standardisiert. Das relativ kleine Zeitfenster und die Tatsache, dass es sich bei den Testreihen meist um Selbsteinschätzungsskalen handelt, spielt eine weitere Rolle. Ein prospektives Studien-Setting im Doppelblinddesign, mit Kontrollgruppenevaluation und der Berücksichtigung des Anteils an neurologisch und mental beeinträchtigten Patienten sind weitere relevante Faktoren [28, 31].

Da klinische Studien oft „Add-on“-Therapien untersuchen ist es teils schwierig zu differenzieren ob das neu eingeführte Antiepileptikum oder pharmakodynamische beziehungsweise pharmakokinetische Interaktionen zwischen den Antiepileptika, zum Beispiel mit Bildung von neuen zentral aktiven Metaboliten, eine Rolle gespielt haben. Selten wurde versucht, durch Absetzen eines neu eingeführten Antiepileptikums zu evaluieren, ob es für psychiatrische Nebenwirkungen verantwortlich ist [32].

Ferner ist zu berücksichtigen, dass Antiepileptika auch indirekte Effekte auf eine bestehende Medikation mit Psychopharmaka haben können und ein nicht unerheblicher Teil der Antidepressiva, Anxiolytika und Anti-

psychotika hepatisch metabolisiert wird. So sind Pheno-
barbital, Primidon, Phenytoin und Carbamazepin starke
Induktoren von Cytochrom P450 [33]. Valproinsäure da-
gegen hat einen enzyminhibierenden Effekt, der Intoxi-
kationen, zum Beispiel mit trizyklischen Antidepressiva,
begünstigen kann [17]. Auch spielen die Titrationsge-
schwindigkeit und Zieldosis bei der Einführung eines
Antiepileptikums eine wichtige Rolle [34]. Dieser Faktor
ist in den meisten Studien nicht oder nur ungenügend
erwähnt. An die Tatsache, dass antiepileptikabedingte
kognitive Nebenwirkungen sekundär psychiatrische
Phänomene induzieren können, sollte immer gedacht
werden [21].

Ferner können psychiatrische Störungen durch se-
kundäre Wirkungen der Antiepileptika, zum Beispiel
über gute oder schlechte Anfallskontrolle beeinflusst
werden.

Schlussfolgerung

Depressive Verstimmung, Angst- und Verhaltens-
störungen sind die häufigsten Symptome im Rahmen
psychiatrischer Komorbiditäten bei Epilepsie [1]. Bezüg-
lich „Psychiatrische Nebenwirkungen“ der Antiepileptika
stehen Verhaltensstörungen und depressive Verstimmun-
gen im Vordergrund [21]. Die Induktion von Psy-
chosen ist signifikant seltener, aber für Patient und Um-
gebung meist gravierender.

Psychiatrische Störungen treten häufiger bei Epilep-
siekranken mit organischen Hirnläsionen auf, die erfah-
rungsgemäss auch therapieresistenter sind und eine
ungünstigere soziale Situation haben. Die Sensibilität
gegenüber einer antiepileptischen Medikation, die psy-
chiatrische Störungen induzieren kann, ist bei diesen
Patienten signifikant erhöht. Ausserdem ist, insbeson-
dere bei höherer Dosierung aller Antiepileptika, an die
Induktion von psychiatrischen oder Verhaltens-Störun-
gen im Rahmen des so genannten „drugged feeling“ zu
denken [17].

Beim Auftreten von psychiatrischen Störungen soll-
te immer deren zeitliche Latenz zum letzten Anfall und
deren Dauer erfasst werden; iktale oder periiktale Phä-
nomene sollten in der Regel zuerst durch Ausbau der
antiepileptischen Therapie behandelt werden. Bei wie-
derholtem Auftreten werden allerdings zum Beispiel
postiktale Psychosen prophylaktisch mit einer Kombi-
nation aus Neuroleptika und Benzodiazepinen behan-
delt. In diesen Fällen hat eine Therapie mit rein psy-
chotropen Medikamenten in der Regel keinen ausrei-
chenden Effekt [3].

Wird der Zusammenhang einer Psychopathologie
mit der antiepileptischen Medikation (auch bei Redukti-
on oder Absetzen) vermutet, sind folgende Faktoren zu
evaluieren:

- Ist eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz
zu verzeichnen (forcierte Normalisierung – häufiger
bei Psychosen, „Release“-Phänomen – häufiger bei

Behinderten).

- Spielen pharmakokinetische oder dynamische Inter-
aktionen mit Antiepileptika oder einer bereits instal-
lierten Psychopharmakotherapie eine Rolle?
- Sind ein „vorsichtiges Titrationschema“ und „eher
niedrige Maximaldosen“ gewählt?
- Ist die neu aufgetretene Psychopathologie „typisch“
(siehe oben) für das neu eingeführte Antiepilepti-
kum?
- Kann der Einsatz, vor allem aber die Kombination von
GABAergen Substanzen bei bereits vorhandener Psy-
chopathologie oder hoher Vulnerabilität vermieden
werden?
- Ist eine Monotherapie mit einem „eher unproblema-
tischen“ Antiepileptikum möglich?

Generell ist zu vermerken, dass jedes Antiepilepti-
kum psychiatrische Phänomene oder Verhaltensstörun-
gen auslösen kann (**Tabelle 1**).

Bei Phenobarbital sind vor allem depressive Verstim-
mungen und Verhaltensprobleme im Sinne von Agitati-
on, vor allem bei Kindern, beschrieben. Aber auch ande-
re GABAerg wirkende Antiepileptika können das Verhal-
ten negativ beeinflussen. Psychosen sind am häufigsten
unter Zonisamid beschrieben, sie können aber unter
fast allen Antiepileptika auftreten. Auch Verhaltens-
störungen im Sinne von vermehrter Reizbarkeit bis zur
Aggression sind von vielen Antiepileptika bekannt.
Neuere Erkenntnisse zeigen, dass vor allem bei Levetira-
cetam insbesondere bei „Risikopatienten“ daran zu
denken ist.

Aber auch die potenziell positiv psychotrope stim-
mungsstabilisierende, antimanische Wirkung von Carb-
amazepin und Valproat und die stimmungsstabilisie-
renden, antidepressiogenen Effekte von Lamotrigin soll-
ten gegebenenfalls bewusst therapeutisch eingesetzt
werden. Anxiolytische Effekte sind unter Pregabalin
stärker ausgeprägt als bei Gabapentin.

Diese „positiven Nebenwirkungen“ der Antiepilepti-
ka müssen auch bei Reduktion und Absetzen von Antie-
pileptika berücksichtigt werden. So traten in einer Stu-
die von Ketter nach Absetzen bei über 1/3 der Patienten
mässige bis schwerwiegende Psychopathologien, vor-
wiegend Angst und Depressionen, auf, die nicht durch
reine Anfallszunahme bedingt waren [16].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Epilepsie-
kranke mit psychiatrischer Komorbidität in der Regel
ein deutlich schlechteres Outcome haben. Es ist deshalb
sehr wichtig, dass der behandelnde Neurologe Patient
und Umgebung über das mögliche Auftreten von psy-
chiatrischen Störungen, insbesondere bei Änderung der
antiepileptischen Medikation, gut aufklärt und engma-
schig kontrolliert. Ferner sollten die „positiven psychiat-
rischen Nebenwirkungen“ der Antiepileptika bewusst
therapeutisch eingesetzt werden.

Tabelle 1:

Antiepileptikabedingte Nebenwirkungen (modifiziert nach T.A. Glauser) [10]

AED	Verhaltenseffekte a		Psychiatrische Nebenwirkungen b	
	Negatives Verhalten	Positives Verhalten	Depression	Psychose
Barbiturate (Phenobarbital)	+++	-	+++	-
Benzodiazepine	++	-	+	-
Gabapentin	+	+c	+	-
Vigabatrin	+	-	++(+) ^e	+
Pregabalin	+	++c	(-)	-
Carbamazepine	+	+++	+	-
Ethosuximide	+	-	-	+
Lamotrigine	+	+++	-	+
Oxcarbazepine	+	++	+	-
Phenytoin	+	-	-	+
Valproinsäure	+	+++	-	-
Zonisamide	+	-	+	++
Felbamate	+	+	(-)	-
Topiramate	+	+	(-)	+
Levetiracetam	+(+) d	+	(-)	+

a Negatives und positives Verhalten: -, selten oder nicht gemeldet; +, 0-20 %; ++, 21-40 %; +++, >40 %

b Psychiatrische Nebenwirkungen: -, selten oder nicht gemeldet; +, 1-3 %; ++, 4-10 %; +++, >10 %

c Anxiolyse

d bei Risikopatienten

e bei „Add on“-Therapien

Referenzen

- Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav* 2003; 4(Suppl. 4): S2-10
- Cornaggia CM, Beghi M, Beghi E. Psychiatric events in epilepsy. *Seizure* 2007; 16: 586-592
- Ettinger AB, Kanner AM. *Psychiatric issues in epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001
- Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 708-713
- Binnie CD, Channon S, Marston DL. Behavioral correlates of interictal spikes. *Adv Neurol* 1991; 55: 113-126
- Kanner AM, Stagno S, Kotagal P, Morris HH. Postictal psychiatric events during prolonged video-electroencephalographic monitoring studies. *Arch Neurol* 1996; 53: 258-263
- Waxman SG, Geschwind N. The interictal behavior syndrome of temporal lobe epilepsy. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 1580-1586
- Schulze-Bonhage A, Kurth C, Carius A et al. Seizure anticipation by patients with focal and generalized epilepsy: a multicentre assessment of premonitory symptoms. *Epilepsy Res* 2006; 70: 83-88
- Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007; 30: 555-567
- Blanchet P, Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 471-476
- Barcak P, Edmunds E, Betts T. Hypomania following complex partial seizures. A report of three cases. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 137-139
- Kanner AM. Psychosis of Epilepsy: A neurologist's perspective. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 219-227
- Tarulli A, Devinsky O, Alper K. Progression of postictal to interictal psychosis. *Epilepsia* 2001; 42: 1468-1471
- Manchanda R, Schaefer B, McLachlan RS et al. Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 82-89

15. Ritaccio AL, Devinsky O. Personality disorders in epilepsy. In: Ettinger BA, Kanner AM (eds): *Psychiatric Issues in Epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 147-162
16. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology* 1999; 53(Suppl 2): S53-67
17. Glauser TA. Effects of antiepileptic medications on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5(Suppl 3): S25-32
18. Brent DA, Crumrine PK, Varma RP et al. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics* 1987; 80: 909-917
19. Lopez-Gomez M, Ramirez-Bermudez J, Campillo CA et al. Primidone is associated with interictal depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 413-416
20. Smith DB, Mattson RH, Cramer JA et al. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone. *Epilepsia* 1987; 28(Suppl 3): S50-58
21. Schmitz B. Psychiatric syndromes related to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 10): S65-S70
22. Glauser TA. Behavioral and psychiatric adverse events associated with antiepileptic drugs commonly used in pediatric patients. *J Child Neurol* 2004; 19(Suppl 1): S25-38
23. Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord* 2004; 6: 57-75
24. Dodrill CB, Troupin AS. Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Neurology* 1977; 27: 1023-1028
25. Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 123-128
26. Levinson DF, Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology* 1999; 53: 1503-1511
27. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor Jr SR, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 105-110
28. Besag FM. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 1-8
29. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 659-663
30. 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: 537-547
31. Baker GA, Marson AG. Cognitive and behavioural assessments in clinical trials: what type of measure? *Epilepsy Res* 2001; 45: 163-167
32. Mattson RH. Cognitive, affective, and behavioural side effects in adults secondary to antiepileptic drug use. *Rev Neurol Dis* 2004; 1(Suppl 1): S10-17
33. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 84-112
34. Trimble MR, Rüschi N, Betts T et al. Psychiatric symptoms after therapy with new antiepileptic drugs: psychopathological and seizure related variables. *Seizure* 2000; 9: 249-254

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Klaus Meyer
Chefarzt-Stv.
Klinik Bethesda
3233 Tschugg
Tel. 0041 32 338 41 25
Fax 0041 32 338 40 10
meyer.k@klinik-bethesda.ch