

Thomas Leyhe

Zentrum für Alterspsychiatrie, Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel

Zusammenfassung

Es gibt eine erhöhte Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen bei Epilepsiepatienten im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung und auch mit anderen chronischen Erkrankungen. Umgekehrt haben auch Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen ein erhöhtes Epilepsierisiko. Depressionen sind die häufigsten psychischen Komorbiditäten. Sie beeinflussen die Lebensqualität bei Epilepsiepatienten, das Auftreten von unerwünschten Wirkungen von Antiepileptika, die Therapieresistenz und das Outcome bei Epilepsiechirurgie. Am zweithäufigsten finden sich Angsterkrankungen als psychische Komorbidität bei Epilepsien. Die neurobiologischen Beziehungen zwischen Epilepsie und Angst sind kompliziert und erst teilweise geklärt. Bei den Begleitpsychosen können sogenannte episodische Psychosen (iktale, postiktale und Alternativpsychosen), die in einem fixen zeitlichen Bezug zum Anfallsgeschehen stehen, und chronische Psychosen (interiktale Psychosen) ohne zeitlichen Bezug zu den Anfällen, unterschieden werden. Seit 2008 fordert die U.S. Food and Drug Administration Warnhinweise vor einem erhöhten Risiko suizidaler Gedanken oder Handlungen bei allen Antiepileptika. Wahrscheinlich muss aber das Suizidrisiko bei Antiepileptika differenzierter gesehen werden. Hier besteht dringend weiterer Klärungsbedarf.

Epileptologie 2016; 33: 44 – 49

Schlüsselwörter: Epilepsie, psychiatrische Komorbidität, Depression, Angsterkrankung, Psychose, Suizidalität

Psychiatric Comorbidity in Patients with Epilepsy

There is an increased prevalence of psychiatric disorders in patients with epilepsy compared with the general population and also with other chronic diseases. Conversely, patients with psychiatric disorders have an increased risk of epilepsy. Depression is the most common psychic comorbidity. It affects the quality of life in epilepsy patients, the occurrence of adverse effects of anti-epileptic drugs, the therapy resistance and the outcome in epilepsy surgery. The second most common psychic comorbidities are anxiety disorders. The neuro-

biological relationship between epilepsy and anxiety is complex and only partially understood. In the accompanying psychosis episodic psychosis (ictal, postictal and alternative psychoses) with fixed temporal relationship to the epileptic seizures and chronic psychosis (interictal psychosis) without temporal relationship to the seizures can be distinguished. Since 2008, the U.S. Food and Drug Administration demands warnings of an increased risk of suicidal thoughts or actions for all antiepileptic drugs. However, the suicide risk of antiepileptic drugs must probably be seen differentiatedly. There is an urgent need for further clarification.

Key words: Epilepsy, psychiatric comorbidity, depression, anxiety disorder, psychosis, suicidality

La comorbidité psychiatrique dans l'épilepsie

La prévalence d'affections psychiatriques est plus élevée chez les patients épileptiques par rapport à la population générale, mais aussi à la population souffrant d'autres affections chroniques. Inversement, les patients souffrant de troubles psychiatriques présentent aussi un risque plus élevé d'épilepsie. Les dépressions sont les comorbidités psychiques les plus fréquentes. Elles influencent la qualité de vie des patients épileptiques, la survenue d'effets indésirables des antiépileptiques, la résistance thérapeutique et le résultat de la chirurgie épileptique. Les troubles anxieux occupent la deuxième place des comorbidités psychiatriques dans l'épilepsie. Les relations neurobiologiques entre épilepsie et anxiété sont complexes et pas encore totalement clarifiées. Parmi les psychoses accompagnant l'épilepsie, on distingue celles dites épisodiques (psychoses ictales, postictales et alternatives), qui ont un lien temporel fixe avec le déroulement de la crise, et celles chroniques (psychoses interictales), qui n'ont pas de lien temporel avec les crises. Depuis 2008, la Food and Drug Administration américaine demande des mises en garde relatives au risque accru de pensées ou gestes suicidaires pour tous les antiépileptiques. Vraisemblablement, le risque de suicide pour les antiépileptiques doit cependant être vu de manière plus différenciée. Dans ce domaine, le besoin de clarification se fait urgent.

Mots clés : Epilepsie, comorbidité psychiatrique, dépression, troubles anxieux, psychose, risque suicidaire

Einleitung

Psychiatrische Erkrankungen treten bei Epilepsiepatienten signifikant häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung. So findet man Depressionen in 17 - 80 %, Manien und bipolare Störungen in 3 - 8 %, Angststörungen in 19 - 66 %, Zwangserkrankungen in 14 - 22 %, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrome in 30 - 40 %, zumeist abhängige oder ängstlich vermeidende Persönlichkeitsakzentuierungen oder -störungen in 21 % und Psychosen in 6 -10 %. Die Häufigkeit von Suiziden, Suizidversuchen und Suizidgedanken liegt bei 13 - 25 % [1]. Zudem ist die psychiatrische Komorbidität bei Epilepsien signifikant höher als bei anderen chronischen Erkrankungen wie zum Beispiel bei Asthma [2]. Dies lässt auf eine gemeinsame biologische Grundlage von psychiatrischen Erkrankungen und Epilepsien schliessen [3].

Die Einteilung von psychiatrischen Störungen bei Epilepsiepatienten erfolgt gemäss ihrer zeitlichen Beziehung zu den epileptischen Anfällen und deren Behandlung. So können psychiatrische Störungen entweder in einer fixen zeitlichen Beziehung zu den Anfällen auftreten (man unterscheidet dabei präiktale, iktale und postiktale psychiatrische Störungen) oder sich unabhängig vom Auftreten der Anfälle manifestieren (interiktale psychiatrische Störung). In seltenen Fällen kommt es ausschliesslich in Phasen der Anfallsfreiheit zu psychiatrischen Störungen, während diese bei Wiederauftreten der Anfälle remittieren (alternative psychiatrische Störung). Schliesslich können psychiatrische Störungen auch durch Antiepileptika verursacht oder verschlechtert werden [4].

Fast ein Drittel der Patienten, insbesondere Patienten mit sekundär generalisierten Anfällen entwickeln präiktale Prodromalsymptome Stunden bis Tage vor Anfällen. Prodromalsymptome beinhalten: Veränderungen der Stimmung, Depression, abnorme Gefühle, Reizbarkeit, Unruhe oder motorische Hyperaktivität und schlechte Frustrationstoleranz. Solche Symptome enden häufig durch das Auftreten der Anfälle oder halten ein paar Tage an [5]. Iktale Verhaltenssymptome treten bei ca. 25 % der Auren (insbesondere bei verlängerten Auren) im Anschluss an eine Serie von komplexen partiellen und sekundär generalisierten Anfällen bei Temporallappenepilepsie oder nonkonvulsivem Status epilepticus auf [6]. Iktale Verhaltenssymptome sind: Depression, Angst, Stress, Nervosität, Wut, Reizbarkeit, Panikattacken, Phobien, Zwangsgedanken und -handlungen sowie Aggression. Sie beginnen in der Regel plötzlich, sind von kurzer Dauer und nicht provoziert durch Umweltreize. Postiktale Verhaltenssymptome treten in der Regel nach einer Serie von Anfällen, insbesondere bei Temporallappenepilepsie auf und dauern

Stunden bis Tage [5, 7 - 10]. Postiktale Verhaltenssymptome sind Depressionen, Angst, Psychose und transiente Aggression [11 - 13]. Postiktale Psychosen treten zwischen 12 Stunden und bis zu 5 - 7 Tagen nach dem letzten Anfall auf, sind von relativ kurzer Dauer zwischen wenigen Stunden bis selten 3 - 4 Wochen, sind gekennzeichnet durch gut systematisierte Wahnvorstellungen und Halluzinationen bei erhaltener Orientierung (als Unterscheidung zur postiktalen Verwirrung) und ein schnelles Ansprechen auf niedrig dosierte Neuroleptika oder Benzodiazepine [11, 12, 14].

Es gibt eine Reihe von Risikofaktoren für die Entwicklung von interiktalen psychiatrischen Störungen. Psychosoziale Faktoren sind ein niedriger sozio-ökonomischer Status, eine schlechte kulturelle Akzeptanz der Epilepsie, schlechtere Ausbildung, geringe Erwartungen der Eltern und Lehrer, Arbeitslosigkeit, Fahrunfähigkeit, geringes Selbstwertgefühl, soziale Isolation und Stigmatisierung, eheliche Spannungen sowie vermindertes sexuelles Verlangen [1].

Temporal- oder Frontallappenepilepsien, prolongierte Auren, schwere, häufige und therapieresistente Anfälle und vor allem linksseitige Foci sind ebenso mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von psychiatrischen Erkrankungen verbunden wie kognitive Defizite, Dysfunktionen bestimmter Hirnareale und Leitungsbahnen, die das limbische System, den Schläfenlappen, den Frontallappen, orbitofrontale Regionen, die anteriore Insula, den anterioren Gyrus cinguli, die Amygdala, die Basalganglien und das periaquäduktale Grau sowie Dysfunktionen des zerebralen γ -Aminobuttersäure (GABA)-, Katalcholamin-, Dopamin-, Noradrenalin- und Serotoninsystems einschliessen [1].

Eine Vorgeschichte von psychiatrischen Erkrankungen, eine genetische Vulnerabilität oder Familiengeschichte für psychische Störungen, die prämorbid Persönlichkeit, endokrine und/oder metabolische Effekte von Anfällen, Schlafstörungen aufgrund der Anfälle sowie Drogenmissbrauch sind ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung psychischer Störungen bei Epilepsiepatienten verbunden [1].

Epilepsien und affektive Störungen

Die Depression stellt die häufigste psychiatrische Begleiterkrankung bei Epilepsie dar. Die Häufigkeit von Depressionen korreliert dabei mit der Anfallskontrolle: Sie liegt zwischen 3 und 9 % bei gut kontrollierter Epilepsie, jedoch zwischen 20 und 55 % bei Patienten mit therapieresistenten Epilepsien [15].

Umgekehrt belegen mehrere Studien, dass eine positive Anamnese für eine Depression einen signifikanten Risikofaktor für das Neuauftreten einer Epilepsie darstellt [16, 17]. Zudem hatten Patienten nach einem Suizidversuch ein 5,1-fach erhöhtes Risiko, unprovizierte Anfälle zu erleiden [18].

Es gibt einen starken Einfluss von affektiven Erkrankungen auf die Lebensqualität bei Epilepsiepatienten, auf das Auftreten von unerwünschten Wirkungen von Antiepileptika, auf die Therapieresistenz und auf ein schlechtes Outcome bei Epilepsiechirurgie [19].

Die bidirektionale Beziehung zwischen Epilepsie und Depression entsteht möglicherweise durch gemeinsame Pathomechanismen. Hier sind einerseits eine veränderte serotoninerge, noradrenerge, dopaminerge und GABAerge Neurotransmission sowie andererseits strukturelle und funktionelle Veränderungen im mesialen Temporallappen, im orbitofrontalen Kortex und im Bereich subkortikaler Strukturen bei beiden Erkrankungen anzuführen [20].

Als pathogenetischer Mechanismus für die Entwicklung einer Hippokampusatrophie bei Depressionen wird eine erhöhte Glukokortikoid-Exposition durch exzessive Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse diskutiert. Akuter und chronischer Stress führen zu einer Konzentrationsabnahme des Brain Derived Neurotrophic Factor im Gyrus dentatus, der Pyramidenzellschicht des Hippokampus, im Corpus amygdaloideum und im Neokortex und in weiterer Folge zu einer Hippokampusatrophie. Diese Veränderung kann auch für die Epilepsieentstehung relevant sein. Bei beiden Erkrankungen spielen inflammatorische Prozesse eine Rolle [21].

Depressionen werden bei Epilepsiepatienten unterdiagnostiziert und unterbehandelt. Hierfür können folgende Gründe angeführt werden: (1) Die Patienten dissimulieren ihre Depressivität aus Angst vor weiterer Stigmatisierung; (2) psychiatrische Symptome werden bei Epilepsiepatienten nicht systematisch erhoben; (3) Patienten und Ärzte interpretieren die Symptome einer Depression als normale Reaktion bzw. Adaptation an eine chronische Erkrankung; (4) Depressionen präsentieren sich bei Epilepsiepatienten oft atypisch und erfüllen nicht die Kriterien einer Major Depression [4].

Die typischen Nebenwirkungen von Antiepileptika (zum Beispiel Konzentrationsstörungen, Müdigkeit, Schlafstörungen etc.) sowie neuropsychologische Störungen im Rahmen der Epilepsie (zum Beispiel Gedächtnisstörungen) können die Diagnose einer Depression bei Epilepsiepatienten erschweren [22].

Auch bipolare Störungen kommen bei Epilepsien gehäuft vor, und Patienten mit bipolaren Störungen haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Epilepsie. Obwohl beide Erkrankungen einen ähnlichen episodischen und oft chronischen Verlauf haben und einige Antiepileptika bei bipolaren Störungen wirksam sind, ist wenig zu einer mutmasslichen gemeinsamen Pathophysiologie gesichert [23].

Hinsichtlich der atypischen Präsentation von affektiven Störungen bei Epilepsien wurde der Begriff der „Interiktalen dysphorischen Störung“ geprägt, die durch ein chronisch verlaufendes intermittierendes Bild wechselnder heterogener affektiver Symptomatik und die folgenden drei Schlüsselsymptome gekennzeichnet

ist: (1) Spezifische Symptome wie paroxysmale Irritabilität und euphorische Stimmung, (2) labile depressive Symptome wie depressive Stimmung, Anergie, Schmerzen und Insomnie, sowie (3) labile affektive Symptome wie Phobie und Angst. Damit überlappt die interiktale dysphorische Störung mit den affektiven, den somatoformen und den Angststörungen [24].

Auch ärztliche Massnahmen können einen Einfluss auf die Entwicklung von Depressionen bei Epilepsie haben, so die Gabe von Antiepileptika mit negativen psychotropen Eigenschaften wie Barbiturate, Benzodiazepine, Tiagabin, Vigabatrin, Topiramat, Zonisamid, Levetiracetam, das Absetzen von Antiepileptika mit stimmungsstabilisierenden oder antidepressiven/anxiolytischen Eigenschaften bei Patienten mit bekannten affektiven Erkrankungen wie Valproat, Carbamazepin, Oxcarbamazepin, Lamotrigin, Gabapentin, Pregabalin und Benzodiazepine, oder der Einsatz von enzyminduzierenden Antiepileptika in Kombination mit Antidepressiva wie zum Beispiel Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Topiramat oder Oxcarbamazepin. Depressionen finden sich in den ersten 6 Monaten bei 20 % bis 30 % der Epilepsiechirurgiepatienten [25].

Die Evidenz für die Behandlung von Depressionen bei Patienten mit Epilepsie ist begrenzt [26]. Oft wird wegen der Angst vor einer Steigerung der Anfallsfrequenz mit dem Einsatz von Antidepressiva gezögert. Dabei konnte gezeigt werden, dass gerade die modernen Antidepressiva (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, Mirtazapin, Trazodon, Monoaminoxidase-Hemmer) eher einen positiven Effekt auf die Anfallsfrequenz haben [27]. Bupropion und Clomipramin sind kritisch zu bewerten, die trizyklischen Antidepressiva haben ein mittleres Risiko. Da eine Depression ja die Epilepsie verschlechtern kann, sollte sie auf jeden Fall behandelt werden [22].

Hinweise auf Evidenz bestehen für die Behandlung von Angst und Depression bei Epilepsie durch kognitive Verhaltenstherapie. Sie sollte bei Patienten, die keine Antidepressiva einnehmen oder sie nicht vertragen und bei chronischen Verläufen der affektiven Störungen eingesetzt werden [25].

Epilepsien und Angststörungen

Die zweithäufigsten psychiatrischen Störungen, die zusammen mit Epilepsien auftreten, sind Angststörungen [4, 28]. Sie können wie folgt klassifiziert werden: (1) Präiktale Angst (Prodromalphase mit Angst Stunden bis Tage vor einem Anfall), (2) iktale Angst (verursacht durch epileptische Aktivität im Corpus amygdaloideum, im anterioren Gyrus cinguli, im orbitofrontalen und präfrontalen Kortex), (3) postiktale Angst (Angst nach einem Anfall für die Dauer von Stunden bis Tagen) und (4) interiktale Angst (Angst im Rahmen einer Komorbidität von Angsterkrankung und Epilepsie; Angst als

iatrogen verursachte Komorbidität [Nebenwirkung der antiepileptischen oder epilepsiechirurgischen Therapie]; Angst als psychologische/psychodynamische Reaktion auf die Tatsache, an Epilepsie erkrankt zu sein) [29 - 31].

Die neurobiologischen Beziehungen zwischen Epilepsie und Angst sind kompliziert und erst teilweise geklärt. Eine Vielzahl von Befunden deutet darauf hin, dass eine gesteigerte Erregungsbildung in limbischen Strukturen das Korrelat der anfallsartig auftretenden Angst und Panik ist und somit ähnliche Pathomechanismen wie bei mesiotemporalen Epilepsien eine Rolle spielen könnten. So finden sich insbesondere bei Patienten mit strukturellen mesiotemporalen Läsionen im Anfall Angstsymptome, die sich auch von Erfahrenen von einer Panikerkrankung differenzialdiagnostisch oft nur schwer abgrenzen lassen. Besteht ein Verdacht auf epileptische Angstattacken, ist sorgfältig nach anderen, oft vom Patienten nicht beachteten, fokalen Anfällen und nach einer amygdalären Läsion im speziell eingestellten Magnetresonanztomogramm zu fahnden. Die Unterscheidung ist oft schwierig, weil iktale Angst – ähnlich wie eine Panikattacke mit Phänomenen wie Hyperventilation, Tachykardie, Schwitzen, gastrointestinalen Störungen (Übelkeit), Parästhesien und weiteren autonomen Symptomen vergesellschaftet sein kann. „Goldstandard“ für die exakte Diagnose iktaler Angst ist bei ausreichender Anfallshäufigkeit das prolongierte Video-EEG-Monitoring mit Aufzeichnung von Anfällen [30, 31].

Es gibt keine gut kontrollierten Studien zur Behandlung von Angsterkrankungen bei Epilepsiepatienten. Eine Übersichtsarbeit adaptierte daher die allgemeinen evidenzbasierten Empfehlungen bei Angsterkrankungen für Epilepsiepatienten. So werden als erste Wahl zur Behandlung von Panikstörungen, sozialen Phobien und posttraumatischen Belastungsstörungen selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer ggfs. in Kombination mit kognitiver Verhaltenstherapie, bei der generalisierten Angststörung Pregabalin und bei Zwangstörungen kognitive Verhaltenstherapie empfohlen [32].

Epilepsien und psychotische Störungen

Auch psychotische Störungen sind bei Patienten mit Epilepsie häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Dabei können sogenannte episodische Psychosen (iktale, postiktale und Alternativpsychosen), die in einem fixen zeitlichen Bezug zum Anfallsgeschehen stehen, und chronische Psychosen (interiktale Psychosen) ohne zeitlichen Bezug zu den Anfällen, unterschieden werden [33 - 37].

Iktale Psychosen stellen die klinische Manifestation eines nicht-convulsiven Status epilepticus (einfach fokaler Status, komplex fokaler Status oder Absencenstatus) dar. Die Symptomatik besteht in Wahnvorstellungen, illusionären Verkennungen und Halluzinationen, zudem können auch affektive Symptome wie panische Angst

und depressive Verstimmungen sowie fluktuierende Bewusstseinsstörungen, Automatismen und Lidmyklonien auftreten. Das EEG liefert den entscheidenden diagnostischen Beitrag [34 - 36].

Postiktale Psychosen, die 25 % der epileptischen Psychosen repräsentieren, sind durch psychotische und affektive Symptome (paranoide Wahninhalte) charakterisiert, die nach einer, dem Anfallsereignis folgenden, längstens 7 Tage andauernden symptomfreien Periode auftreten (luzides Intervall). Die Symptomatik stellt dabei nicht nur eine Aggravierung des vor dem Anfallsereignis bestehenden psychiatrischen Status oder der Persönlichkeit dar und ist nicht durch andere medizinisch psychiatrische Ursachen erklärbar (zum Beispiel Drogenintoxikation, metabolische Entgleisung etc.). Das Bewusstsein ist nicht wesentlich beeinträchtigt (wie etwa beim Delir), die Symptome sind zeitlich limitiert und dauern üblicherweise Tage, selten Wochen an [34 - 36, 38].

Unter Alternativpsychose (Synonyme: forcierte Normalisierung, paradoxe Normalisierung) versteht man eine inverse Beziehung zwischen Anfallskontrolle bzw. Normalisierung des EEGs einerseits und psychotischen Symptomen andererseits. Eine Alternativpsychose wird heute definiert durch eine Verhaltensstörung mit akutem/subakutem Beginn begleitet von einer Denk- und Wahrnehmungsstörung, einer signifikanten Änderung der Affektivität (Depression oder Manie), sowie einer Angststörung mit Ich-Störung oder dissoziativen Symptomen, die im Zusammenhang mit einer 50 %-igen Abnahme der Zahl der interiktalen Spikes im EEG im Vergleich zum Vorbefund oder mit einer kompletten Anfallsfreiheit von mindestens einer Woche (berichtet durch einen Aussenstehenden) auftritt. Alternativpsychosen sind selten, sie machen 1 % der epileptischen Psychosen aus. Die Pathomechanismen sind unklar [39 - 41].

Bei den interiktalen Psychosen, die 20 % der epileptischen Psychosen ausmachen, manifestieren sich die psychotischen Symptome zeitlich unabhängig vom Anfallsgeschehen. Nur 50 - 70 % der Patienten erfüllen die diagnostischen Kriterien einer Schizophrenie, insbesondere besteht keine Negativsymptomatik (Apathie, Affektverflachung, Anhedonie etc.), die Persönlichkeit und die interpersonellen Beziehungen bleiben erhalten. Illusionäre Verkennungen, religiöse Anmutungserlebnisse und paranoid-halluzinatorische Symptome stehen im Vordergrund. Insgesamt ist die Symptomatik oft milder und der Verlauf günstiger als bei einer Schizophrenie [35, 36, 42].

Es gibt keine Studien zum Risiko von Krampfanfällen beim Einsatz von Antipsychotika bei Epilepsien. Das höchste Risiko für EEG-Auffälligkeiten oder Anfälle bei Patienten ohne Epilepsie haben Clozapin und Olanzapin, ein moderates Risiko besteht bei Risperidon, ein niedriges Risiko für Quetiapin, so dass empfohlen wird, Clozapin und Olanzapin zu meiden und eher Amisulpirid, Aripiprazol, Quetiapin, Ziprasidon oder Butyryphenone einzusetzen [43].

Epilepsien und Suizid

Die Suizidrate bei Epilepsien ist 5-mal höher als in der Allgemeinbevölkerung, bei Temporallappenepilepsie und komplex-partiellen Anfällen 25-mal höher [44 - 46].

2008 zeigte eine gepoolte Analyse von 199 klinischen Studien ein zweifach erhöhtes Risiko für Suizide, Suizidversuche oder Suizidgedanken bei Anwendung von Antiepileptika. Das Risiko lag bei 0,43 Prozent in den Verum- und 0,24 Prozent in den Placebo-Armen. Die „Number needed to harm“ betrug 530. Seit der Zeit besteht die Verfügung der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), dass es Warnhinweise vor einem erhöhten Risiko suizidaler Gedanken oder Handlungen bei allen Antiepileptika geben muss [47].

Bestimmte Anfallstypen scheinen das Suizidrisiko zu erhöhen. Entscheidend sind aber die Komorbidität mit Depression, Persönlichkeitsstörung und kognitiver Störung, so dass der Behandlung dieser Störungen entscheidende Bedeutung bei der Suizidprävention von Epilepsiepatienten zukommt [48].

Das Suizidrisiko der Antiepileptika muss man vermutlich differenzierter sehen. So haben Carbamazepin, Oxcarbamazepin, Valproat, Gabapentin und Lamotrigin eher einen suizidprophylaktischen Effekt, während Phenytoin, Levetiracetam, Topiramate und Vigabatrin das Suizidrisiko erhöhen [48].

In einer aktuellen Fallkontrollstudie wurde gezeigt, dass neuere Antikonvulsiva mit einem hohen Potenzial für die Verursachung von Depressionen (Levetiracetam, Tiagabin, Topiramate und Vigabatrin) ein etwa 3-fach erhöhtes Risiko für selbstverletzendes oder suizidales Verhalten haben, während das Risiko für die übrigen Antikonvulsiva nicht erhöht war. Als Einzelsubstanz zeigte nur Levetiracetam ein erhöhtes Risiko. Ausserdem war eine Risikoerhöhung nur bei den Patienten auszumachen, die eine vorbekannte psychiatrische Erkrankung hatten [49]. Insgesamt besteht dringender Bedarf für grosse prospektive Studien zur weiteren Klärung des Suizidrisikos von Antiepileptika [50].

Schlussfolgerungen

Es gibt eine erhöhte Prävalenz von psychiatrischen Erkrankungen bei Epilepsie. Umgekehrt haben auch Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen ein erhöhtes Epilepsierisiko. Die bidirektionale Beziehung spricht für gemeinsame Pathomechanismen.

Insbesondere Depressionen beeinflussen die Lebensqualität bei Epilepsiepatienten, das Auftreten von unerwünschten Wirkungen von Antiepileptika, die Therapieresistenz und das Outcome bei Epilepsiechirurgie. Daher sollten Depressionen bei Epilepsiepatienten konsequent behandelt werden. Dies senkt auch das deutlich erhöhte Suizidrisiko bei Epilepsiepatienten.

Bei Epilepsiepatienten mit strukturellen mesiotemporalen Läsionen finden sich im Anfall Angstsymptome,

die auch von Erfahrenen von einer Panikerkrankung differenzialdiagnostisch oft nur schwer abzugrenzen sind.

Interiktale Psychosen bei Epilepsiepatienten haben oft eine mildere Symptomatik und einen günstigeren Verlauf als bei Schizophrenie.

Seit 2008 fordert die FDA Warnhinweise vor einem erhöhten Risiko suizidaler Gedanken oder Handlungen bei allen Antiepileptika. Wahrscheinlich muss aber das Suizidrisiko bei Antiepileptika differenzierter gesehen werden. Hier besteht dringender Bedarf für weitere Klärung.

Referenzen

1. Hamed SA. Psychiatric symptomatology and disorders related to epilepsy and antiepileptic medications. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 913-934
2. Ettinger A, Reed M, Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology* 2004; 63: 1008-1014
3. Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012; 380: 1180-1192
4. Baumgartner C, Lehner-Baumgartner E. Epilepsie und psychiatrische Erkrankungen: *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2008; 9: 7-13
5. Blanchet P, Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174: 471-476
6. Manchanda R, Freeland A, Schaefer B et al. Auras, seizure focus, and psychiatric disorders. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 13: 13-19
7. Biraben A, Taussig D, Thomas P et al. Fear as the main feature of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 186-191
8. Kanemoto K, Kawasaki J, Mori E. Violence and epilepsy: a close relation between violence and postictal psychosis. *Epilepsia* 1999; 40: 107-109
9. Ertekin BA, Kulaksizoglu IB, Ertekin E et al. A comparative study of obsessive-compulsive disorder and other psychiatric comorbidities in patients with temporal lobe epilepsy and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 634-639
10. Alemayehu S, Bergery GK, Barry E et al. Panic attacks as ictal manifestations of parietal lobe seizures. *Epilepsia* 1995; 36: 824-830
11. Kanner AM, Stagno S, Kotagal P. Postictal psychiatric events during prolonged video-electroencephalographic monitoring studies. *Arch Neurol* 1996; 53: 258-263
12. So NK, Savard G, Andermann F et al. Acute postictal psychosis: a stereo EEG study. *Epilepsia* 1990; 31: 188-193
13. Kanner AM, Trimble M, Schmitz B. Postictal affective episodes. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 156-158
14. Kanner AM. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis and aggression in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(Suppl 2): 22-27
15. Forsgren L, Nystrom L. An incident casereferent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990; 6: 66-81
16. 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
17. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E et al. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006; 59: 35-41
18. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388-398
19. Kanner AM. Do psychiatric comorbidities have a negative impact on the course and treatment of seizure disorders? *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 208-213

20. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ. Depression and epilepsy: Epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbidity occurrence. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 156-168
21. Kanner AM, Mazarati A, Koeppe M. Biomarkers of epileptogenesis: Psychiatric comorbidities (?). *Neurotherapeutics* 2014; 11: 358-372
22. Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ. Depression and epilepsy, pain and psychogenic non-epileptic seizures: Clinical and therapeutic perspectives. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 169-181
23. Knott S, Forty L, Craddock N, Thomas RH. Epilepsy and bipolar disorder. *Epilepsy Behav* 2015; 52: 267-274
24. Mula M. The interictal dysphoric disorder of epilepsy: a still open debate. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 355
25. Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: What all neurologists should know. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl 1): 3-12
26. Maguire MJ, Weston J, Singh J, Marson AG. Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD010682. doi: 10.1002/14651858.CD010682.pub2.
27. Cardamone L, Salzberg MR, O'Brien TJ, Jones NC. Antidepressant therapy in epilepsy: can treating the comorbidities affect the underlying disorder? *Br J Pharmacol* 2013; 168: 1531-1554
28. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr MP. A community study of the presence of anxiety disorder in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 118-124
29. Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003; 4(Suppl 4): S20-S25
30. Beyenburg S, Schmidt D. Epilepsiepatienten mit Angsterkrankungen. *Nervenarzt* 2005; 76: 1077-1091
31. 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
32. Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: An evidence-based approach. *Epilepsia* 2013; 54(Suppl 1): 13-18
33. Schmitz B, Wolf P. Psychosis in epilepsy: frequency and risk factors. *J Epilepsy* 1995; 8: 295-305
34. Lancman M. Psychosis and peri-ictal confusional states. *Neurology* 1999; 53: 533-538
35. Kanner AM. Psychosis of epilepsy: a neurologist's perspective. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 219-227
36. Kanner AM, Palac S. Neuropsychiatric complications of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 365-372
37. Krishnamoorthy ES. Psychiatric issues in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 217-224
38. Logsdail SJ, Toone BK. Post-ictal psychoses: a clinical and phenomenological description. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 246-252
39. Wolf P, Trimble MR. Biological antagonism and epileptic psychosis. *Br J Psychiatry* 1985; 146: 272-276
40. Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Forced normalization: clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 10): S57-S64
41. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Sander JW, Kanner AM. Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 303-308
42. Tadokoro Y, Oshima T, Kanemoto K. Interictal psychoses in comparison with schizophrenia – a prospective study. *Epilepsia* 2007; 48: 2345-2351
43. Roy K, Balon R, Penumetcha V, Levine BH. Psychosis and seizure disorder: Challenges in diagnosis and treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2014; 16: 509
44. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 693-698
45. Jallon P. Mortality in patients with epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 141-146
46. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL et al. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia* 2009; 50: 1933-1942
47. U.S. Food and Drug Administration. Suicidal behavior and ideation and antiepileptic drugs. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100190.htm>
48. Kalinin VV. Suicidality and antiepileptic drugs. Is there a link? *Drug Safety* 2007; 30: 123-142
49. Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010; 75: 335-340
50. Mula M, Sander JW. Suicide and epilepsy: do antiepileptic drugs increase the risk? *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 553-558

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Thomas Leyhe
Ärztlicher Zentrumsleiter
Zentrum für Alterspsychiatrie
Universitäre Psychiatrische Kliniken Basel
Wilhelm Klein-Strasse 27
CH 4012 Basel
Tel. 061 325 53 53
Fax 061 325 55 85
thomas.leyhe@upkbs.ch