

### Zusammenfassung

Aggression ist eine menschliche Verhaltensform, die bei Gesunden, aber auch Menschen mit jeglicher Krankheit auftreten kann. Eine besondere Häufung bei Patienten mit Epilepsie ist nicht nachweisbar. Während eines epileptischen Anfalls oder unmittelbar danach kann es zu aggressiven, gewalttätigen Verhaltensweisen kommen; diese sind in ihren Hauptmerkmalen ungerichtet, stereotyp, kurz andauernd und nicht situationsbezogen. Insgesamt ist iktale Aggressivität ausserordentlich selten (ca. bei 0,1 - 0,3 % aller epileptischen Anfälle). Iktales Morden (= gezielte und absichtliche Tötung eines Menschen aus niederen Beweggründen) kann deshalb per se nicht vorkommen und stellt eine unglaubliche Verteidigungsstrategie in einem Mordprozess dar. Daher sind iktale Geschehnisse mit Todesfolge eine für alle Beteiligten schreckliche zufällige Verkettung von unglücklichen Zufällen. Halb bewusste und gerichtete Aggression oder Gewaltanwendung kann im postiktalen Zustand, v.a. bei postiktalen Delirien oder Psychosen auftreten. Interiktale Aggressivität ist multifaktoriell bedingt und beruht auf einer zerebralen Dysfunktion (sei es aufgrund einer vorübergehenden metabolisch-toxischen Störung oder einer bleibenden strukturellen Läsion). Oft ist sie eng verbunden mit der Familiengeschichte des Patienten, seinen verminderten emotionalen Ressourcen, Sozialkompetenz und Intelligenz. Gehäuft wird sie auch mitbeeinflusst durch das soziale Umfeld bzw. den sozialen situativen Kontext und ist gerichtet, absichtsvoll, vom Handlungsmuster her komplex sowie nicht stereotyp, sondern wechselnd situationsadaptiert. Aggression in Epilepsiepatienten kann auch hervorgerufen oder verstärkt werden bei einigen Antiepileptika, vor allem Levetiracetam, Topiram, Perampanel und weit weniger häufig Zonisamid. Lamotrigin, Gabapentin, Phenytoin und Phenobarbital sind oft verknüpft mit Reizbarkeit und Aggressionen in Jugendlichen. Sichere Medikamente bezüglich Aggressions-Auslösung oder -Verstärkung stellen die Valproinsäure sowie das Carbamazepin/Oxcarbazepin dar. Keine klare Aussage ist diesbezüglich bisher bei den neueren Substanzen Lacosamid, Retigabin und Pregabalin möglich. Die gerade vorhin erwähnten „sicheren“ Medikamente sind auch diejenigen, die jeweils

*Stephan Rüegg*  
Abteilung für Klinische Neurophysiologie, Neurologische Klinik, Universitätsspital Basel

als aggressionsvermindernde Substanzen eingesetzt werden können.

**Epileptologie 2016; 33: 55 – 68**

**Schlüsselwörter:** Aggression, Epilepsie, Psychose, Delirium, iktal, postiktal, interiktal, Antiepileptika

### Epilepsie et agressivité – parenté explosive ou simple rumeur ?

L'agressivité est une forme de comportement humain que l'on rencontre aussi bien chez les personnes en bonne santé que chez celles atteintes d'une quelconque maladie. Aucune accumulation particulière de cas ne peut être démontrée chez les patients épileptiques. Une crise d'épilepsie peut donner lieu, pendant la crise ou immédiatement après, à des accès d'agressivité et de violence qui, dans leurs caractéristiques principales, sont non dirigés, stéréotypés, de courte durée et non liés à la situation. Dans l'ensemble, l'agressivité ictale est extrêmement rare (dans env. 0,1 - 0,3 % de toutes les crises d'épilepsie). L'homicide ictal (= homicide ciblé et volontaire d'une personne pour de basses raisons) ne peut donc en soi pas se produire et représente une stratégie de défense non crédible dans un procès pour meurtre. Ainsi, les événements ictaux ayant des conséquences fatales sont un enchaînement fortuit de hasards malheureux terrible pour toutes les personnes impliquées. L'agressivité ou la violence semi-consciente et dirigée peut survenir à l'état postictal, en particulier lors de psychoses ou délires postictaux. L'agressivité interictale a une origine multifactorielle et repose sur un dysfonctionnement cérébral (que ce soit en raison d'un trouble toxico-métabolique transitoire ou d'une lésion structurelle permanente). Elle est souvent étroitement liée à l'histoire familiale du patient, à ses faiblesses sur le plan des ressources émotionnelles, de la compétence sociale et de l'intelligence. De plus, il n'est pas rare qu'elle soit également influencée par l'environnement ou le contexte social. Elle est dirigée, intentionnelle, complexe par son schéma d'action et non stéréotypée, mais changeante en fonction des situations. Le comportement agressif chez les patients épileptiques peut également être provoqué ou renforcé

par certains antiépileptiques, en particulier le lévétiracétam, le topiramate, le pérampantel et, beaucoup moins fréquemment, le zonisamide. La lamotrigine, la gabapentine, la phénytoïne et le phénobarbital sont souvent associés à une irritabilité et une agressivité chez les adolescents. L'acide valproïque ainsi que la carbamazépine/oxcarbazépine sont des médicaments sûrs en ce qui concerne le déclenchement ou le renforcement de l'agressivité. Jusqu'à présent, aucune information définitive ne peut être donnée à ce sujet pour les substances les plus récentes que sont le lacosamide, la rétigabine et la prégabaline. Les médicaments « sûrs » évoqués plus haut sont aussi ceux qui peuvent être utilisés comme substances réduisant l'agressivité.

**Mots clés :** Agressivité, épilepsie, psychose, délire, ictal, postictal, interictal, antiépileptiques

### Epilepsy and Aggression – Bad Company or Mean Rumour?

Aggression is a human violent behavior which may occur in both healthy people and patients with any kind of disease. There is no evidence that aggression is more prevalent in patients with epilepsy. Aggressive behavior, violence, rage and anger may be present during or immediately after a seizure. Essentially, these manifestations are undirected, stereotypical, short-lasting and not related to the psychosocial situation or context. As a fact, ictal aggression is extremely rare (in about 0.1-0.3% of seizures only). Ictal murder (= targeted and intentional homicide upon ulterior motive) is therefore per se impossible and may represent an implausible strategy for defence on murder trial. Consequently, ictal events with physical injury resulting in death are an abominable accidental chain of unfortunate incidents for all persons involved. Partly intentional and directed aggression or violence may be observed during the postictal state, especially in postictal delirium or psychosis. Interictal aggression is multifactorially caused and results from cerebral dysfunction (either by transient metabolic-toxic changes or a permanent structural lesion). This type of aggression is often tightly connected to the patient's family history, impaired emotional coping resources, social competence, and the current psychosocial situation. It is directed, intentional, with execution of complex, not stereotypical, purposeful acts which may quickly adapt to altered situations. Aggression in patients with epilepsy may be caused by some of the antiseizure drugs, i.e., levetiracetam, topiramate, perampanel and by far less zonisamide. Lamotrigine, gabapentin, phenytoin and phenobarbitone associate with irritability almost exclusively in adolescence. Safe drugs regarding the potential to induce aggressive behavior are valproic acid and carbamazepine/oxcarbazepine; no clear pattern is

observed yet in lacosamide, retigabine and pregabalin. The „safe“ drugs are also those antiseizure drugs that may work as antiaggressive medications.

**Key words:** Aggression, epilepsy, psychosis, delirium, ictal, postictal, interictal, antiepileptic drugs

### Einleitung

Bis zum Ende des letzten Jahrhunderts umgab Epilepsiekranken die Meinung, dass sie „aggressiv“ seien. Eine Suche in PubMed im Juli 2015 zeigt denn auch, dass bei der Eingabe von „Aggression und multipler Sklerose“ gerade einmal 27, bei „Parkinson und Aggression“ 56, bei „Hirntumor und Aggression“ 98 und bei „Stroke und Aggression“ 107 Artikel gelistet werden, während bei „Epilepsie und Aggression“ 744 Artikel aufgeführt sind, eine Zahl, die nur gerade von „Demenz und Aggression“ (1322 Zitate) übertroffen wird. Vermutlich wirkt bei der Annahme, Patienten mit Epilepsie seien genuin aggressiv, das allgemein immer noch schwer zu bekämpfende Stigma der Epilepsiekranken nach. Epilepsiekranken können im Anfall schwer zu verstehende, kaum vorstellbare Entäusserungen zeigen, demzufolge könnten auch ganz generell solche schwer nachvollziehbaren Taten eine epileptische Ursache haben. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass gerade die Konfrontation mit dieser Annahme Epilepsiekranken – zu Recht – aggressiv macht [1] oder diese Empfindung verstärkt [2].

### Aggression

Was ist aber eigentlich Aggression? Noch im lateinischen Ursprung war der Begriff (das Verb) an sich neutral gefärbt und konnte „herangehen, sich nähern“ bedeuten, im positiven Sinn auch „sich zuwenden“, „etwas angehen“, aber auch „herausfordern und im feindlichen Sinne jemanden „angehen“, „angreifen“. Heutzutage ist der Begriff aber eindeutig negativ, feindlich besetzt. Der Wortgebrauch entstand im Deutschen erst im 18. Jahrhundert. In der Psychologie bezeichnet Aggression jedes körperliche oder verbale Verhalten, das mit der *Absicht* (Intention) geschieht, jemanden physisch oder psychisch zu verletzen, schädigen oder vernichten. Aggression ist daher immer auch ein Ausdruck der Fähigkeit, sich selbst zu behaupten, und eine wesentliche Voraussetzung für ein intaktes Selbstwertgefühl. Aggression tritt oft als Reaktion auf eine wirkliche oder auch nur scheinbar drohende Minderung der eigentlichen Macht in Erscheinung. Sie richtet sich primär gegen andere Personen und Gegenstände, kann sich aber nach Ansicht mancher Aggressionsforscher auch sekundär gegen die eigene Person zurückwenden, wenn sie durch äussere Widerstände gehemmt bzw. auf Grund der Forderungen der Gesellschaft und zum

Zweck der sozialen Anpassung verdrängt wird (Selbsthass, Selbstverletzung, Selbstmord). Steigerungsformen von Aggression sind Zerstörung, Vernichtung und Zertrümmerung. Andererseits umfasst Aggression auch jedes Angriffsverhalten, das die Steigerung der Macht des Angreifers und die Minderung der Macht des Angegriffenen zum Ziel hat. Aggression ist an allen sozialen Brennpunkten prävalent, vor allem auch im Rahmen sozialer Beziehungen und zwar sowohl als Kampf, Eroberung, Bemächtigung, Unterdrückung und Vernichtung, als auch im Zusammenhang mit sexuellen Beziehungen, und zwar als Lust an der Grausamkeit und als Lust an der Zufügung von Schmerzen (Sadismus). Umgangssprachlich versteht man unter Aggression die Verhaltensweise eines Individuums mit der Absicht, schädigend, verletzend oder gar zerstörend tötlich oder verbal verletzend auf andere einzuwirken. Gruppendynamisch betrachtet stellt Aggression ein initial ungerichtetes Energiepotenzial dar, das nach Entladung trachtet. Affektbedingte Aggressionen können sich nicht nur gegen andere oder sich selbst, also Personen, sondern auch gegen Institutionen (Staat, Kirchen, Schulen, etc.) richten [3].

### Aggression und Epilepsie

Im Zusammenhang mit der Verknüpfung von Aggression mit Epilepsie sind einerseits die medizinischen Umstände zu berücksichtigen, unter welchen neurologischen, zentralnervösen Erkrankungen Aggressivität und epileptische Anfälle auftreten können (**Abbildung**

1). Andererseits ist zu berücksichtigen, dass während nicht-convulsiven Anfällen das Fremdgefährdungspotenzial fehlt oder höchstens sehr gering ist, bei „klassischen“ tonisch-klonischen convulsiven Anfällen jedoch aufgrund des plötzlichen, meist unerwarteten Beginns und der unkontrollierbaren, meist unbewussten Automatismen schon zunimmt und bei den gemischten Formen mit „psychomotorischen“ Anteilen oder bei den hypermotorischen Anfällen vermutlich noch am grössten ist. Während *iktal* (= im Anfall) die Entäusserungen plötzlich, unkontrollierbar, unbewusst und ungerichtet sind, sind sie in der Zwischenwelt des *postiktalen* Zustandes oft schon eher absehbar und bereits teilweise gerichtet, kontrollierbar und bewusst. Dabei spielen neben dem unmittelbar vorausgegangenen Anfall auch schon die Persönlichkeit und das unmittelbare (soziale, situative) Umfeld eine Rolle. Die *interiktale* Aggressivität, welche absehbar, kontrollierbar, bewusst und gerichtet ist, hängt fast ausschliesslich von der Persönlichkeit und der Hirnerkrankung des Patienten sowie dem sozialen, situativen Umfeld ab.

### Neurobiologie der Aggression

Entgegen früheren Auffassungen besteht keine spezifische, umschriebene örtlich-anatomische Struktur, auf die die Neurobiologie der Aggression zurückgeführt werden könnte [3]. Vielmehr handelt es sich vermutlich um ein Netzwerk-Phänomen [4]. Wichtige Strukturen umfassen das limbische System, das in einem gewissen Sinne die „Ursache“ der Aggression, aber auch de-

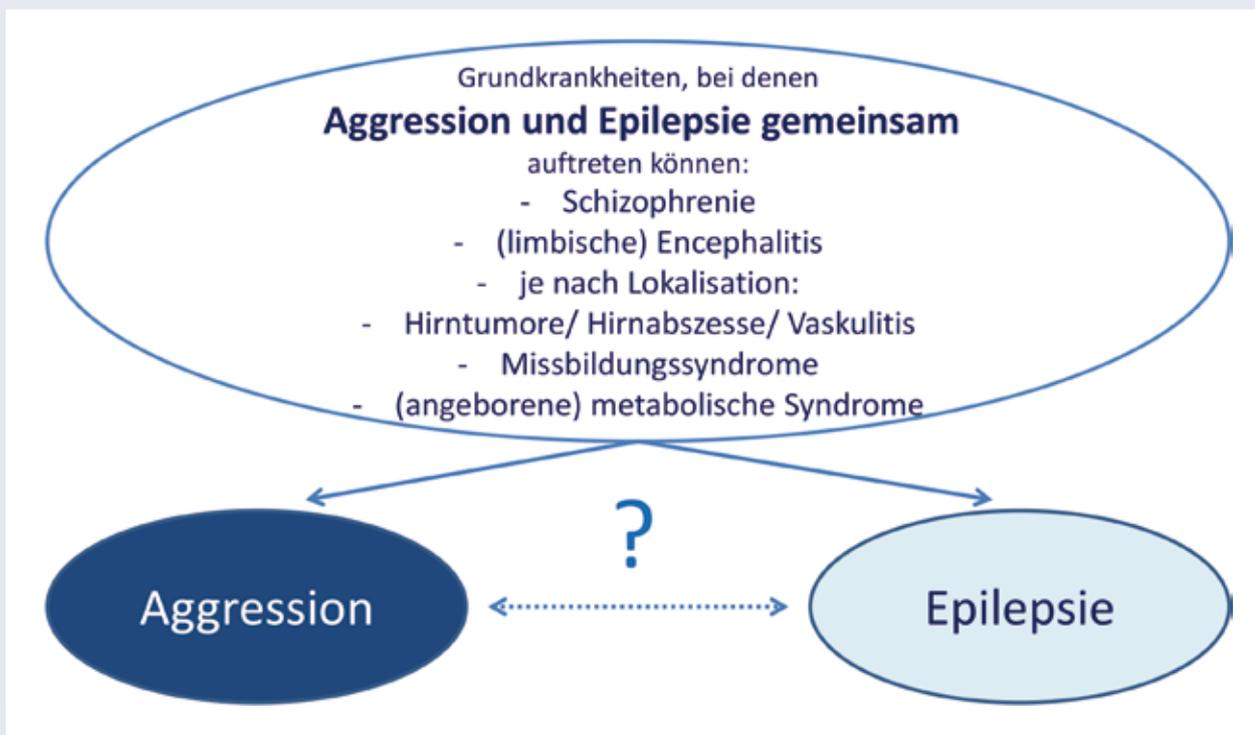


Abbildung 1. Erkrankungen, bei denen Epilepsie und Aggression gemeinsam auftreten können.

ren Planung und Steuerung beinhaltet [5] und vor allem bei ausgedehnten Läsionen *beider* Amygdalae [6, 7] sowie im vorderen Zingulum [8, 9] zur Ausbildung von Aggressionen beitragen kann. Sie vermitteln Emotionen, vor allem Furcht, und sind involviert in Abwehrmechanismen, aber auch das emotionale Lernen sowie Motivation. Sie sind auch eng verbunden mit dem Hypothalamus und vermitteln dort einerseits Furcht- und Ärgerimpulse, erhalten von dort aber umgekehrt auch die vegetativen begleitenden Signale (Schwitzen, Herzklopfen, Rötung, Erbleichen, etc.) [3, 6, 10 - 13]. Während bei Depressionen die Amygdalae volumetrisch eher vergrößert sind, so sind sie bei Menschen mit auffälligem aggressivem Verhalten eher verkleinert [7, 14]. Die seit Mitte des letzten Jahrhunderts durchgeführten uni- oder sogar bilateralen Amygdalektomien zeigten höchstens einen inkompletten Effekt und wurden glücklicherweise in den 80er Jahren wieder verlassen. Die Situation stellt sich sowieso sehr komplex dar, wie ein Review von Arbeiten zwischen 1930 und 1980 erläutert: sowohl konnten bei krankhaft aggressiven Menschen vollständig normale limbische Strukturen, als auch völlig normales Verhalten bei völlig verkümmertem limbischem System nachgewiesen werden [5]. Das (vor allem anteriore) Zingulum stellt eine weitere wichtige limbische Struktur dar: bei Läsionen oder Dysfunktion (zum Beispiel im Rahmen eines epileptischen

Anfalls) kann Furcht oder nicht situationsangepasstes Lachen auftreten, gefolgt von hyperkinetischen Anfällen oder Vokalisationen. Postiktal erscheinen Patienten oft stark delirant und aggressiv. Das interiktale Verhalten ist gekennzeichnet von Persönlichkeitsveränderungen und Aggressionen sowie eingeschränkter sozialer und realitätsbezogener Situationseinschätzung [3, 9]. Anders als bei den Amygdalae scheinen Läsionektomien (wo überhaupt möglich) sowohl die Anfälle, als auch die Persönlichkeitsstörungen und Verhaltensauffälligkeiten zu kontrollieren [8, 15]. Das posteriore Zingulum scheint nicht mit Aggression verknüpft zu sein, sondern Läsionen führen zu epileptischen Anfällen, die wie klassische Temporallappenanfälle aussehen [15, 16]. Bei den eher seltenen Schädigungen im vorderen, mesialen Dienzephalon (ventromediale Kerne des Hypothalamus, septale Kerne und zentromedianer Nucleus des Thalamus) entsteht ausgesprochene, kaum kontrollierbare Aggressivität, was auf einen starken aggressionshemmenden Einfluss dieser Strukturen, solange sie intakt sind, schließen lässt [3]. Als weitere entscheidende Strukturen sind Gebiete im Frontallappen zu nennen, so der orbitofrontale Cortex (Disinhibition), der dorsolaterale Cortex (Emotionen), der prä- und motorische Cortex (physische Umsetzung der Aggression) sowie das expressive Sprachzentrum, das verbale Aggressionen (Drohung, Einschüchterung, Erniedrigung) ermöglicht [3, 17

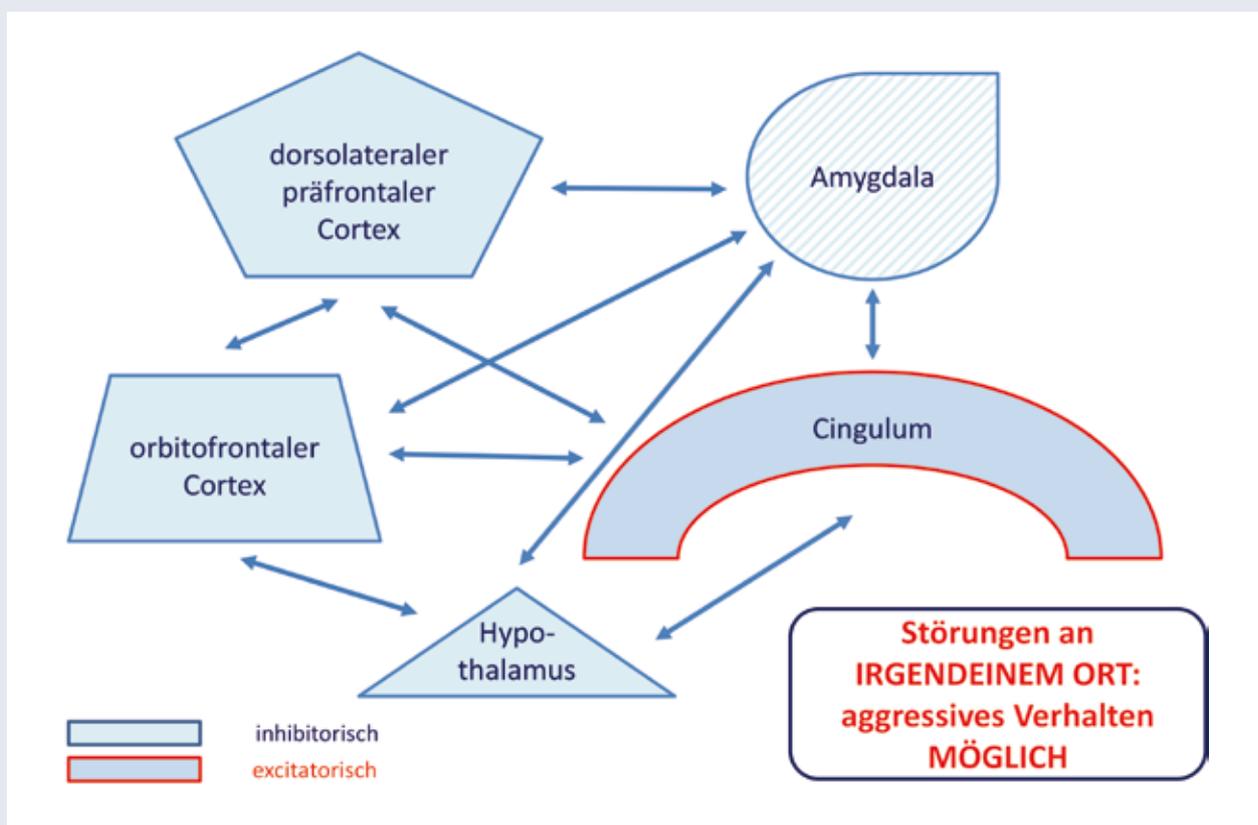


Abbildung 2. Neurobiologie der Aggression – vereinfachte Übersicht (modifiziert nach [4])

- 19]. Der orbitofrontale und präfrontale dorsolaterale Kortex stellen wohl die wichtigsten aggressionshemmenden Strukturen dar mit entsprechenden Folgen, wenn sie verletzt werden und so zu einem aggressiven, verletzenden und enthemmten (disinhibitiven) Verhalten führen [3, 17]. Dies kann auch gut bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer Demenz oder frontaler Lobärdegeneration beobachtet werden, wo auch PET-mässig ein Hypometabolismus vorliegt [20]. Interessanterweise ist aber iktale Aggression aufgrund eines frontalen Fokus bisher nur ganz selten gut dokumentiert [18, 19, 21, 22]. Ebenfalls zur Aggression beitragen kann das ventrale Striatum als Struktur der Basalganglien [6]. Das „Aggressions-Netzwerk“ ist in **Abbildung 2** schematisch dargestellt.

### Iktale Aggression

Kennzeichen iktaler Aggression sind:

- i) ein plötzlicher Beginn
- ii) keine vorausgehende soziale oder verbale Provokation
- iii) eine Dauer von 1 bis 3 Minuten
- iv) ihr abruptes Ende

Das aggressive bis gewalttätige Verhalten geschieht im Kontext eines eingeschränkten Bewusstseins, kann situationsbezogen sein, ist *ungerichtet*, umfasst keine kognitiv komplexen, voneinander abhängigen Mehrschritt-Handlungen, und es können keine absichtlichen, detaillierten, interaktiven Verhaltensweisen beobachtet werden. Üblicherweise tritt iktale Aggression während partiell-komplexer Anfälle auf, und die Semiologie bleibt über verschiedene Anfälle hinweg stereotyp. Die Anfälle können begleitet sein von Starren sowie motorischen und oralen Automatismen, aber auch von Furcht, wahnhaften Vorstellungen oder Halluzinationen. Das Verhalten kann in die postiktale Phase hinein verlängert sein [23, 24]. Sekundär generalisierte Anfälle können zwar die iktale Aggression auch auslösen, sie stoppt aber im Moment der sekundären Generalisation aufgrund des kompletten Bewusstseinsverlustes. Bei primär generalisierten Anfällen im Rahmen eines genetisch generalisierten Epilepsiesyndroms kann iktale Aggression nicht auftreten [23]. Von eigentlicher iktaler Aggression sind gewisse Anfallssemiologien mit aggressivem „Charakter“ zu unterscheiden, so beispielsweise Automatismen, die zu unbeabsichtigten, „destruktiven“ Handlungen führen wie Fallenlassen, Werfen, Zertrümmern von Gegenständen oder Greifen nach, Ziehen oder Klopfen an Menschen im Rahmen von repetitiven Myoklonien oder dystonen Automatismen [25]. Oftmals genügt eine rein erzählende Beobachtung oder ein einzelnes EEG nicht, sondern ist ein Langzeit-Video-EEG-Monitoring (LVEM), im Extremfall (zum Beispiel bei einem kapitalen Gerichtsverfahren) sogar mit intrakraniellen Ableitungselektroden zur

Diagnosestellung notwendig [23, 25]. Die meisten Berichte zu iktaler Aggression beruhen auf komplexen mediko-legalen Einzelfällen, bei denen sich der Angeklagte in Fällen ausserordentlicher Aggression/Gewalttätigkeit mit der (Schutz-)Behauptung verteidigte, die Tat während eines epileptischen Anfalls begangen zu haben. Solche Verfahren nahmen in den 60er bis 80er Jahren fast exponentiell zu, begleitet von einem gewaltigen Medienecho und einem grausam faszinierten Publikum [23, 25, 26]. Dies führte zur bisher einzigen umfassenden Studie zu dieser Problematik: Bei 5'400 schwer betroffenen Epilepsiepatienten, die in führenden Epilepsiezentren in den USA und Europa mittels LVEM abgeklärt wurden, konnte nur gerade bei 19 Patienten (0,35 %) ein iktal *aggressives* Verhalten und lediglich bei 13 Patienten (0,24 %) ein iktal *gewalttätiges* Verhalten nachgewiesen werden [27]. Nach der Veröffentlichung dieser Studie implodierten die Berichte über iktale Aggression und Treiman stellte die heute noch gültigen Kriterien für einen iktalen aggressiven/gewalttätigen Akt auf [28]:

1. die Diagnose einer Epilepsie muss zweifelsfrei gestellt werden können
2. das Auftreten von epileptischen Automatismen ist durch Patienten- und Fremd-Anamnese sowie LVEM nachgewiesen
3. die Aggression während der epileptischen Automatismen ist durch LVEM belegt
4. das beobachtete Verhalten ist beim bezeichneten Patienten charakteristisch für seine üblichen epileptischen Anfälle
5. die klinisch-epileptologische Beurteilung erfolgt durch einen darin explizit geschulten, erfahrenen Neurologen

### Peri-iktale Aggression

#### Postiktale Aggression

Postiktale ist viel häufiger als präiktale Aggression. Sie dauert länger als iktale Aggression und ist begleitet von sehr auffälligem Verhalten. Die Dauer der postiktalen Phase ist ausserordentlich variabel und generell am längsten bei sekundär generalisierenden Anfällen und am kürzesten bei den primär generalisierten Anfällen. Für das Ereignis besteht üblicherweise eine Amnesie. Die Patienten erscheinen verwirrt und sind oft kurzen, akuten, teils extremen, vor allem depressiv gefärbten Stimmungsschwankungen unterworfen. Sie können aber auch über psychotische Symptome, wie paranoide Verkennungen oder visuelle und/oder akustische Halluzinationen klagen. Sehr oft steht ein stark fluktuierender, deliranter Verwirrungszustand im Vordergrund. Bei (seltener!) ausgeprägter, fast ausschliesslich bei Männern auftretender Aggression/Gewalttätigkeit kann

eine Wiederholungstendenz beobachtet werden, und sie verläuft für einen spezifischen Patienten ausserordentlich stereotyp. Nach Anfalls-Klustern treten diese Episoden gehäuft auf [23, 25].

### Postiktale Delir

Der postiktal delirante Zustand stellt vermutlich die häufigste vorübergehende Wesensveränderung bei Epilepsiepatienten dar. Sie ist gekennzeichnet durch einen Verwirrheitszustand mit eingeschränkter Selbstwahrnehmung und vermindertem Bewusstsein. Im Oberflächen-EEG finden sich meist eine deutliche Verlangsamung, jedoch kaum epilepsietypische Potenziale. Meist tritt das Delir nach partiell-komplexen, ev. sekundär generalisierenden Anfällen auf. Gegenüber anderen Delirien ist die Dauer doch eher kurz (wenige Stunden), es sei denn, repetitive Anfälle interferieren mit der Erholungsphase. Allgemein kehrt das Bewusstsein graduell zurück. Treten im Delir psychotische oder andere psychiatrische Symptome auf, besteht eine Tendenz zur Entwicklung von ungerichtetem, aggressivem Verhalten, einer sog. „resistiven“ Gewalt: der Patient scheint sich gegen seine Umgebung wehren zu wollen. Dies dürfte aber eine ungenaue Interpretation sein, da es sich vermutlich eher um eine „defensive“ Gewalt zu handeln scheint: der von Halluzinationen geplagte Patient interpretiert Umgebungssituationen und -stimuli als bedrohlich und „verteidigt sich“ dagegen [23, 25].

### Postiktale Psychose

Eine postiktale Psychose tritt bei ca. 5 - 10 % der Epilepsiepatienten auf [29 - 31]. Sie kann sich einerseits direkt aus der postiktalen deliranten oder Verwirrungsphase heraus entwickeln [23, 25], oder aber sie erscheint nach einem „luziden“ Intervall von wenigen bis max. 72 Stunden [28]. Meist geht der Psychose ein Cluster von partiell-komplexen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder sogar ein Status epilepticus voraus [32]. Die Dauer beträgt zwischen einem halben Tag bis üblicherweise 7 - 10 Tagen, sie kann aber auch bis einige Wochen anhalten [29, 33]. Es besteht eine nicht unbeträchtliche Wiederholungstendenz, und der Übergang in eine chronische interiktale psychotische oder affektive Störung ist möglich [23, 25]. Bilaterale interiktale epilepsietypische Potenziale [32, 34], iktale Furcht, lange Dauer der Epilepsieerkrankung sowie grosse intrazerebrale Läsionen [35] stellen Risikofaktoren für das Auftreten einer postiktalen Psychose dar. Verkennungen, Halluzinationen, Denkstörungen sowie gelegentlich manische oder depressive Verstimmungen stellen die Hauptsymptome der postiktalen Psychose dar [30, 31, 34]. Wie bereits bei der postiktalen Aggression oben erwähnt, ist die Erkennung einer postiktalen Psychose sowie der damit verbundenen,

für den Patienten sehr oft bedrohlichen Symptome so wichtig, weil daraus in einem gewissen „defensiven“ Sinn aggressives Verhalten entstehen kann. Dabei ist die Gewalt während einer postiktalen Psychose in etwa 25 % *gerichtet*, während sie dies beim postiktalen Delir in nur ca. 1 % ist [23, 25]. Mord und Suizid sind im Rahmen einer postiktalen Psychose möglich [36]. Die Behandlung der postiktalen Psychose und der damit verbundenen möglichen Aggression besteht in der Gabe von die Krampfschwelle möglichst wenig senkenden Neuroleptika, vorsichtshalber oft ergänzt durch Benzodiazepine sowie eine möglichst gute Anfallskontrolle mit Antiepileptika, die ein geringes die Psychose förderndes Potenzial aufweisen. Die genauen Ursachen und Mechanismen für die postiktale Psychose bleiben noch unklar. Diskutiert werden prolongierte Anfälle mit psychotischen Symptomen und einer konsekutiven („sekundären“) Epileptogenese, die Erschöpfung kontrollierender Netzwerke im Sinne einer Todd'schen Parese, dopaminerge Hypersensitivität sowie fehlgeleitete GABAerge „Hyperinhibition“ (Inhibition der Inhibition) regulierender Netzwerke [23, 25, 37]. Die spannendsten Erkenntnisse mit möglicherweise weitreichenden Konsequenzen stammen aus Fallberichten, bei denen eine postiktale Psychose während einer prächirurgischen Tiefenablenkung auftrat und dabei praktisch kontinuierliche epilepsietypische Aktivität in tiefer gelegenen Hirnstrukturen (rechter Hippokampus und lateraler Temporallappen, anteriores Zingulum) abgeleitet werden konnte [38 - 41]. Somit stellt sich die Frage, ob die postiktale Psychose einer speziellen Form eines „limbischen“ Status epilepticus entspricht und daher vermutlich eher eine Status epilepticus-Therapie als die Gabe von Neuroleptika angezeigt ist. Rätselhaft bliebe dabei, wieso im Falle eines ursächlichen Status epilepticus die Psychosen in den meisten Fällen dennoch ohne spezifische Status epilepticus-Therapie in-ert einiger Tage quasi „spontan“ enden.

### Präiktale Aggression

Präiktale Aggression tritt weit seltener auf als postiktale. Wiederum sind fast ausnahmslos Männer davon betroffen. Die Symptome manifestieren sich wenige Stunden bis Minuten vor dem Anfall und umfassen gesteigerte Reizbarkeit, Stimmungslabilität und depressive Verstimmung. Die Symptome nehmen auf den Anfall hin an Heftigkeit zu, verschwinden aber nach dem Anfallsende rasch und stellen keinen Risikofaktor für allfällig auftretende postiktale Aggression dar. Oftmals können die Verhaltensveränderungen (mit verbaler und/oder physischer Aggression) gut von der Umgebung wahrgenommen werden und einen Hinweis auf einen aufkeimenden Anfall geben. Dabei handelt es sich tatsächlich um ein neues präiktales Phänomen oder aber um eine Zuspitzung interiktaler aberranter Verhaltensweisen. Die Ursache bleibt unklar; diskutiert

werden unter anderem hormonelle, diencephale Veränderungen, da bei gewissen Patienten Diuretika (!) helfen [23, 25].

## Interiktale Aggression

### Historischer Exkurs

Wie schon in der Einleitung erwähnt, waren Epilepsiepatienten von alters her vermutlich aufgrund der Stigmatisierung und der unbremsten Kraft tonisch-klonischer Anfälle mit dem Vorurteil behaftet, „aggressiv“ zu sein [42]. Dieser Konnotation wurde – absichtlicher- oder unbewussterweise – noch Vorschub geleistet durch Forschungsarbeiten in den 50er bis zu den 80er Jahren. Ausgangspunkt war die initiale Versuchsanlage, Aggression dort zu untersuchen, wo aggressive Menschen leben mussten: in Gefängnissen und Erziehungsanstalten. Dort klärte man die Häufigkeit von Epilepsie ab und kam in vielen Publikationen zum Schluss, dass Epilepsie bei aggressiven Menschen und vor allem auch Mördern deutlich gehäuft sei und Epileptiker öfter in diesen Einrichtungen eingewiesen wurden als Nicht-Epileptiker [43 - 58]. Zu beachten ist, dass bei diesen Untersuchungen die Insassen ein EEG erhielten, und wenn es „pathologisch“ (hier genügt eine fokale Verlangsamung, epilepsietypische Potenziale waren nicht gefordert) war, wurden ihre aggressiven Verhaltensweisen direkt als epileptische Anfälle gewertet oder aber als Ausdruck der „typischen“ epileptisch-aggressiven interiktalen Persönlichkeit, was letztlich eine Tautologie darstellt. Zudem bedeutet ein „pathologisches“ EEG noch lange nicht das Vorhandensein einer Epilepsie. Dieser Forschungszweig hatte zusätzlich den fatalen Effekt (ob bewusst oder unbewusst), eine implizite Verknüpfung zwischen Delinquenz und Epilepsie herzustellen und ein weiteres Vorurteil über Epileptiker zu zementieren. Zum Glück erwuchs diesen weitgehend haltlosen Theorien ernsthafter Widerstand, und zum Beispiel konnte bei 53 bzw. 70 Mördern kein einziger Epileptiker entdeckt, bzw. epilepsietypisches EEG abgeleitet werden [59, 60]. Zu Recht wiesen Autoren später immer wieder darauf hin, dass Insassen in Gefängnissen und Erziehungsanstalten gehäuft eine Lebensgeschichte mit Gewalt hinter sich und damit auch häufiger Schädel-Hirn-Traumata erlitten hatten, ihre Gewaltbereitschaft in der vor CT-/MRI-Aera von unentdeckten Tumoren, ungenügend oder nicht behandelten ZNS-Infektionen oder Medikationen [61] herührte, und somit vermehrt Ursachen für eine symptomatische Epilepsie vorlagen [62 - 66]. Glücklicherweise konnten diese Zusammenhänge bereits 1984 in einem wegweisenden Review aufgezeigt und die methodischen immensen Anforderungen an Studien, die einen Zusammenhang zwischen Epilepsie und Aggression untersuchen, betont werden [67]. Erst kürzlich konnte in

einer solchen, sorgfältig durchgeführten Studie und einem systematischen Review – hoffentlich endgültig – das Vorurteil, Epileptiker seien aggressiver als andere Menschen, entkräftet werden [68, 69]. Morde im Umfeld eines epileptischen Anfalls werden meist in der postiktalen und nicht der iktalen Phase begangen und sind sehr selten [36]. Alle anderen historischen Berichte krankten daran, dass aus einer später (teils mehrere Jahre!) im Gefängnis diagnostizierten Epilepsie gefolgert wurde, der Täter könnte das Verbrechen während eines Anfalls verübt haben (beispielsweise [58]), was gewagt ist. Umgekehrt beweist eine gut bewiesene Epilepsie noch nicht, dass eine Straftat sicher im Rahmen eines epileptischen Anfalls begangen wurde [70]. Lediglich die – wenn möglich gut bezeugte – Semiologie, unmittelbare EEG-Ableitung und ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen Geschehen und epileptischem Anfall und allenfalls Reproduzierbarkeit/Stereotypie der Ereignisse legen eine (post)iktuale Ursache nahe, wie dies auch in den Treiman-Kriterien (siehe oben [28]) festgehalten ist.

Nichtsdestotrotz geistert in der Laienpresse immer noch gelegentlich die Nachricht herum, bei einem Mord hätte der Täter während eines epileptischen Anfalls das Verbrechen begangen, erinnere sich wegen des Anfalls nicht ans Geschehen, sei krank – in Amerika sogar „geisteskrank“, „irr“ („insane“) – und deshalb schuldunfähig, was häufig aber zur Verwahrung in psychiatrischen Anstalten anstatt zu einer „lege artis“-Behandlung der Krankheit Epilepsie führte [71]. Diese Vermutung ist für das Publikum in doppelter Hinsicht attraktiv-schaurig: Einerseits gibt es offenbar „mörderische“ Anfälle, und scharfsinnig gefolgert kann rein theoretisch jeder Epilepsie-Patient zum Mörder werden. Deshalb ist Vorsicht beim Umgang mit Epileptikern geboten – (was leider zur weiteren Stigmatisierung und sozialen Ausgrenzung der Epilepsiepatienten führt). Andererseits besteht die faszinierende Möglichkeit, bei einer schweren Straftat wie Mord vorzugeben, einen epileptischen Anfall erlitten zu haben, und damit auf krankheitsbedingte Schuldunfähigkeit zu plädieren [25, 26, 72]. Dass dies nicht nur „trockene“ Theorie ist, zeigte besonders spektakulär der Prozess von Jack Ruby, der am 24.11.1963 Lee Harvey Oswald erschoss, der seinerseits zwei Tage zuvor das tödliche Attentat auf Präsident J. F. Kennedy verübt hatte. Die Verteidigung wählte – aufgrund des ausgesprochen impulsiven und wechselhaften Charakters und der Persönlichkeit von Jack Ruby – die Strategie, dass er an einer Epilepsie leide und das Attentat im Rahmen eines Anfalls verübt hätte. Im EEG fanden sich Veränderungen, die das Ehepaar Gibbs 1952 erstmals beschrieben hatte, und die heutzutage als „rhythmic mid-temporal discharges (of drowsiness) (RMTD)“ bezeichnet werden, zuvor aber vor allem als „psychomotor variant“ bekannt waren. Ihr Erstbeschreiber Frederic Gibbs wurde denn auch vorgeladen und bestätigte dort: „Jack Ruby has a particular, very rare, form of epilepsy. The pattern occurs only in

one-half percent of epileptics. It was a distinctive and unusual epileptic pattern." Später bekräftigte er dem zweifelnden Staatsanwalt W. Alexander, „*I say it is a disease that is diagnosable from a brain-wave reading.*“ Die Jury und der Richter glaubten dies nicht (!) und der Prozess zog sich über weitere zwei Jahre hin und sollte schliesslich nochmals aufgenommen werden. Doch während des Wartens darauf verstarb Jack Ruby an einer akuten Blutung seines Magenkarzinoms am 3.1.1967 [73].

Danach brach die Anzahl der Kapitalprozesse mit einer „epileptischen“ Verteidigungsstrategie deutlich ein. Heutzutage gelten RMTD prinzipiell als nicht-epileptisches „pattern of unknown significance“, welches zwar etwas häufiger bei Epilepsiepatienten beobachtet wird, jedoch in sich selbst nicht epileptisch oder epilepsietypisch ist [74].

## Fallbeispiele

Der Leser mag erahnen, dass sich tatsächlich Umstände ergeben können, die eine epileptisch bedingte Aggression oder sogar Straftat möglich machen, und dass die Gerichte keine einfache Aufgabe bei der juristisch korrekten Aufarbeitung und Urteilsfindung erwartet. Um dies noch etwas bildhafter vorzustellen, werden nachfolgend fünf reale Gerichtsfälle mit den entsprechenden Urteilen präsentiert. Sie verdanke ich dem hervorragenden Review-Artikel von Marsh und Krauss [23]:

### Fall 1

Ein 22-jähriger Mann entwickelte eine pharmakoresistente Epilepsie mit partiell-komplexen und sekundär generalisierenden Anfällen nach einer Enzephalitis im Alter von 11 Jahren. Das aggressive Verhalten bestand darin, dass er ca. dreimal pro Woche Episoden von ausgesprochener Wut erlitt. Diese begannen jeweils mit einem unangenehmen Gefühl, gefolgt von lautem Brüllen, Wut und Agitation. Er rannte wild herum und schlug oder stiess jeden, der sich in seinem Weg befand, zu Boden oder warf ihn durch den Raum. Während einer solchen Episode stach er seine Mutter mit einem Brieföffner nieder, schlug seine Faust durch Panzerglas, brach ein Stück ab und bedrohte die Umstehenden. Nach der Einweisung in eine forensische psychiatrische Klinik fügte er einem Pfleger einen Schädelbruch während einer solchen Attacke zu; danach drohte er, einen weiteren Stuhl über dem Kopf eines anderen Pateinten zu zertrümmern. Deshalb wurde er darauf gerichtlich zur Strafverfolgung überstellt. Das Gericht stand vor der Frage zu bestimmen, ob der Patient für sein Verhalten bestraft werden kann/muss.

### Fall 2

Ein 29-jähriger Mann mit einer 11-jährigen Epilepsie-Anamnese erlitt partiell-komplexe Anfälle, die gekennzeichnet waren durch Verwirrung und repetitive, aber unübliche Handlungen, wie das Öffnen und Schliessen von Türen. Die Phase der aussergewöhnlichen Aggressivität ereignete sich zu einem Zeitpunkt, als der Patient, der zu einem Bewerbungsgespräch in einem Einkaufszentrum aufgeboten war, bemerkte, dass der Interviewer gar nicht anwesend war. Er selbst berichtete, dass er darauf mehrere partiell-einfache epileptische Anfälle mit „psychischen“ Symptomen erlitten hätte, dabei aber absolut wach geblieben wäre. Eine Raumpflegerin beobachtete, wie er in einem Laden wild gestikulierend und sich sehr seltsam verhaltend herumlief. Als sie ihn zur Rede stellte, wollte er sich in einen Abstellraum begeben. Als sie ihn daran hinderte, liess er die Hosen herunter und zeigte ihr sein Geschlecht. Er wurde unter Anklage wegen „ungebührlichen Verhaltens in der Öffentlichkeit“ gestellt. Er selbst erinnerte sich nur daran, dass er im Einkaufszentrum gestanden habe, für die Zeit danach wies er eine Gedächtnislücke auf. Ein Sicherheitsmann gab zu Protokoll, dass sich in seiner Mappe Handschellen und ein Messer befunden hätten.

### Fall 3

Ein 28-jähriger Mann mit einem genetisch generalisierten Epilepsiesyndrom seit dem Alter von 18 Jahren litt unter täglichen Absenzen und wöchentlichen tonisch-klonischen Anfällen. Die aggressive Episode ereignete sich in einem Gerichtsgebäude, als der Patient eine Treppe hinunter lief und unvermittelt eine Passantin über das Geländer aus dem Stock in den Hof warf. Er war unfähig, sein Verhalten zu erklären oder sich zu erinnern, was er getan hatte. Die neuropsychologische Testung ergab einen tief normalen IQ mit zusätzlich Hinweisen auf eine frontale Dysfunktion aufgrund grosser Schwierigkeiten beim Wisconsin-Card-Sorting-Task. Im Langzeit-Video-EEG-Monitoring waren mehrere kurze myoklonische Anfälle mit (primär) generalisierten Spikes ersichtlich.

### Fall 4

Eine 29-jährige Frau mit der Anamnese eines genetisch generalisierten Epilepsiesyndroms mit tonisch-klonischen Anfällen war anfallsfrei für zwei Jahre. Sie litt an einer Depression nach einem Spontanabort, gebar dann aber doch ein Jahr später ein gesundes Kind. Einige Wochen nach der Geburt, als sie das Kleine in der Badewanne wusch, fand sie sich plötzlich verwirrt und mit Schürfungen am Boden wieder. Sie erlitt einen Schock und war ausser sich, als sie realisieren

musste, dass ihr Kind in der Badewanne ertrunken war. Es wurde Anklage wegen Kindstötung erhoben.

### Fall 5

Bei einer 19-jährigen Frau mit partiell-komplexen Anfällen war immer wieder beschrieben worden, dass sie während der Anfälle ausserordentlich verwirrende Handlungen vornahm, wie beispielsweise den Versuch, Spiegeleier auf der blossen Küchenkombination zu braten. Einen Monat nach der Geburt des ersten Kindes berichtete die Familie, dass sie die Patientin völlig verwirrt zuhause antrafen ohne das Kind. Noch während ein Polizist sie zu befragen versuchte, entdeckte ein Verwandter das Kind in der Mikrowelle. Es war tot und übersät mit multiplen Brandwunden. Die Mutter beteuerte, sie hätte versucht, die Schoppenflasche mit Milch in der Mikrowelle zu erwärmen, als vermutlich ein Anfall aufgetreten sei und sie in der Verwirrung des Anfalls das Kind mit der Flasche verwechselt habe. Sie verneinte, sich an irgendetwas Konkretes erinnern zu können. Es wurde Anklage wegen Kindstötung erhoben.

## Auflösungen

### Fall 1

Dieser Patient ist eines der extrem seltenen Beispiele einer Assoziation von iktaler und postiktaler ausgeprägter Wut und aggressiven Verhaltens. Unter Verwendung von Tiefenelektroden und Langzeit-Video-EEG-Monitoring konnte dokumentiert werden, dass die Wutattacken iktale und postiktale Verhaltensmuster waren. Charakteristischerweise waren die anfallsbezogenen Verhaltensweisen sehr repetitiv und kaum gerichtet, wie einen Gang herunterstürmen und alles niederzuschlagen, was und wo sich etwas ihm in den Weg stellte. Er zeigte auch Verfolgungswahn und noch komplexere aggressive Verhaltensweisen während der Phasen des postiktalen Delirs. Aus der Vorgeschichte des Patienten ist erwähnenswert, dass er eine Enzephalitis erlitten hatte und seither als Folge davon kognitive Einschränkungen und eine minimale Stresstoleranz aufwies. Beim Patienten wurde eine bilaterale Amydalektomie durchgeführt, jedoch die wütenden, rasenden Attacken persistierten. Diese verminderten sich erst nach einer zusätzlichen bilateralen stereotaktischen Zingulotomie.

### Fall 2

Dieser Patient hatte stereotype Episoden von wildem Umhergehen, gut dokumentiert im Langzeit-Video-EEG-Monitoring. Das auffällige sozial unverträgliche Verhalten ereignete sich jeweils in der Phase des postiktalen Delirs. Es ist möglich, dass die individuelle Persönlichkeit und emotionale Faktoren eine Rolle bei den auffälligen Verhaltensweisen während der postiktalen Phase spielten. Der Patient hätte auf Anraten seines Pflichtverteidigers beinahe einem Deal zugestimmt, für „nur“ drei Monate ins Gefängnis gehen zu müssen. Vor Gericht stellten Richter und Staatsanwalt das Verfahren ein.

### Fall 3

Während des Langzeit-Video-EEG-Monitorings fanden sich bei diesem Patienten in den iktalen und postiktalen Verwirrungszuständen keine Ähnlichkeiten zu den von den Zeugen beobachteten aggressiven Verhaltensweisen. Die psychiatrische Abklärung stellte fest, dass der Patient an einer Persönlichkeitsstörung litt, jedoch fähig war, die Art und die Konsequenzen seiner Gewaltakte abzuschätzen. Weitere Untersuchungen ergaben einen IQ im unteren Normbereich mit Hinweisen auf eine frontale dysexekutive Störung. Als Folge wies der Patient eine schlechte Planungsfähigkeit und Stresstoleranz auf, welche immer wieder zu zwischenmenschlichen Konflikten führten. Immer wieder trat auch eine Enthemmung mit gelegentlichen Episoden reaktiven explosiven Verhaltens auf, wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Frontalhirnstörung. Diese Verhaltensweisen traten mehrheitlich bei Phasen von Stress und bei Konflikten auf. Der Patient wurde zu sechs Monaten Haft verurteilt und nur wenig später erneut wegen einer Messerstichattacke inhaftiert.

### Fall 4

PatientInnen sind nicht fähig, normal auf die Umwelt zu reagieren während eines partiell-komplexen oder eines generalisierten Anfalls. Einige Epilepsiepatienten wurden in den USA sogar schon inhaftiert, weil sie während eines Anfalls nicht auf Fragen oder Aufforderungen von Polizisten reagierten. Diese Patientin war tragischerweise während einer ihrer seltenen Anfälle leider nicht fähig, ihr eigenes, in der Badewanne ertrinkendes Kleinkind zu retten. Nach einer initialen Untersuchung wegen Kindstötung wurde der Fall nicht zur Anklage gebracht. Dieser Fallbericht unterstreicht, dass Mütter mit Epilepsie Ihre Babies nie alleine, sondern immer zu zweit in der Badewanne baden und auf dem Wickeltisch wickeln sollten. Alleine ist nur Duschen sowie Wickeln auf dem Boden erlaubt.

## Fall 5

Es ist sehr unwahrscheinlich, dass dieses schreckliche Geschehen durch einen epileptischen Anfall verursacht war, da es sehr komplexe und gerichtete Handlungen umfasste, ganz im Gegensatz zu Fall 4. Epileptische Anfälle umfassen in der Regel keine hochkomplexen und zielgerichteten Handlungsweisen. Spezifisch in diesem Fall würde dies bedeuten, dass die junge Mutter das Kleinkind durch den Raum getragen, es in die Mikrowelle gesteckt und diese dann entsprechend programmiert haben müsste. Solche vielschichtigen komplexen Verhaltensweisen können noch am ehesten in der postiktalen Phase auftreten. Dennoch ist es wichtig abzuklären, ob auch noch andere Ursachen für das gezeigte Verhalten vorhanden sein könnten. Im aktuellen Fall könnten eine postpartale Depression oder Psychose oder eine Extremreaktion auf ein ungewolltes Kind vorliegen. Die Patientin wurde wegen Mordes angeklagt. Der Staatsanwalt hielt fest: „Es ist am Gericht zu entscheiden, welche Art von Straftat begangen wurde, und ob sie unter einer wie auch immer gearteten Form von Behinderung verübt wurde“.

## Interiktale Aggression – die Fakten

Es ist natürlich unbestritten, dass gewisse Epilepsiepatienten – wie bei fast jeder anderen neurologischen Erkrankung – ein aggressives Verhalten an den Tag legen können. Die interiktale Aggression ist gerichtet und tritt innerhalb eines sozialen Kontextes und im Umfeld von anderen Menschen auf. Die Aggression ist demnach *situationsbezogen, absichtsvoll, höchstgradig koordiniert und NICHT stereotyp*. Interiktale Aggression hält viel länger an als iktale oder postiktale Aggression. Das Bewusstsein kann dabei vermindert sein bis hin zum Vorliegen einer kompletten Amnesie im Sinne eines

Ausnahmestandes. In den meisten Untersuchungen litten über die Hälfte der Patienten mit interiktaler Aggression zusätzlich an einer Schizophrenie. Differenzialdiagnostisch muss dieser Zustand vom „explosive dyscontrol disorder“ gem. DSM-V abgegrenzt werden.

Interiktale Aggression ist *multifaktoriell* bedingt und beruht zum grössten Teil auf Faktoren, die auch bei anderen neurologischen Leiden vorkommen. Dazu gehören die Lokalisation der Dysfunktion oder Läsion, Persönlichkeitszüge, Intelligenzminderung und eingeschränkte Frustrationstoleranz sowie die Lebensgeschichte und das soziale Umfeld des Patienten. Epilepsiespezifisch sind eigentlich nur die beiden Faktoren Wahl des Antiepileptikums und die Anfallskontrolle. Gewisse Antiepileptika können aggressive Züge auslösen oder verstärken, und eine ungenügende Anfallskontrolle erhöht die Wahrscheinlichkeit von vor allem postiktaler Aggressivität. Die interiktale Aggression ist dementsprechend auch weitgehend unabhängig vom Auftreten spezifischer EEG-Veränderungen [23, 25].

Die Stellung der Antiepileptika bezüglich Aggression und Epilepsie ist ambivalent: Einerseits gehören gewisse Antiepileptika zu den besten aggressionsvermindernden Medikamenten, andererseits können gewisse andere Antiepileptika Aggressivität hervorrufen. Davon unabhängig können Antiepileptika durch eine verbesserte oder gar vollständige Anfallskontrolle zu einer Verhinderung des Auftretens von interiktaler Aggression führen [3, 75, 76].

Phenytoin und Phenobarbital können vor allem bei Kindern ein aggressiveres Verhalten hervorrufen. Paradoxe Reaktionen von mehrheitlich älteren, gelegentlich aber auch jüngeren Patienten und sogar Kindern nach der Einnahme von Benzodiazepinen können auch aggressives Benehmen beinhalten. Lamotrigin kann vor allem bei Adoleszenten Reizbarkeit und Aggressionen hervorrufen, aber auch Demente und Menschen mit Intelligenzminderung oder Mehrfachbehinderung kön-

**Tabelle 1:** Medikamentöse Therapie der Aggression

### Neuroleptika

### Lithium

### Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

### Propranolol

**Antiepileptika:** Valproat

Carbamazepin

Topiramat (kann Gewichtszunahme durch Neuroleptika reduzieren)

Gabapentin

Lamotrigin

nen davon betroffen sein [77 - 79]. Umgekehrt wurde auch beobachtet, dass Lamotrigin Aggressivität bei Patienten mit Temporallappenepilepsie vermindern kann [80]. Recht bald wurde berichtet, dass Levetiracetam bei Epilepsiepatienten jeden Alters und mit oder ohne weitere Begleiterkrankungen Aggression hervorrufen kann [81, 82], welche jedoch häufig kaum vom Patienten selber, sondern vor allem von der Umgebung beobachtet wird. Diese Beobachtungen wurden in der Folge bestätigt [83 - 87]. Auch wenn der genaue Mechanismus nicht bekannt ist, so stellte immerhin eine hochinteressante Arbeit eine Empfindlichkeit auf psychiatrische Levetiracetam-assoziierte Nebenwirkungen bei Vorliegen von bestimmten „single-nucleotide“-Polymorphismen im Dopamin-Stoffwechsel fest [88], was nicht nur intuitiv einleuchtend ist, sondern auch einen möglichen Weg zur weiteren Abklärung des Mechanismus darstellt, und auch Möglichkeiten hinsichtlich personalisierter Medizin mit individueller Nebenwirkungs-Vorhersage eröffnet. Aggression kann auch unter Behandlung mit Topiramamat auftreten [89, 90], wobei dieser Effekt eher spät beschrieben wurde, und zuvor die Substanz gerade bei Borderline-Patienten beider Geschlechts in mehreren Studien als aggressionsvermindernd beschrieben worden war (reviewed in [91]). Beim neuesten auf den Markt gekommenen Antiepileptikum, Perampanel, einem nicht-kompetitiven AMPA-Antagonisten, zeigen prospektive Beobachtungen, aber auch die Auswertungen der Zulassungsstudien, dass Aggression eine nicht unerwartete (wegen der glutamatergen Hemmung) Nebenwirkung dieser Medikation sein kann [92 - 95]. Gabapentin kann vor allem bei Kindern gelegentlich Aggression auslösen [96 -98]. Beim Einsatz von Zonisamid ist nur ganz selten ein Auftreten von Aggression zu beobachten; dasselbe gilt für die aktuell nur mehr selten oder in Nischenindikationen eingesetzten Substanzen Tiagabin und Vigabatrin. Zu den sicher nicht aggressionsauslösenden Antiepileptika gehören die Valproinsäure, das Carbamazepin und seine Derivate. Keine klaren Erkenntnisse bestehen bei den übrigen, teils eher neueren Antiepileptika Pregabalin, Lacosamid und Retigabin [75, 76].

## Behandlung Epilepsie-assoziiertes Aggression

### Allgemeines

Falls Aggression mit einer Grunderkrankung symptomatisch einhergeht, ist die Behandlung dieses Grundleidens (beispielsweise Enzephalitis, Hirntumor, etc.) essenziell. Eine begleitende Psychotherapie kann hilfreich sein. Die medikamentösen Therapiemöglichkeiten sind in **Tabelle 1** aufgeführt und in mehreren ausgezeichneten Reviews zusammengefasst [3, 75, 76, 99, 100]. Der Einsatz von Neuroleptika muss vor allem gerade bei älteren, dementen oder mehrfachbehinder-

ten Patienten aufgrund der ernsthaften neurologischen und kardiovaskulären Nebenwirkungen sorgfältig abgewogen werden. Während das eher nebenwirkungsärmere Quetiapin nur in hohen Dosen aggressionsvermindernd wirkt, ist bei ausgeprägter Aggression der Einsatz von potenten und motorisch bremsenden Neuroleptika wie Risperidon, Olanzapin und ev. sogar Clozapin notwendig [101]. Lithium kann neben seiner stark stimmungsstabilisierenden Wirkung auch einen deutlich aggressionsreduzierenden Effekt aufweisen. Nur bei leichter und mässiger Aggressivität können auch selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer verabreicht werden. Aufgrund der nicht-kardioselektiven Blockade beta-adrenerger Rezeptoren und der damit verbundenen Reduktion des Sympathikotonus kann Propranolol ergänzend zu den oben genannten Substanzen eingesetzt werden [102 - 104]. Auch bei allgemeiner Aggression gehören Antiepileptika zum therapeutischen Armamentarium. Besonders Carbamazepin und Valproinsäure haben einen hohen Stellenwert in der ergänzenden Behandlung aggressiver Zustände; mit etwas mehr Vorsicht sind Topiramamat, Gabapentin und Lamotrigin einzusetzen, da bei diesen Substanzen in einigen Fällen auch eine Zunahme der Aggressivität beschrieben ist oder auch eine solche sogar ausgelöst werden kann [105, 106]. Die ab 1935 (Edgar Moniz) bis in die sechziger Jahre weit verbreitete „Psychochirurgie“ mit den verstümmelnden Eingriffen am Frontalhirn („Lobotomie“) bzw. tieferen Hirnstrukturen wie Zingulum und Amygdalae [107, 108] sind nach Einführung der zentralnervös wirksamen Medikamentenklassen glücklicherweise obsolet [109]. Von diesen mutilierenden Eingriffen klar abgegrenzt werden müssen epilepsiechirurgische Eingriffe, gerade am Temporallappen, die durch eine Heilung von den Anfällen bei den Patienten auch häufig zuvor präsenzte post-/interiktale Verhaltensauffälligkeiten zum Verschwinden bringen [110].

### Behandlung von Aggression bei Patienten mit Epilepsie

Der optimalen Einstellung der Epilepsie kommt höchste Bedeutung zu, denn Aggression tritt bei anfallsfreien Patienten viel seltener auf und dann oft auch nur im Rahmen einer sonstigen psychiatrischen Erkrankung, vor allem bei Persönlichkeitsstörungen. Bei der Behandlung sollen nebenwirkungsarme, nicht pro-convulsive Neuroleptika eingesetzt werden wie Risperidon (und eventuell Lurasidon), Quetiapin und Aripiprazol. Vorsicht ist geboten bei Haloperidol wegen der ausgeprägten extrapyramidalen Nebenwirkungen. Relativ kontraindiziert wegen der Senkung der Anfallsschwelle sind Olanzapin und vor allem Clozapin [3, 75, 76, 99, 100, 111 - 113]. Bei ausgeprägten Erregungszuständen kann der kurzfristige Einsatz von Benzodiazepinen vital sein; jedoch können damit auch paradoxe Reaktio-

nen ausgelöst werden. Lassen sich mit den genannten Substanzen die Aggressionen nicht zufriedenstellend behandeln, kann eine Augmentation mit einem oder mehreren Antiepileptika (vor allem Valproat oder Carbamazepin/Oxcarbazepin) angezeigt sein. Bei der Anwendung von Lithium, das bei höheren Spiegeln zunehmend krampfschwellensenkend wirkt und andere neurologische Nebenwirkungen hervorruft, oder von stärker anfallsschwellensenkenden Neuroleptika, wie Olanzapin oder Clozapin, muss der klinische Nutzen streng gegen potenzielle Risiken abgewogen werden.

## Referenzen

1. Fenwick P. The nature and management of aggression in epilepsy. *J Neuropsychiatry* 1989; 1: 418-425
2. Seo JG, Kim JM, Park SP. Perceived stigma is a critical factor for interictal aggression in people with epilepsy. *Seizure* 2015; 26: 26-31
3. Lane SD, Kjome KL, Moeller FG. Neuropsychiatry of aggression. *Neurol Clin* 2011; 29: 49-64
4. Bronsard G, Bartolomei F. Rhythms, rhythmicity, and aggression. *J Physiol (Paris)* 2013; 107: 327-334
5. Eichelman B. The limbic system and aggression in humans. *Neurosci Biobehav Rev* 1983; 7: 391-394
6. Trimble MR, van Elst LT. On some clinical implications of the ventral striatum and the extended amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 877: 638-644
7. Matthias S, Rüscher N, Weber M et al. Small amygdala – high aggression? The role of the amygdala in modulating aggression in healthy subjects. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13: 75-81
8. Alkawadri R, Mickey BE, Madden CJ, Van Ness PC. Cingulate gyrus epilepsy. Clinical and behavioral aspects, with surgical outcomes. *Arch Neurol* 2011; 68: 381-385
9. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of the anterior cingulate to behavior. *Brain* 1995; 118: 279-306
10. Rodin EA. Psychomotor epilepsy and aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 28: 210-213
11. Klingman D, Goldberg DA. Temporal lobe epilepsy and aggression. *J Nerv Ment Dis* 1975; 160: 324-341
12. Devinsky O, Bear D. Varieties of aggressive behavior in temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 651-656
13. Herzberg JL, Fenwick PBC. The aetiology of aggression in temporal-lobe epilepsy. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 50-55
14. Van Elst LT, Woermann FG, Lemieux L et al. Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy. A quantitative MRI study of the amygdala. *Brain* 2000; 123: 234-243
15. Alkawadri R, So NK, Van Ness PC, Alexopoulos AV. Cingulate epilepsy: report of three electroclinical subtypes with surgical outcomes. *JAMA Neurol* 2013; 70: 995-1002
16. Enatsu R, Bulacio J, Nair DR et al. Posterior cingulate epilepsy: clinical and neurophysiological analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 44-50
17. Woermann FG, van Elst LT, Koeppe MJ et al. Reduction of frontal neocortical grey matter associated with affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: an objective voxel by voxel analysis of automatically segmented MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 162-169
18. Sumer MM, Atik L, Unal A et al. Frontal lobe epilepsy presented as ictal aggression. *Neurol Sci* 2007; 28: 48-51
19. Shih JJ, Mazwi TL, Falcao G, Van Gerpen J. Directed aggressive behavior in frontal lobe epilepsy: a video-EEG and ictal SPECT case study. *Neurology* 2009; 73: 1804-1806
20. Kumar A, Schapiro MB, Haxby JV et al. Cerebral metabolic and cognitive studies in dementia with frontal lobe behavioral features. *J Psychiatr Res* 1990; 24: 97-109
21. Gedye A. Episodic rage and aggression attributed to frontal lobe seizures. *J Ment Defic Res* 1989; 33: 369-379
22. Fornazzari L, Farcnik K, Smith I et al. Violent visual hallucinations and aggression in frontal lobe dysfunction: clinical manifestations of deep orbitofrontal foci. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992; 4: 42-44
23. Marsh P, Krauss GL. Aggression and violence in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2000; 1: 160-168
24. Tassinari CA, Tassi L, Calandra-Buonaura G et al. Biting behavior, aggression, and seizures. *Epilepsia* 2005; 46: 654-663
25. Treiman DM. Violence and the epilepsy defense. *Neurol Clin* 1999; 17: 245-255
26. Treiman DM. Epilepsy and violence: medical and legal issues. *Epilepsia* 1986; 27(Suppl 2): S77-S104
27. Delgado-Escueta AV, Mattson RH, King L et al. Special report: the nature of aggression during epileptic seizures. *New Engl J Med* 1981; 305: 711-716
28. Treiman DM. Psychobiology of ictal aggression. *Adv Neurol* 1991; 55: 341-356
29. Kanner AM, Stagno S, Kotagal P, Morris HH. Postictal psychiatric events during prolonged video-electroencephalographic monitoring studies. *Arch Neurol* 1996; 53: 258-263
30. Kanemoto K, Takeuchi J, Kawasaki J, Kawai I. Characteristics of temporal lobe epilepsy with mesial temporal sclerosis with special reference to psychotic episodes. *Neurology* 1996; 47: 1199-1203
31. Kanemoto K, Kawasaki J, Kawai I. Postictal psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses. *Epilepsia* 1996; 37: 551-556
32. Devinsky O, Abramson H, Alper K et al. Postictal psychosis: a case control series of 20 patients and 150 controls. *Epilepsy Res* 1995; 20: 247-253
33. Adachi N, Ito M, Kanemoto K et al. Duration of postictal psychotic episodes. *Epilepsia* 2007; 48: 1531-1537
34. Logsdail SJ, Toone BK. Post-ictal psychoses. A clinical and phenomenological description. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 248-252
35. Adachi N, Matsuura M, Hara T et al. Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities? *Epilepsia* 2002; 43: 1574-1582
36. Eisenschenk S, Krop H, Devinsky O. Homicide during postictal psychosis. *Epilepsy Behav Case Rep* 2014; 2: 118-120
37. Sakakibara E, Nishida T, Suishita K et al. Acute psychosis during the postictal period in a patient with idiopathic generalized epilepsy: postictal psychosis or aggravation of schizophrenia? A case report and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 373-376
38. Kanemoto K. Periictal Capgras syndrome after clustered ictal fear: depth-electroencephalography study. *Epilepsia* 1997; 38: 847-850
39. Seeck M, Alberque C, Spinelli L et al. Left temporal rhythmic electrical activity: a correlate for psychosis? A case report. *J Neural Transm* 1999; 106: 787-794
40. Takeda Y, Inoue Y, Tottori T, Mihara T. Acute psychosis during intracranial EEG monitoring: close relationship between psychotic symptoms and discharges in amygdala. *Epilepsia* 2001; 42: 719-724

41. Kuba R, Brázdil M, Rektor I. Postictal psychosis and its electrophysiological correlates in invasive EEG: a case report study and literature review. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 426-430
42. Granieri E, Fazio P. The Lombrosian prejudice in medicine. The case of epilepsy. *Epileptic psychosis. Epilepsy and aggressiveness. Neurol Sci* 2012; 33: 173-192
43. Stafford-Clark D, Taylor FH. Clinical and electro-encephalographic studies of prisoners charged with murder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1949; 12: 325-330
44. Hill D, Pond DA. Reflections on 100 capital cases submitted to electroencephalography. *J Ment Sci* 1952; 98: 23-43
45. Mundy-Castle AC. The electroencephalogram in relation to temperament. *Acta Psychol* 1955; 11: 397-411
46. Walker AE. Murder or epilepsy. *J Nerv Ment Dis* 1961; 133: 430-437
47. Winkler GE, Kove SS. The implications of electroencephalographic abnormalities in homicide cases. *J Neuropsychiatr* 1962; 3: 322-330
48. Podolsky E. The epileptic murderer. *Med Leg J* 1962; 30: 176-179
49. Livingston S. Epilepsy and murder. *JAMA* 1964; 172: 164
50. Fenton GW, Udwin EL. Homicide, temporal lobe epilepsy and depression: a case report. *Br J Psychiatry* 1965; 111: 304-306
51. Knox SJ. Epileptic automatism and violence. *Med Sci Law* 1968; 8: 96-104
52. Sayed ZA, Lewis SA, Brittain RP. An electroencephalographic and psychiatric study of thirty-two insane murderers. *Br J Psychiatry* 1969; 115: 1115-1124
53. Gunn J, Bonn J. Criminality and violence in epileptic patients. *Br J Psychiatry* 1971; 118: 337-343
54. Gunn J, Fenton G. Epilepsy, automatism, and crime. *Lancet* 1971; 297: 1173-1176
55. Brewer C. Homicide during a psychomotor seizure. *Med J Austr* 1971; 58: 857-859
56. Arieff AJ. Epilepsy: relation to aggression, violence, rage and criminality. *Med Trial Tech Q* 1974; 21: 15-26
57. Lewis JA. Violence and epilepsy. *JAMA* 1975; 232: 1165-1167
58. Gunn J. Epileptic homicide: a case report. *Br J Psychiatry* 1978; 132: 510-513
59. Asuni T. Homicide in Nigeria. *Br J Psychiatry* 1969; 115: 1105-1113
60. Cuthbert TM. A portfolio of murders. *Br J Psychiatry* 1970; 116: 1-10
61. Milne B. Epileptic homicide: drug-induced (letter). *Br J Psychiatry* 1979; 134: 547-548
62. Walshe-Brennan KS. An analysis of homicide by young persons in England and Wales. *Acta Psychiatr Scand* 1976; 54: 92-98
63. Gillies H. Homicide in the West of Scotland. *Br J Psychiatry* 1976; 128: 105-127
64. Bartholomew AA, Milte KL, Galbally F. Epileptic homicide (letter). *Br J Psychiatry* 1978; 133: 564-566
65. Elliott F. Violence – the neurologic contribution: an overview. *Arch Neurol* 1992; 49: 595-603
66. Mendez MF, Doss RC, Taylor JL. Interictal violence in epilepsy. Relationship to behavior and seizure variables. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 566-569
67. Hermann BP, Whitman S. Behavioral and personality correlates of epilepsy: a review, methodological critique, and conceptual model. *Psychol Bull* 1984; 95: 451-497
68. Fazel S, Lichtenstein P, Grann M, Langström N. Risk of violent crime in individuals with epilepsy and traumatic brain injury: a 35-year Swedish population study. *PLoS Med* 2011; 8: e1001150. doi:10.1371/journal.pmed.1001150
69. Pandya NS, Vrbancic M, Ladino D, Tellez-Zenteno JF. Epilepsy and homicide. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 667-673
70. Pontius AA. Subtypes of limbic system dysfunction evoking homicide in limbic (?) psychotic trigger reaction and temporal lobe epilepsy – evolutionary constraints. *Psychol Rep* 1989; 65: 659-671
71. Paul GM, Lange KW. Epilepsy and criminal law. *Med Sci Law* 1992; 32: 160-166
72. Eigen JP. The case of the missing defendant: medical testimony in trials of the unconscious. *Harv Rev Psychiatry* 2006; 14: 177-181
73. Gutmann L. Jack Ruby. *Neurology* 2007; 68: 707-708
74. Brigo F. Epilepsy and homicide: beware of the EEG (a misdiagnosis can occur!) (letter). *Epilepsy Behav* 2013; 28: 521
75. Hamed SA. Psychiatric symptomatology and disorders related to epilepsy and antiepileptic medications. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 913-934
76. Piedad J, Rickards H, Besag FMC, Cavanna AE. Beneficial and adverse psychotropic effects of antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *CNS Drugs* 2012; 26: 319-335
77. Huber B, May T, Seidel M. Lamotrigine in multihandicapped therapy-resistant epileptic patients. *Clin Drug Investig* 1998; 16: 263-277
78. Beran RG, Gibson RJ. Aggressive behaviour in intellectually challenged patients with epilepsy treated with lamotrigine. *Epilepsia* 1998; 39: 280-282
79. Devarajan S, Dursun SM. Aggression in dementia with lamotrigine treatment. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1178
80. Kato H, Fukatsu N, Noguchi T et al. Lamotrigine improves aggression in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 173-176
81. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 105-110
82. Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E et al. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 535-541
83. Wiesmann UC, Baker GA. Self-reported feelings of anger and aggression towards others in patients on levetiracetam: data from the UK antiepileptic drug register. *BMJ open* 2013; 3: e002564. doi:10.1136/bmjopen-2013-002564
84. Mbitzo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. *Int J Neurosci* 2014; 124: 627-634
85. Halma E, de Louw AJ, Klinkenberg S et al. Behavioral side-effects of levetiracetam in children with epilepsy: a systematic review. *Seizure* 2014; 23: 685-691
86. Mula M, Agrawal N, Mustafa Z et al. Self-reported aggressiveness during treatment with levetiracetam correlates with depression. *Epilepsy Behav* 2015; 45: 64-67
87. Kowski AB, Weissinger F, Gaus V et al. Specific adverse effects of antiepileptic drugs – a true-to-life monotherapy study. *Epilepsy Behav* 2015; 54: 150-157
88. Helmstaedter C, Mihov Y, Toilat MR et al. Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia* 2013; 54: 36-44
89. Farinde A. The impact of topiramate (Topamax®) therapy on the development of aggressive and/or agitated behavior. *J Pharm Pract* 2011; 24: 568-570
90. Rouve N, Bagheri H, Telmon N et al. Prescribed drugs and violence: a case/no case study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 1189-1198

91. Varghese BS, Rajeev A, Norrish M, Khusaiby SB. Topiramate for anger control: a systematic review. *Indian J Pharmacol* 201; 42: 135-141
92. Ettinger AB, LoPresti A, Yang H et al. Psychiatric and behavioral adverse events in randomized clinical studies of the noncompetitive AMPA-receptor antagonist perampanel. *Epilepsia* 2015; 56: 1252-1263
93. Schulze-Bonhage A, Hintz M. Perampanel in the management of partial-onset seizures: a review of safety, efficacy, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence* 2015; 9: 1143-1151
94. Trinkka E, Steinhoff BJ, Nikanorova M, Brodie MJ. Perampanel for focal epilepsy: insights from early clinical experience. *Acta Scand Neurol* 2015; Oct 28. doi: 10.1111/ane.12529. [Epub ahead of print]
95. Brodie MJ, Stephen LJ. Prospective audit with adjunctive perampanel. Preliminary observations in focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015; 54: 100-103
96. Wolf SM, Shinnar S, Kang H et al. Gabapentin toxicity in children manifesting as behavioral changes. *Epilepsia* 1995; 36: 1203-1205
97. Lee DO, Steingard RJ, Cesena M et al. Behavioral side effects of gabapentin in children. *Epilepsia* 1996; 37: 87-90
98. Tallian KB, Nahata MC, Lo W, Tsao CY. Gabapentin associated with aggressive behavior in pediatric patients with seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 501-502
99. Fava M. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am* 1997; 20: 427-451
100. Alper KR, Barry JJ, Balabanov AJ. Treatment of psychosis, aggression, and irritability in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002; 3: S13-S18
101. Hallak JE, Dursun SM, Guarnieri R et al. Olanzapine for recurrent aggression in a patient with temporal lobe epilepsy who had temporal lobectomy. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 350-351
102. Haspel T. Beta-blockers and the treatment of aggression. *Harv Rev Psychiatry* 1995; 2: 274-281
103. Ward F, Tharian P, Roy M et al. Efficacy of beta blockers in the management of problem behaviours in people with intellectual disabilities: a systematic review. *Res Dev Disabil* 2013; 34: 4293-4303
104. Victoroff J, Coburn K, Reeve A et al. Pharmacological management of persistent hostility and aggression in persons with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014; 26: 283-312
105. Jones RM, Arlidge J, Gillham R et al. Efficacy of mood stabilizers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 93-98
106. Gallagher D, Herrmann N. Antiepileptic drugs for the treatment of agitation and aggression in dementia: do they have a place in therapy? *Drugs* 2014; 74: 1747-1755
107. Kiloh LG, Smith JS. The neural basis of aggression and its treatment by psychosurgery. *Austr New Z J Psychiatry* 1978; 12: 21-28
108. Fountas KN, Smith JR. Historical evolution of stereotactic amygdalotomy for the management of severe aggression. *J Neurosurg* 2007; 106: 710-713
109. Lerner BH. Last-ditch medical therapy – revisiting lobotomy. *New Engl J Med* 2005; 353: 119-121
110. Falconer MA. Reversibility by temporal-lobe resection of the behavioral abnormalities of temporal lobe epilepsy. *New Engl J Med* 1973; 289: 451-455
111. Pisani F, Oteri G, Costa C et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002; 25: 91-110
112. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)* 2003; 39: 551-557
113. Bloechliger M, Rüegg S, Jick S et al. Antipsychotic drug use and the risk of seizures: follow-up study with a nested case-control analysis. *CNS Drugs* 2015; 29: 591-603

**Korrespondenzadresse:**  
**Prof. Dr. med. Stephan Rüegg**  
**Abteilung für Klinische Neurophysiologie**  
**Neurologische Klinik**  
**Universitätsspital Basel**  
**Petersgraben 4**  
**CH 4031 Basel**  
**Tel. 0041 61 265 47 57**  
**Fax 0041 61 265 56 38**  
**Stephan.Rueegg@usb.ch**