Epileptologie | 25. Jahrgang April | 2008 ISSN 1660-3656

Epilepsie-Liga
Seefeldstrasse 84
CH-8034 Zürich

Redaktionskommission

Thomas Dorn | Zürich
Jürgen Drewe | Basel
Giovanni B. Foletti | Lavigny
Jean-Marc Fritschy | Zürich
Reinhard Ganz | Zürich
Hennric Jokeit | Zürich
Günter Krämer | Zürich (Vorsitz)
Klaus Meyer | Tschugg
Margitta Seeck | Genève
Gabriele Wohlrab | Zürich

Beirat

Andrea Capone Mori | Aarau
Paul-André Despland | Lausanne
Giovanni B. Foletti | Lavigny
Jean-Marc Fritschy | Zürich
Regina Henggeler-Dimmler | Unterägeri
Christian W. Hess | Bern
Kazimierz Karbowski | Muri b. Bern
Max Kaufmann | Basel
Günter Krämer | Zürich
Theodor Landis | Genève
Klaus Meyer | Tschugg
Christoph Pachlatko | Zürich
Markus Schmutz | Basel
Franco Vassella | Bremgarten
Heinz-Gregor Wieser | Zürich

Inhalt

Editorial *1*

Troubles psychiatriques chez des patients épileptiques et leurs traitements
Thomas Will *2 – 9*

Psychiatrische Störungen und Antiepileptika aus neurologischer Sicht
Anja Bumb und Klaus Meyer *10 – 18*

Psychiatrische Aspekte der Epilepsiechirurgie
Steffi Koch-Stoecker *19 – 27*

Psychiatrische und psychologische Komponenten der Epilepsiebehandlung
Matthias Schmutz, Thomas Dorn und Reinhard E. Ganz *28 – 34*

Role of Neurotrophins in Epilepsy – a Progress Report
Svenja Landweer *35 – 42*

Epilepsie-Liga-Mitteilungen | Informations de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie *43 – 46*

Kongresskalender *47 – 48*

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Lega Svizzera contro l'Epilessia
Swiss League Against Epilepsy

Richtlinien für die Autoren

Allgemeines

Epileptologie veröffentlicht sowohl angeforderte als auch unaufgefordert eingereichte Manuskripte über alle Themen der Epileptologie. Es werden in der Regel nur bislang unveröffentlichte Arbeiten angenommen. Die Manuskripte oder wesentliche Teile daraus dürfen auch nicht gleichzeitig anderen Zeitschriften angeboten werden oder anderweitig bereits zur Publikation angenommen worden sein. Alle Manuskripte werden zweifach begutachtet. Von den Beiträgen werden keine Sonderdrucke erstellt, sie werden jedoch als pdf-Datei zusätzlich auf der Liga-Homepage **(www.epi.ch)** veröffentlicht und können von dort heruntergeladen werden.

Redaktionsanschrift

Unaufgefordert eingereichte Manuskripte (inkl. Briefe an die Herausgeber) sind zu richten an: ***Frau M.Becker, Redaktion Epileptologie, Schweizerische Liga gegen Epilepsie, Seefeldstr. 84, Postfach 1084, 8034 Zürich. Tel. 043 488 67 79, Fax 043 488 67 78, e-mail: becker@epi.ch.***

Hinweise zur Manuskripterstellung

Manuskripte werden nur akzeptiert, wenn sie den folgenden Kriterien entsprechen. Nicht entsprechend abgefasste Manuskripte werden vor der Begutachtung zurückgesandt.

1. **Sprache:** Neben deutsch auch englisch und französisch möglich.
2. **Schreibweise (deutsch)**: Als Schreibweise gilt die deutsche Form mit „z“ und „k“ (also z.B. Karzinom), lateinische Fachtermini behalten aber ihre Schreibweise (also z. B. Arteria carotis).
3. **Form:** Der gesamte Text, einschliesslich Literaturverzeichnis, Tabellen und Abbildungslegenden, ist folgendermassen zu formatieren:

- DIN-A4-Papier, einseitig (1 1/2- oder 2-zeilig mit max. 30 Zeilen je Seite).
- Literaturverweise werden gemäss der Reihenfolge, in der sie im Text vorkommen, arabisch nummeriert; im Text erscheinen die Verweiszahlen in eckigen Klammern.
- Tabellen und Abbildungen haben eine jeweils fortlaufende arabische Nummerierung.

4. **Reihenfolge:** 1. Titelblatt (ggf. inkl. Danksagung, Förderung durch Hilfe anderer oder Drittmittelfinanzierung), 2. Zusammenfassung in Deutsch, Résumé in Französisch und Summary in Englisch sowie je drei bis fünf Schlüsselwörter, 3. Text, 4. Literatur, 5. Tabellen, 6. Abbildungslegenden und 7. Abbildungen:

- Das Titelblatt enthält den vollen Titel der Arbeit (deutsch und englisch), Namen und Titel der Autoren, die Kliniken bzw. Institutionen, an denen alle Autoren arbeiten, sowie die vollständige Adresse des federführenden Autors mit Telefon- und Faxnummer sowie e-mail.
- **Zusammenfassung, Résumé und englischer Abstract (mit Titel der Arbeit):** Ohne Literaturzitate und Akronyme sowie unübliche Abkürzungen (je maximal 250 Wörter).
- **Text:** Dabei bei Originalarbeiten Gliederung in Einleitung, Methode (inkl. Untersuchungsmaterial, Patienten, Versuchstiere etc., ggf. auch Angabe über Einwilligung bzw. Einhaltung der Deklaration von Helsinki inkl. Votum einer Ethikkommission), Ergebnisse und Diskussion. Abkürzungen sind bei ihrem ersten Erscheinen im Text voll auszuschreiben.
- **Literaturverzeichnis:** Am Ende der Arbeit werden die Literaturstellen in der im Text zitierten Reihenfolge aufgeführt und nach untenstehendem Muster zitiert. Persönliche Mitteilungen, unveröffentlichte Befunde oder zur Publikation eingereichte Manuskripte werden nicht aufgenommen, sondern entsprechend im Text vermerkt. Zitierungen „im Druck“ bzw. „in press“ beziehen sich nur auf von einer Zeitschrift bereits angenommene Arbeiten (mit Angabe von Zeitschrift und – soweit bekannt – Band und Erscheinungsjahr. Das Zitieren von Arbeiten als „in Vorbereitung“ oder „in preparation“ ist nicht zulässig. Kongressmitteilungen können nur als zitierbare Abstracts oder Beitrag in Proceedings-Bänden berücksichtigt werden.
- **Tabellen:** Jede Tabelle steht auf einer neuen Seite und hat eine kurze erklärende Überschrift. Abkürzungen oder Zeichen sind in einer Fussnote zu erklären.
- **Abbildungslegenden:** Die Legende für jede Abbildung steht auf einer neuen Seite; alle Abkürzungen oder Zeichen sind darin zu erklären.
- **Abbildungen:** Strichzeichnungen, schattierte Zeichnungen oder Fotografien (SW oder Farbe).
- **Zitierweise:** Zeitschriftenartikel: Daoud AS, Batieha A, Abu-Ekteish F et al. Iron status: a possible risk factor for the first febrile seizure. Epilepsia 2002; 43: 740-743 (bei bis zu vier Autoren werden alle genannt; Abkürzungen der Zeitschriften nach der „List of Journals indexed in Index Medicus“); Bücher: Shorvon S. Status Epilepticus. Its Clinical Features and Treatment in Children and Adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994; Buchkapitel: Holthausen H, Tuxhorn I, Pieper T et al. Hemispherectomy in the treatment of neuronal migrational disorders. In: Kotagal P, Lüders HO (eds): The Epilepsies. Etiologies and Prevention. San Diego, London, Boston et al.: Academic Press, 1999: 93-102

Was ist an die Redaktion einzureichen?

Alle Manuskripte sind inklusive Abbildungen und Tabellen in dreifacher Ausführung einzureichen. Bevorzugt wird eine elektronische Manuskripteinreichung per e-mail (Textverarbeitung: MS Word), alternativ die Zusendung von drei Ausdrucken und einer Diskette (für Abb. und Tab. ist das verwendete Programm anzugeben).

Psychiatrische Aspekte bei Epilepsie

PD Dr. med. Reinhard Ganz

Ein psychiatrisches Themenheft der „Epileptologie“ mag überraschen. Ist denn nicht seit langem bekannt, dass die Epilepsie eben keine „Geisteskrankheit“, sondern ein neurologisch zu erklärendes und zu behandelndes Krankheitsbild ist? Selbstverständlich. Aber wie wohl bei allen zentral-nervösen Erkrankungen (in jüngster Literatur wird dem insbesondere auch bei der Multiplen Sklerose erneut und vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt) ist auch bei der Epilepsie mit neuropsychiatrischen Komplikationen und Wechselwirkungen zu rechnen. Wenn wir heute wissen, dass bei der Epilepsie eine depressive Symptomatik die wohl häufigste psychiatrische Begleitsymptomatik ist, so reicht eine rein psycho-reaktive Erklärung dieses Befundes („depressive Reaktion auf eine chronische Erkrankung“) sicherlich nicht aus; der differenzielle Befund, dass unter allen Epilepsien bei der (mesialen) Temporallappen-Epilepsie das weitaus grösste Risiko für eine depressive Begleitsymptomatik besteht (Prävalenz hier bis zu 80 %), legt eher eine neuropsychiatrische Erklärung nahe. Unabhängig von dieser ätiologischen Einordnung ist aber festzuhalten, dass in der Selbsteinschätzung der Lebensqualität der Patienten die psychiatrische Begleitsymptomatik, insbesondere Depressivität, eine mindestens ebenso grosse Rolle spielt wie die Anfallsfrequenz. Dies allein ist Grund genug, diesen psychiatrischen Komplikationen der Epilepsie eine besondere Aufmerksamkeit zu schenken und sie in das therapeutische Regime mit einzubeziehen.

Thomas Will liefert den Einstieg in unseren Themenschwerpunkt und berichtet über epidemiologische, diagnostische und therapeutische Aspekte der drei häufigsten psychiatrischen Störungsgruppen bei Epilepsie: Depressionen, Psychosen und Persönlichkeitsstörungen.

Der zweite Beitrag (Anja Bumb und Klaus Meyer) beschäftigt sich mit den epilepsietypischen psychiatrischen Störungen aus neurologischer Sicht und gibt einen Überblick über die möglichen positiven und negativen psychotropen Effekte von Antiepileptika.

Die vielfältigen psychiatrischen Aspekte im Zusammenhang mit der Epilepsiechirurgie werden Thema im Beitrag von Steffi Koch-Stoecker. Der Artikel beleuchtet die oft weitgehenden und manchmal zu weitgehenden Erwartungen der epilepsiechirurgischen Kandidaten an die Operation, die möglichen prä- und postoperativen psychiatrischen Komplikationen und deren angemessene Prävention beziehungsweise Behandlung und diskutiert mögliche psychiatrische Prädiktoren für das postoperative Outcome.

Schliesslich fokussieren Matthias Schmutz, Thomas Dorn und Reinhard E. Ganz auf interdisziplinäre Behandlungsaspekte sowie deren „Fallstricke“ und beleuchten behandlungsrelevante Probleme und Lösungsansätze von Coping, Compliance und Übertragungsphänomenen.

In einem Sonderbeitrag dieses Heftes berichtet Svenja Landweer über ihre vorläufigen Ergebnisse zur Bedeutung von Neurotrophinen (BDNF) in der Epileptogenese. Dieses Projekt wird durch die „Schweizerische Liga gegen Epilepsie“ und die „Stiftung Emilia Guggenheim-Schnurr der Naturforschenden Gesellschaft Basel“ finanziell unterstützt.

Ich danke den Autoren sowie Margret Becker und Catherine Fiorellino (für Übersetzungshilfen) für ihre Mitarbeit an dieser Ausgabe. Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, wünsche ich eine anregende und gewinnbringende Lektüre.

Reinhard E. Ganz

Troubles psychiatriques chez des patients épileptiques et leurs traitements

Thomas Will, **Service d'accueil, d'urgence et de liaison psychiatrique, Hôpitaux Universitaires de Genève**

Résumé

Les patients qui souffrent d'une épilepsie ont une comorbidité de troubles psychiatriques plus élevée que la population générale. Cette comorbidité est encore plus élevée dans la sous-population des personnes qui ont une épilepsie du lobe temporal et/ou pharmacorésistante. Le trouble dépressif est le trouble psychiatrique le plus représenté parmi les troubles psychiatriques. Certains symptômes psychiatriques font partie des prodromes ou de l'aura de la crise d'épilepsie. Ils ne nécessitent pas de traitement particulier, en dehors des traitements antiépileptiques. De manière générale, les troubles psychiatriques sont cliniquement sous-estimés. Pourtant, ils ont des répercussions non négligeables sur la qualité de vie des patients et de leur entourage. Afin d'adapter les différents traitements, une bonne collaboration entre les psychiatres et les neurologues est plus que souhaitable.

Epileptologie 2008; 25: 2 – 9

Mots clés : Epilepsie, troubles psychiatriques, comorbidité, collaboration, thérapie

Psychiatrische Störungen bei Epilepsiepatienten und ihre Behandlung

Bei Patienten mit Epilepsie besteht eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Rate psychiatrischer Komorbidität, insbesondere bei Patienten mit Temporallappen-Epilepsie und/oder einer pharmakoresistenten Epilepsie. Dabei ist die Depression die häufigste psychiatrische Begleiterkrankung. Psychiatrische Symptome können Teil der Vorzeichen oder Aura eines epileptischen Anfalls sein. Diese erfordern – ausser der antiepileptischen Therapie – keine besondere Therapie. Im Allgemeinen wird die Häufigkeit psychiatrischer Probleme unterschätzt. Sie haben jedoch einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten und ihrer Umgebung. Eine enge Kooperation zwischen Psychiatern und Neurologen ist daher mehr als wünschenswert, um die Therapie entsprechend zu koordinieren und anzupassen.

Schlüsselwörter: Epilepsie, psychiatrische Probleme, Komorbidität, Kooperation, Therapie

The Management of Psychiatric Disorders in Patients with Epilepsie

In comparison with the general population, patients with epilepsy, in particular with temporal lobe epilepsy and/or pharmacoresistant epilepsy, suffer more frequently from psychiatric co-morbidity. Depression is the most frequent concomitant psychiatric disease. Psychiatric symptoms may be part of the prodrome or aura. In this case, no particular therapy is necessary, except the antiepileptic treatment. Overall, the frequency of psychiatric diseases is underestimated. However, they have a significant influence on the quality of life of the patient and his surroundings. A close collaboration between psychiatrists and neurologists is more than desirable, in order to coordinate and optimize therapy.

Key words: Epilepsy, psychiatric diseases, psychiatric comorbidity, collaboration, treatment

Introduction

Les personnes atteintes d'un trouble neurologique ont une prévalence de trouble psychiatrique plus élevé que la population générale [1]. Ainsi, l'épilepsie peut être accompagnée de troubles de la cognition, de troubles du comportement et peut être associé de troubles psychiatriques [2]. La comorbidité psychiatrique précède, est concomitante ou se déclare après l'épilepsie. L'incidence des troubles psychiatriques est plus élevée chez des patients atteints d'épilepsie que dans la population générale [2, 3]. Elle est aussi plus importante que dans les autres affections neurologiques. Ainsi, l'épilepsie a non seulement des répercussions sur la santé individuelle du sujet, mais a aussi des répercussions sur sa vie relationnelle.

Selon une étude scandinave, sur 713 patients adultes épileptiques, la prévalence d'un trouble mental est de 5,9 % [4]. Si l'on interroge des personnes épileptiques sur leur parcours de vie, 59 % des patients épileptiques ont présenté au moins un trouble psychiatrique dans leur vie. Parmi ces 59 %, 7 % ont présenté un épisode psychotique au moins une fois dans leur existence [5]. Une autre étude épidémiologique menée au Etats-Unis, au Minnesota, montre que 19 % des personnes avec une épilepsie de découverte récente (5-6 ans) présente des difficultés d'apprentissage et ont des problèmes psychosociaux [6]. La conséquence de l'épilepsie est donc considérable sur la qualité de vie de ces patients [1, 3, 7, 8].

Si l'on étudie l'incidence des troubles psychiatriques en fonction de la localisation du foyer épileptique, on s'aperçoit que les patients avec des crises partielles complexes présentent plus fréquemment des troubles psychiatriques aigus. Les patients atteints d'une épilepsie du lobe temporal ainsi que les autres épilepsies focales, ont une fréquence de trouble psychiatrique plus élevé que ceux qui ont une épilepsie généralisée. Selon certaines études 44 à 88% des patients atteints d'une épilepsie du lobe temporal ont un risque de présenter un trouble psychiatrique [9, 10].

Principaux troubles psychiatriques retrouvés chez les personnes atteintes d'épilepsie

Toutes ces études convergent pour affirmer qu'une comorbidité psychiatrique n'est pas rare dans l'épilepsie. Il devient donc important pour les médecins confrontés d'y être sensibilisé et le cas échéant de prendre des mesures adéquates. Ainsi, cet article a comme but de décrire les principaux tableaux cliniques rencontrés chez ces patients.

Troubles dépressifs

La dépression est le trouble psychiatrique le plus fréquemment retrouvé chez les patients épileptiques [11]. Il se caractérise par un changement des affects ou de l'humeur vers une dépression. Le changement de l'humeur est habituellement accompagné d'une modification du niveau global d'activité. L'incidence sur la vie entière, toutes formes d'épilepsies confondues, est estimée selon les études entre 6 et 30 % [12, 8]. Chez les patients avec une épilepsie du lobe temporal, cette incidence sur la vie entière est estimée entre 24 et 72 % [8]. Selon cette même étude, le trouble bipolaire n'est pas plus fréquent que dans la population générale. À titre de comparaison, dans la population générale, l'incidence de la dépression sur la vie est estimée entre 6 et 17 %.

On observe un taux plus élevé de trouble dépressif dans les épilepsies du lobe temporal comparé aux autres types d'épilepsies. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'explication à cette observation statistique [8].

Description clinique

Dans un tiers des cas, les symptômes dépressifs sont présents avant une crise d'épilepsie tonico-clonique généralisée. En général, ces prodromes sont constitués

Tableau 1:
Estimation de la prévalence des troubles psychiatriques chez des patients épileptiques [7, 8].

	Incidence Patients épileptiques	Population générale
Trouble dépressif	4 % en dehors des crises	2-9 % femmes – 1-3 % hommes
	9-22 % pas traité ou partiellement traité pour l'épilepsie	
	27-58 % résistant à un traitement pharmacologique de l'épilepsie	
	3-9 % chez des patients stabilisés sous traitement antiépileptique	
	20-55 % dans l'épilepsie récurrente	
Trouble dépressif sévère	8-48 %*	5-17 %
Trouble anxieux	3-50 %	
Trouble psychotique	6-10 %	1,5-2 %
Trouble bipolaire	1-8 %	2 %

* incidence sur la vie entière

d'une thymie triste et d'une irritabilité quelques heures voir jours avant le déclenchement d'une crise.

Pendant une crise d'épilepsie, une symptomatologie dépressive d'intensité variable peut faire partie de l'aura. Certains patients décrivent des épisodes sévères et ont un sentiment fort de désespoir. Ce type d'aura existe dans environ 1 % des épilepsies, mais il est plus fréquent dans les épilepsies du lobe temporal [8].

Pendant la phase post-ictale, et particulièrement dans les épilepsies du lobe temporal, certains patients présentent une symptomatologie dépressive d'intensité variable qui peut durer quelques heures à quelques jours. Rarement mais parfois ces épisodes peuvent s'accompagner d'idée ou de geste suicidaire.

Entre les crises d'épilepsies, ces patients ont un risque plus élevé que la population générale [13], de développer un trouble dépressif. On retrouve ce trouble chez deux tiers des patients atteints d'une épilepsie sévère et ou avec des crises fréquentes [14].

D'autre part, beaucoup de patients atteint d'épilepsie du lobe temporal, développent un trouble dépressif caractérisé par une fluctuation de l'humeur. Blumer regroupe cette symptomatologie sous le terme de "interictal dysphorique disorder" (IDD). Pour cet auteur, il faut que le patient ai présenté au moins 3 épisodes de ce type pour parler d'IDD [15]. Cette symptomatologie se distingue d'un trouble dépressif classique par certaines caractéristiques (**tableau 2**). Ainsi, il est constitué par une humeur dépressive, une perte de l'élan vital (anergie), une anxiété, un sentiment de peur et des périodes d'euphorie. Dans les formes les plus sévères on retrouve les idées suicidaires voir des passages à l'acte suicidaire imprévisibles. De plus dans les formes sévères peuvent apparaître des symptômes psychotiques de type hallucination, idées délirantes. Des plaintes somatoformes ont souvent été signalées par ces patients. Cependant, il n'est pas exclu que ces symptômes puissent avoir une origine épileptique. Les IDD peuvent durer quelques heures à plusieurs jours. Il est important d'identifier une telle symptomatologie, car ce syndrome peut avoir des répercussions sur la vie sociale et relationnelle de la personne atteinte [3].

Le diagnostic de la dépression semble souvent sous-estimé par les cliniciens [11]. Pour un auteur comme Kanner, une des raisons principales en est la méconnaissance des troubles psychiatriques par les neurologues

Tableau 2:
Symptômes les plus fréquemment retrouvés dans la dépression et de l'IDD [3, 16, 17].

	"Interictal dysphoric disorder" [3, 17]	*Symptômes dépressifs et fréquence [16]*
Insomnie	+	100 %
Thymie triste	+	100 %
Pleur		94 %
Trouble de la concentration		91 %
Idéation suicidaire		82 %
Fatigue		76 %
Irritabilité	+	76 %
Ralentissement psychomoteur, perte élan vital	+	76 %
Anorexie		66 %
Diurnal variation		64 %
Perte d'espoir		51 %
Trouble de la mémoire		35 %
Désillusion		33 %
Tentative de suicide		15 %
Hallucination auditive		6 %
Douleur	+	
Anxiété	+	
Euphorie	+	
Peur	+	
Symptômes somatoformes	+	

et inversement la méconnaissance de la neurobiologie par les psychiatres [1]. Pourtant des traitements, adéquats et faciles à manier, existent. De plus le dépistage permet de faire une prévention du risque suicidaire. Le risque suicidaire a été retrouvé plus élevé chez les patients épileptiques que dans la population générale. Selon les études, le risque de suicide est de 0 à 20 % [8]. Dans la sous-population des patients atteints d'une épilepsie du lobe temporal, ce risque suicidaire serait de 25 fois celui de la population générale [18]. Cependant, les études plus récentes semblent moins alarmistes. Ainsi, une étude portant sur 11400 patients-années, ne montre pas de différence significative des taux de suicide avec ceux de la population générale. Ces auteurs pensent que l'abandon des barbituriques et les nouveaux traitements antiépileptiques ont modifié le devenir de ces patients [19].

Traitement

Les épisodes dépressifs avant et pendant une crise d'épilepsie ne nécessitent pas un traitement pharmacologique antidépresseur.

Les états dépressifs postcritiques réagissent bien à de faibles posologies d'antidépresseurs [8, 14]. En première intention, on privilégie la classe des antidépresseurs inhibiteurs spécifique de la recapture de la sérotonine (SSRI) en dehors de la fluoxetine [20]. Le citaloprame, la paroxetine et la sertraline sont particulièrement recommandés et ont peu d'interaction avec les traitements antiépileptiques. En cas de résistance à cette classe de médicaments, on peut utiliser en deuxième intention les antidépresseurs tricycliques. Il faut cependant rester prudent, car ces molécules abaissent le seuil épileptogène. Les antidépresseurs tricycliques, mais aussi la Nefazodone et le Moclobemide sont moins commodes à utiliser à cause des interactions médicamenteuses. La prescription d'antidépresseurs tricycliques nécessite des bilans sanguins réguliers pour éviter un surdosage qui peut avoir des conséquences somatiques graves principalement cardiaques. Les antidépresseurs imipraminiques (IMAO) sont de moins en moins utilisés par les psychiatres, mais restent une alternative possible. Ces molécules prescrites à faibles doses auraient de bons effets dans les IDD [20]. Enfin l'électroconvulsivothérapie, pour les dépressions sévères résistantes, reste une possibilité thérapeutique et n'est pas contre-indiquée en cas d'épilepsie [20]. Certains traitements anti-épileptiques ont un effet sur l'humeur et certains sont utilisés comme stabilisateur de l'humeur. La psychothérapie individuelle, de groupe ou de famille peut être envisagée devant l'échec d'un traitement pharmacologique et/ou face à une situation personnelle ou psychosociale complexe.

Troubles névrotiques

En psychiatrie, on regroupe sous le terme de trouble névrotique tous les troubles liés à des facteurs de stress. Ainsi, le groupe des phobies regroupe tous les troubles dans lesquels l'anxiété est déclenchée par des situations ou des objets bien précis (externe au sujet) mais qui sont sans danger au moment de l'exposition. À l'inverse, les troubles anxieux se caractérisent par la présence de manifestations anxieuses qui ne sont pas déclenchées exclusivement par l'exposition à une situation déterminée [16]. Les principaux symptômes sont représentés dans le **tableau 3**. Ces symptômes peuvent apparaître progressivement ou subitement comme dans l'attaque de panique.

Tableau 3:
Principaux symptômes retrouvés dans l'anxiété.

Sensation de dyspnée, étouffement

Étourdissement, sensation d'instabilité, évanouissement

Tachycardie

Tremblements ou secousses musculaires

Transpiration

Sensation d'étranglement

Nausées, gêne abdominale

Dépersonnalisation

Sensation d'engourdissement ou de paresthésies

Bouffées de chaleur, frissons

Douleur, gêne thoracique

Peur de mourir

Peur de devenir fou

Peur de commettre un acte non contrôlé

Un trouble névrotique est présent chez 10 à 25 % des personnes épileptiques [21]. Ce taux est de 11 à 44 % dans les populations de patients épileptiques résistants aux traitements [9, 8, 21]. Dans la population générale, ce taux est de 2,5 à 6 % [8]. Les phobies sont présentes chez 20 % des patients atteints d'une épilepsie résistante [9]. Le trouble obsessionnel compulsif, qui se caractérise essentiellement par des pensées ob-

sédantes ou des comportements compulsifs récurrents, serait présent chez 4 à 10 % des personnes épileptiques [8]. Les attaques de panique seraient présentes chez près de 30 % des patients [22].

Pendant la crise d'épilepsie, on peut retrouver une sensation de nervosité, de peur et une irritabilité. La peur est signalée par 10 à 15 % des personnes présentant des crises épileptiques partielles [13]. En général, ces états anxieux durent de 30 à 120 minutes et ne sont pas causés par l'environnement. Cette symptomatologie anxieuse fait partie de l'aura d'une crise épileptique du lobe temporal.

Dans la phase postcritique, l'anxiété n'est pas rare et est en général en relation avec la crise d'épilepsie elle-même.

Entre les crises d'épilepsies, l'anxiété est en général en relation avec des événements de la vie. Cependant, on retrouve chez certains patients une anxiété anticipatoire.

Traitement

La réputation des benzodiazépines sur l'anxiété n'est plus à faire. Elles sont reconnues pour élever le seuil épileptogène. Cependant, leurs prescriptions sur une longue durée entraînent un syndrome de dépendance et d'accoutumance. Le traitement des troubles anxieux peut se faire en psychothérapie. Les thérapies de type cognitivo-comportementales sont en général bien appropriées pour ce type de trouble.

Troubles de la personnalité

Un trouble de la personnalité représente différents états et types de comportements cliniquement significatifs qui ont tendance à persister et qui sont l'expression de la manière de vivre d'un individu, de concevoir sa propre personne et d'établir des rapports avec autrui. Ils représentent des déviations extrêmes ou significatives des perceptions, des pensées, des sensations et particulièrement des relations avec autrui par rapport à celle d'un individu moyen d'une culture donnée. Certains de ces traits de caractère apparaissent très précocement ou peuvent être acquis plus tardivement au cours de la vie.

Description clinique

La prévalence des troubles de la personnalité chez les patients épileptiques varie entre 0,7 et 2 %. Cependant, chez les personnes atteintes d'une épilepsie partielle ou du lobe temporal ce taux est de 13 à 35 % [23]. Dans la population générale l'incidence des troubles de la personnalité est de 6 à 13 %. Tous les types de troubles de la personnalité peuvent coexister dans une épilepsie. Toutefois, dans la littérature, on décrit un changement de la personnalité chez certains patients épileptiques sous le nom de "interictal behavior syndrome" [3, 24, 25]. Ce tableau clinique est plus spécifique dans les épilepsies et se retrouve plus spécifiquement chez les patients avec une épilepsie du lobe temporal. Le diagnostic n'est pas aisé à poser, mais ces personnes seraient plus spécifiquement concernées par des questions philosophiques et religieuses, ils auraient des accès de colère, des fluctuations importantes de l'humeur, une viscosité relationnelle, une difficulté pour se déterminer, des troubles sexuels et une hypergraphie. Ce trouble est souvent décrit. Cependant, il est rarement mis en évidence et est probablement plus fréquent dans les épilepsies du lobe temporal.

Traitement et prise en charge

Comme décrit précédemment, les troubles de la personnalité présentent souvent des difficultés relationnelles et individuelles. Ainsi, un suivi psychothérapeutique est souvent souhaitable. D'autre part, les neuroleptiques, comme la risperidone à faible dose, peuvent améliorer le pronostic et la qualité de vie de ces personnes [26]. Les traitements antiépileptiques ont également un effet psychotrope qui peut induire sur le devenir de ces personnes.

Troubles psychotiques

Le terme de psychose désigne un ensemble de troubles et d'affections mentales ayant en commun une série de caractéristiques: la perte de contact avec la réalité et la méconnaissance de l'état morbide. Il s'agit donc d'une altération de l'expérience de la réalité du sujet et la création d'une néoréalité. Ainsi, le patient évalue mal la précision de ses perceptions et l'exactitude de sa pensée. Même quand il est confronté à l'évidence, il n'abandonne pas ses croyances erronées. Cliniquement, on retrouve souvent des hallucinations (auditive, visuelle, etc.) non reconnues comme pathologiques, des idées délirantes, un retrait social, un ralentissement idéomoteur ou une agitation anormale. Lorsque ces symptômes font partie d'une crise d'épilepsie (aura), ils sont en général brefs et stéréotypés.

Chez les patients épileptiques, on trouve une incidence de 2 à 9 % selon les études [4, 5]. Pour un patient épileptique, le risque de développer une psychose et 6 à 12 fois plus important que dans la population générale [13, 27]. La prévalence d'un trouble psychotique est de 10 à 19 % chez les patients présentant une épilepsie temporale et/ou réfractaire [28]. En général les premiers symptômes psychotiques apparaissent 11 à 15 ans après la première crise d'épilepsie [29].

Après une opération au niveau du lobe temporal pour une épilepsie réfractaire, certaines études rappor-

tent que 3 à 12 % des patients développent un syndrome psychotique dans les mois qui suivent l'intervention chirurgicale [13, 30]. Toutefois, dans notre série genevoise, seuls 2 patients opérés sur 100 (2 %), ont présenté une telle symptomatologie. De plus, une consultation psychiatrique pré-opératoire auprès de ces patients avait déjà révélé un tableau psychopathologique significatif. Ces données suggèrent qu'il existe probablement un tableau psychiatrique sous-jacent pré-opératoire chez les patients présentant une décompensation post-opératoire.

Description clinique

Cliniquement, les patients présentent pendant la phase critique une altération de la conscience et des hallucinations. Ces symptômes durent de quelques heures à plusieurs jours. Ils ne requièrent pas un traitement psychotrope spécifique, mais simplement un traitement antiépileptique.

Pendant la phase postcritique, 25 % des patients présentent, même après une période de lucidité, des symptômes psychotiques avec des hallucinations ou des idées délirantes [29].

Entre les crises d'épilepsies, certains patients présentent des symptômes psychotiques principalement représentés par des hallucinations visuelles plutôt que des hallucinations auditives [13, 29].

Traitement

Le traitement des troubles psychotiques chez les patients épileptiques est identique à celui d'un patient psychotique non épileptique. Il consiste en un traitement pharmacologique neuroleptique, d'une aide psychothérapeutique et psycho-éducative, ainsi qu'un accompagnement social. Du point de vue médicamenteux, on privilégiera les neuroleptiques avec peu d'interactions médicamenteuses avec les antiépileptiques et qui ont le moins d'effet sur l'abaissement du seuil épileptogène. Ainsi, les neuroleptiques les plus faciles à manier sont l'halopéridol, le pimozide ou un sulpiride [26].

Effets des anti-épileptiques sur l'humeur

La majorité des médicaments antiépileptiques actuels ont des effets psychotropes [2]. Le phénobarbital est réputé pour diminuer les capacités cognitives. A l'opposé, la carbamazépine et le valproate ont peu d'effet délétère sur les fonctions cognitives. Les nouveaux médicaments antiépileptiques semblent également avoir peut d'effet sur les fonctions cognitives **(tableau 4)**.

Certains médicaments antiépileptiques comme le Valproate, la Carbamazépine et la Lamotrigine sont utilisés en psychiatrie comme stabilisateur de l'humeur dans les troubles bipolaires (**tableau 4**) et comme "potentialisateur" des traitements antidépresseurs dans les dépressions résistantes. Ces molécules permettent aussi un certain contrôle de l'agressivité et peuvent diminuer le risque de passage à l'acte agressif.

Enfin les benzodiazépines sont largement utilisées comme anxiolytique ou inducteur du sommeil. Ces médicaments sont efficaces rapidement, mais il y a un risque important de dépendance et d'accoutumance. D'autre part, en cas de sevrage brutal, ces molécules peuvent déclencher des crises d'épilepsie.

Conclusion

A travers cette revue de la littérature, on peut constater que les patients souffrant d'une épilepsie ont une comorbidité psychiatrique importante. Cette coexistance avec un trouble psychiatrique est plus élevée que dans les autres affections neurologiques. Il n'y a pas d'évidence qu'il existe une corrélation entre la localisation d'un foyer épileptogène et un certain type de trouble psychiatrique. Cependant, il apparaît que les épilepsies du lobe temporal et les épilepsies réfractaires sont plus fréquemment associées à un trouble psychiatrique. Cette corrélation ne permet cependant pas, à l'heure actuelle, d'établir une causalité neurologique d'un trouble psychiatrique, mais elle peut suggérer une base neuronale commune entre les deux types d'affections.

Ainsi du point de vue clinique il est important de reconnaître un trouble psychiatrique et de l'inscrire anamnestiquement par rapport à la crise d'épilepsie. Ceci est important car les mesures thérapeutiques ne seront pas les mêmes. De plus, la qualité de vie des patients épileptiques est généralement altérée [32]. Par conséquent, pour des raisons de comorbidité et de qualité de vie, un travail en réseau et souhaitable. Ainsi dans un certain nombre de situations, une bonne collaboration entre psychiatre et neurologue devient hautement profitable pour le patient épileptique.

Tableau 4:
Effets des antiépileptiques sur les fonctions cognitives, les comportements, sur la dépression et sur la manie [7, 31].

Molécule	Fonctions cognitives	Comportements	Dépression	Manie	Prévention de la rechute maniaque
Phénobarbital	--	--	--		
Phénytoine	-	0	-/+		
Carbamazépine	-	0	++	+	+
Valproate	- ?	0	++	++	++
Lamotrigine	0	0	+	+ ?	+
Vigabatrin	+ ?	-	-		
Gabapentin	0	0	+ ?		
Topiramate	-	- ?	-?	+ ?	?
Tiagabine	0	0	- ?		
Oxcarbazépine	+ ?	0	+?		
Zonisamide	0	- ?			
Levetiracetam	0	0			
Pregabalin	0		+		

0, pas d'effet; ?, effet possible; +, faible effet bénéfique; ++, effet bénéfique; -, faible effet délétère;
--, effet délétère marqué.

Références

1. *Kanner AM. When did neurologists and psychiatrists stop talking to each other? Epilepsy Behav 2003; 4; 597-601*
2. *Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. Lancet 2001; 357: 216-222*
3. *Swinkels WAM, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. Epilepsy Behav 2005; 7: 37-50*
4. *Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. Epilepsia 1992; 33: 450-458*
5. *Gudmundsson G. Epilepsy in Iceland. A clinical and epidemiological investigation. Acta Neuro Scand 1966; 43: 1-124*
6. *Trostle JA, Hauser WA, Sharbrough FW. Psychologic and social adjustment to epilepsy in Rochester, Minnesota. Neurology 1989; 39: 633-637*
7. *Bazil CW. Comprehensive care of epilepsy patient. Control, comorbidity, and cost. Epilepsia 2004; 45: 3-12*
8. *Gaitatzis A, Trimple MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. Acta Neurol Scand 2004; 110: 207-220*
9. *Victoroff J. DSM-III-R psychiatric diagnoses in candidates for epilepsy surgery: lifetime prevalence. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1994; 7: 87-97*
10. *Altshuler L, Rausch R, Delrahim S et al. Temporal lobe epilepsy, temporal lobectomy, and major depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 199; 11: 436-443*
11. *Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? Neurology 2002; 58: 27-39*
12. *Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. Biol Psychiatry 2003; 54: 388-398*
13. *Torta R, Keller R. Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. Epilepsia 1999; 40: 2-20*
14. *Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. Epilepsia 1999; 40: 21-47*
15. *Blumer D, Montouris G, Hermann B. Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. J Neuropsychiatric Clin Neurosci 1995; 7: 445-446*
16. *Andreasen NC, Black DW. Introductory Textbook of Psychiatry. Second edition. London: American psychiatric press, inc., 1995: 247-292*
17. *Blumer D. Epilepsy and disorders of mood. In: Smith D, Treiman D, Trimble M (eds): Neurobehavioral Problems in Epilepsy. New York: Raven Press, 1991: 85-196*
18. *Barraclough BM. The suicide rate of epilepsy. Acta Psychiatr Scand 1987; 43: 644-651*
19. *Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM et al. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. Ann Neurol 2001; 49: 336-344*
20. *Barry JJ, Huynh N, Lembke A. Depression in individuals with epilepsy. Curr Treat Options Neurol 2000; 2: 571-585*
21. *Jacoby A, Baker GA, Steen N et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK. Community study. Epilepsia*

1996; 37: 148-161

22. *Silva W, Giagante B, Saizar R et al. Clinical features and prognosis of nonepileptic seizures in a developing country. Epilepsia 2001: 42: 398-401*
23. *Glosser G, Zwil AS, Glosser DS et al. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 53-58*
24. *Gastaut H, Morin G, Leserve N. Etude du comportement des épileptiques psycho-moteur dans l'intervalle de leurs crises. Ann Medico-Psychol 1955; 113: 1-27*
25. *Waxman SG, Geschwind N. The interictal behaviour syndrome of temporal lobe epilepsy. Arch Gen Psychiatry 1975; 32: 1580-1586*
26. *Koch-Stoecker S. Antipsychotic drugs and epilepsy: indications and treatment guidelines. Epilepsia 2002; 43: 19-24*
27. *Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. Am J Psychiatry 1998; 155: 325-336*
28. *Umbright D, Degreef G, Barr WB et al. Postictal and chronic psychoses in patients with temporal lobe epilepsy. Am J Psychiatry 1995; 152: 224-231*
29. *Trimble MR, Ring HA, Schmitz B. Epilepsy. In: Fogel BS, Schiffer RB, Rao SM (eds): Synopsis of Neuropsychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 469-489*
30. *Leinonen E, Tuunainen A, Lepola U. Postoperative psychoses in epileptic patients after temporal lobectomy. Acta Neurol Scand 1994; 90: 394-399*
31. *Aubry JM, Ferrero F, Schaad N. Pharmacothérapie des troubles bipolaires. Paris : Editions Médecines et hygiène, 2004 : 56-113*
32. *Lehrner J, Kalchmayr R, Serles W et al. Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. Seizure 1999; 8: 88-92*

Correspondance à:
Dr. Thomas Will
Psychiatre, psychothérapeute FMH
Hôpitaux Universitaires de Genève
Département de psychiatrie
Service d'accueil, d'urgence et de liaison psychiatrique
Rue Micheli-du-Crest 24
CH 1211 Genève
Tél. 0041 22 372 33 11 bip 6859924
thomas.will@hcuge.ch

Psychiatrische Störungen und Antiepileptika aus epileptologischer Sicht

Anja Bumb und Klaus Meyer,
Epileptologie Klinik Bethesda, Tschugg

Zusammenfassung

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

Epileptologie 2008; 25: 10 – 18

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

Psychiatric Disorders and Antiepileptic Drugs from Neurological View

Most data support an increased risk of behavioural problems and psychiatric comorbidity in epilepsy patients. Often it may be difficult to determine whether psychopathological manifestations especially changes of mood and behaviour are due to drug therapy or multiple other factors. The temporal coherence between epileptic seizure and psychiatric event should always be evaluated, to discriminate the psychiatric event as prodrome, ictal, postictal or interictal. Although a number of the newer antiepileptic drugs seem to be better tolerated than the older ones – mainly Phenobarbital – adverse behavioural effects have also emerged. In the last three decades carbamazepine and valproidacid have become an integral part of the pharmacological treatment of psychiatric conditions, mainly bipolar disorders. The identification of the clinical phenotype and clinical situation associated with a greater risk of developing mood symptoms is very important, so that patients and their families can be informed and patients can be monitored closely. As psychiatric comorbidity often has a serious impact on unfavourable outcomes, physicians have to be made sensitive to positive and negative psychiatric reactions caused by antiepileptic drugs in individual patients.

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

Troubles psychiatriques et antiépileptiques du point de vue du neurologue

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

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

Referenzen: 1 French JA, Kugler AR, Robbins JL et al. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. Neurology. 2003; 60(10):1631-1637 **2** Arzneimittel-Kompendium der Schweiz

Gekürzte Fachinformation Lyrica® (Pregabalin)
Indikation: Periphere neuropathische Schmerzen. Epilepsie: Zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten, die auf andere Antiepileptika ungenügend ansprechen. **Dosierung:** Anfangsdosis: 150 mg verabreicht in 2 oder 3 Einzeldosen. Maximale Erhaltungsdosis: 600 mg in 2 oder 3 Einzeldosen. Dosisreduktion bei eingeschränkter Nierenfunktion. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Leber- und schwere Nierenfunktionsstörungen, Herzinsuffizienz, sedativer Effekt bei älteren Patienten; Schwangerschaft, Stillzeit. **Interaktionen:** Es ist unwahrscheinlich, dass Pregabalin pharmakokinetischen Wechselwirkungen unterliegt, es kann aber die Wirkung von Oxycodon, Lorazepam und Ethanol verstärken. **Häufigste unerwünschte Wirkungen:** Benommenheit, Schläfrigkeit. **Packungen:** Kapseln 25 mg: 14; 50 mg: 84; 75 mg: 14 und 56; 100 mg: 84; 150 mg: 56 und 168; 200 mg: 84; 300 mg: 56 und 168. Verkaufskategorie B. **Zulassungsinhaberin:** Pfizer AG, Zürich. Weitere Angaben siehe Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. LPD 15DEC05

66640-181-AUG07

Pfizer AG
Schärenmoosstrasse 99
8052 Zürich

TRILEPTAL®
Oxcarbazepin

UNBESCHWERT und FREI

Als **einziges neueres Antiepileptikum** bereits bei **Säuglingen** (ab 1 Monat) zugelassen

Trileptal® – das moderne Antiepileptikum* ab 1 Monat[1]

- **hoch wirksam:** effektive Anfallskontrolle[2-4]
- **gute Verträglichkeit** schon bei Säuglingen ab 1 Monat[2, 5–8]
- **einfach anwendbar** bei Säuglingen, Kindern und Erwachsenen[8-10]

* bei partieller Epilepsie mit oder ohne sekundärer Generalisation bei generalisierten tonisch-klonischen Anfällen

1 Piña-Garza JE, et al. Oxcarbazepine as adjunctive therapy is effective and safe in infants and very young children with inadequately controlled partial seizures
2 Bill PA, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. Epilepsy Res 1997; 27: 195–204
3 Beydoun A, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial onset seizures. Neurology 2000; 54: 2245–2251
4 Zsóter A, et al. Long-term retention rates of the newer antiepileptic drugs in childhood-onset epilepsies difficult to treat. Neuropaediatrics 2004; 35: 60 (abstract)
5 Albani F, et al. Immediate (overnight) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to a progressive switch. Seizure 2004; 13: 254–263
6 Reinikainen KJ, et al. Comparison of oxcarbazepine and carbamazepine: a double-blind study. Epilepsy Res 1987; 1: 284–289
7 Dam M, et al. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed previously untreated epilepsy. Epilepsy Res 1989; 3: 70–76
8 Guerreiro MM, et al. A double-blind controlled trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. Epilepsy Res 1997; 27: 205–213
9 Schmidt D, et al. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. Acta Neurol Scand 2001; 104: 167–170
10 Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2006, www.kompendium.ch

Z: Oxcarbazepin, Filmtabletten mit Bruchkerbe zu 150 mg, 300 mg und 600 mg. Orale Suspension 60 mg/ml. **I:** Behandlung von partiellen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen, bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 1 Monat oder älter. **D:** Mono- oder Kombinationstherapie. Filmtabletten und orale Suspension sind bei gleicher Dosierung austauschbar. Auf 2 Einzeldosen verteilt einnehmen. Erwachsene: 600–2400 mg/d. Kinder ab 1 Monat: 8–10 mg/kg/d. Wenn klinisch indiziert, kann die Tagesdosis bei Kindern in Abständen einer Woche in Schritten von höchstens 10 mg/kg/d bis zu einer max. Tagesdosis von 60 mg/kg/d gesteigert werden. Detaillierte Informationen zur Dos.: s. Kompendium. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Oxcarbazepin oder einen der Hilfsstoffe. **VM:** Überempfindlichkeitsreaktionen auf Carbamazepin. Über schwere Hautreaktionen einschliesslich Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (arzneimittelinduziertes Lyell's Syndrom) und Erythema multiforme wurde in sehr seltenen Fällen berichtet. Multi-Organ Hypersensitivitätsreaktionen traten in engem zeitlichem Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit Trileptal auf. Es liegen nur wenige Berichte vor und das Beschwerdebild dieser Störung war sehr variabel. Besonders bei älteren Patienten, bei vorbestehender renaler Erkrankung, vorbestehendem niedrigem Natriumspiegel und bei gleichzeitiger Behandlung mit Natriumspiegel senkenden Arzneimitteln oder nichtsteroidalen Antirheumatika, bei Hyponatriämie: Serumnatriumspiegel vor der Behandlung bestimmen, danach nach etwa zwei Wochen und dann während drei Monaten der Behandlung monatlich. Bei Herzinsuffizienz regelmässige Gewichtskontrolle, um das Auftreten einer Flüssigkeitsretention festzustellen. Vorsicht bei vorbestehender Störung der Reizleitung am Herzen. Leberfunktionsstörung. Abrupter Behandlungsabbruch. Hormonelle Kontrazeptiva. Alkohol. **IA:** Hemmt CYP2C19, induziert CYP3A4 und CYP3A5. Hormonale Kontrazeptiva. Andere Antiepileptika. Lithium. **UW:** Sehr häufig: Müdigkeit, Benommenheit, Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Doppelsehen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel. Häufig: Asthenie, körperliche Unruhe, Affektabilität, Gedächtnisstörung, Apathie, Ataxie, Verwirrtheit, Depression, Nystagmus, Aufmerksamkeitsstörung, Tremor, Lethargie, Akne, Alopezie, Exanthem, verschwommenes Sehen, Sehstörungen, Verstopfung, Durchfall, Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Hyponatriämie, erhöhte Bluharnsäure. Gelegentlich: Urticaria, Leukopenie, Zunahme der Transaminasen und/oder alkalischen Phosphatase. Sehr selten: Angioödem, Multi-Organ-Hypersensivität, schwere allergische Reaktionen einschliesslich Stevens-Johnson-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Arrhythmie, Thrombozytopenie, Hepatitis, symptomatische Hyponatriämie. Seltene/sehr seltene unerwünschte Wirkungen: s. Kompendium. **P:** Filmtabletten zu 150 mg: 50*; zu 300 mg: 50* und zu 600 mg: 50*. Orale Suspension zu 60 mg/ml: 100 ml*, 250 ml*. Verkaufskategorie B.
*kassenzulässig

12734

NOVARTIS

Novartis Pharma Schweiz AG, Postfach, 3001 Bern, Tel. 031 377 51 11, www.novartispharma.ch

Einleitung

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

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

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

Die Kenntnis des diesbezüglichen Profils der einzelnen Antiepileptika ist deshalb sehr wichtig; denn nicht nur das Einführen, sondern auch die Reduktion oder das Absetzen von Antiepileptika kann mit einer grossen Variabilität psychiatrischer Nebenwirkungen behaftet sein, die irrtümlicherweise als primär psychiatrische Komorbiditäten verkannt werden können. Die Evaluation möglicher psychiatrischer Symptome sollte deshalb vor allem bei therapieresistenten Patienten regelmässig im Rahmen der neurologischen Untersuchung durchgeführt werden. Immer sollte die psychiatrische Familien- und Eigenanamnese bereits vor Manifestation der Epilepsie erhoben werden. Ferner sollten psychiatrische Symptome wie Stimmungsschwankungen, depressive Verstimmungen und deren Auftreten, vor allem im zeitlichen Zusammenhang mit den Anfällen, beurteilt und im Anfallskalender eingetragen werden.

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

Psychiatrische Phänomene und Iktus

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

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

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

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

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

Psychiatrische Komorbiditäten

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

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

Depression

Die Inzidenz der Depression bei Epilepsiekranken zeigt einen weiten Streubereich zwischen 11 % und 62 %. Depressive Symptome können bei Epilepsiekranken nicht nur durch antiepileptische Therapie, sondern durch viele andere krankheits- oder auch umgebungsabhängige Faktoren bedingt sein. Auch lässt sich nicht festlegen, dass Epilepsiekranke eine höhere Neigung zu Depressionen haben als von anderen chronischen neurologischen Erkrankungen Betroffene [3]. Ein Zusammenhang mit Folsäuredefizit wird teils kritisch diskutiert [9].

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

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

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

Manie

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

Psychosen

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

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

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

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

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

Persönlichkeitsstörungen

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

Aggressives Verhalten

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

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

Angst

Angst ist ein bei Epilepsiekranken häufiges Phänomen. Die iktale Angst ist mit fast 60 % die häufigste psychische Aurasymptomatik. Häufig zeigen sich aber begleitende motorische Anfallssemiologien oder Veränderungen des Bewusstseins. Ferner ist zu berücksichtigen, dass bis zu 25 % der Patienten mit iktaler Angst auch interiktale Panikattacken oder eine interiktale Angststörung haben. Postiktale Angst tritt bei fast 45 % von Patienten mit fokaler therapieresistenter Epilepsie bei mehr als der Hälfte der Anfälle auf. Sie dauert durchschnittlich 24 Stunden bei einer Schwankungsbreite zwischen 0,5 – 148 Stunden und ist nicht selten mit depressiven Symptomen vergesellschaftet. Auch diese Patienten haben in fast einem Drittel der Fälle zusätzlich eine interiktale Angststörung [3].

Antiepileptika

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

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

Phenobarbital

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

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

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

Phenytoin

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

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

Ethosuccimid

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

Carbamazepin

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

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

Benzodiazepine

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

Valproinsäure

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

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

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

Vigabatrin

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

Oxcarbazepin

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

Lamotrigin

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

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

Gabapentin

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

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

Felbamat

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

Topiramat

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

Levetiracetam

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

Pregabalin

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

Zonisamid

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

Problematik

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

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

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

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

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

Schlussfolgerung

Depressive Verstimmung, Angst- und Verhaltensstörungen sind die häufigsten Symptome im Rahmen psychiatrischer Komorbiditäten bei Epilepsie [1]. Bezüglich „Psychiatrische Nebenwirkungen" der Antiepileptika stehen Verhaltensstörungen und depressive Verstimmungen im Vordergrund [21]. Die Induktion von Psychosen ist signifikant seltener, aber für Patient und Umgebung meist gravierender.

Psychiatrische Störungen treten häufiger bei Epilepsiekranken mit organischen Hirnläsionen auf, die erfahrungsgemäss auch therapieresistenter sind und eine ungünstigere soziale Situation haben. Die Sensibilität gegenüber einer antiepileptischen Medikation, die psychiatrische Störungen induzieren kann, ist bei diesen Patienten signifikant erhöht. Ausserdem ist, insbesondere bei höherer Dosierung aller Antiepileptika, an die Induktion von psychiatrischen oder Verhaltens-Störungen im Rahmen des so genannten „drugged feeling" zu denken [17].

Beim Auftreten von psychiatrischen Störungen sollte immer deren zeitliche Latenz zum letzten Anfall und deren Dauer erfasst werden; iktale oder periiktale Phänomene sollten in der Regel zuerst durch Ausbau der antiepileptischen Therapie behandelt werden. Bei wiederholtem Auftreten werden allerdings zum Beispiel postiktale Psychosen prophylaktisch mit einer Kombination aus Neuroleptika und Benzodiazepinen behandelt. In diesen Fällen hat eine Therapie mit rein psychotropen Medikamenten in der Regel keinen ausreichenden Effekt [3].

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

- Ist eine signifikante Reduktion der Anfallsfrequenz zu verzeichnen (forcierte Normalisierung – häufiger bei Psychosen, „Release"-Phänomen – häufiger bei Behinderten).
- Spielen pharmakokinetische oder dynamische Interaktionen mit Antiepileptika oder einer bereits installierten Psychopharmakotherapie eine Rolle?
- Sind ein „vorsichtiges Titrationsschema" und „eher niedrige Maximaldosen" gewählt?
- Ist die neu aufgetretene Psychopathologie „typisch" (siehe oben) für das neu eingeführte Antiepileptikum?
- Kann der Einsatz, vor allem aber die Kombination von GABAergen Substanzen bei bereits vorhandener Psychopathologie oder hoher Vulnerabilität vermieden werden?
- Ist eine Monotherapie mit einem „eher unproblematischen" Antiepileptikum möglich?

Generell ist zu vermerken, dass jedes Antiepileptikum psychiatrische Phänomene oder Verhaltensstörungen auslösen kann **(Tabelle 1)**.

Bei Phenobarbital sind vor allem depressive Verstimmungen und Verhaltensprobleme im Sinne von Agitation, vor allem bei Kindern, beschrieben. Aber auch andere GABAerg wirkende Antiepileptika können das Verhalten negativ beeinflussen. Psychosen sind am häufigsten unter Zonisamid beschrieben, sie können aber unter fast allen Antiepileptika auftreten. Auch Verhaltensstörungen im Sinne von vermehrter Reizbarkeit bis zur Aggression sind von vielen Antiepileptika bekannt. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass vor allem bei Levetiracetam insbesondere bei „Risikopatienten" daran zu denken ist.

Aber auch die potenziell positiv psychotrope stimmungsstabilisierende, antimanische Wirkung von Carbamazepin und Valproat und die stimmungsstabilisierenden, antidepressiogenen Effekte von Lamotrigin sollten gegebenenfalls bewusst therapeutisch eingesetzt werden. Anxiolytische Effekte sind unter Pregabalin stärker ausgeprägt als bei Gabapentin .

Diese „positiven Nebenwirkungen" der Antiepileptika müssen auch bei Reduktion und Absetzen von Antiepileptika berücksichtigt werden. So traten in einer Studie von Ketter nach Absetzen bei über 1/3 der Patienten mässige bis schwerwiegende Psychopathologien, vorwiegend Angst und Depressionen, auf, die nicht durch reine Anfallszunahme bedingt waren [16].

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Epilepsiekranke mit psychiatrischer Komorbidität in der Regel ein deutlich schlechteres Outcome haben. Es ist deshalb sehr wichtig, dass der behandelnde Neurologe Patient und Umgebung über das mögliche Auftreten von psychiatrischen Störungen, insbesondere bei Änderung der antiepileptischen Medikation, gut aufklärt und engmaschig kontrolliert. Ferner sollten die „positiven psychiatrischen Nebenwirkungen" der Antiepileptka bewusst therapeutisch eingesetzt werden.

Tabelle 1:
Antiepileptikabedingte Nebenwirkungen (modifiziert nach T.A. Glauser) [10]

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

a Negatives und positives Verhalten: -, selten oder nicht gemeldet; +, 0-20 %; ++, 21-40 %; +++,>40 %
b Psychiatrische Nebenwirkungen: -, selten oder nicht gemeldet; +, 1-3 %; ++,4-10 %; +++, >10 %
c Anxiolyse
d bei Risikopatienten
e bei „Add on"-Therapien

Referenzen

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

15. Ritaccio AL, Devinsky O. Personality disorders in epilepsy. In: Ettinger BA, Kanner AM (eds): Psychiatric Issues in Epilepsy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 147-162
16. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. Neurology 1999; 53(Supp 2): S53-67
17. Glauser TA. Effects of antiepileptic medications on psychiatric and behavioral comorbidities in children and adolescents with epilepsy. Epilepsy Behav 2004; 5(Suppl 3): S25-32
18. Brent DA, Crumrine PK, Varma RP et al. Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. Pediatrics 1987; 80: 909-917
19. Lopez-Gomez M, Ramirez-Bermudez J, Campillo CA et al. Primidone is associated with interictal depression in patients with epilepsy. Epilepsy Behav 2005; 6: 413-416
20. Smith DB, Mattson RH, Cramer JA et al. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone. Epilepsia 1987; 28(Suppl 3): S50-58
21. Schmitz B. Psychiatric syndromes related to antiepileptic drugs. Epilepsia 1999; 40(Suppl 10): S65-S70
22. Glauser TA. Behavioral and psychiatric adverse events associated with antiepileptic drugs commonly used in pediatric patients. J Child Neurol 2004; 19(Suppl 1): S25-38
23. Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. Epileptic Disord 2004; 6: 57-75
24. Dodrill CB, Troupin AS. Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. Neurology 1977; 27: 1023-1028
25. Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. J Clin Psychiatry 2000; 61: 123-128
26. Levinson DF, Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. Neurology 1999; 53: 1503-1511
27. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor Jr SR, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. Epilepsy Behav 2007; 10: 105-110
28. Besag FM. Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. Expert Opin Drug Saf 2004; 3: 1-8
29. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD et al. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. Epilepsia 2003; 44: 659-663
30. Dinkelacker V, Dietl T, Widman G et al. Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. Epilepsy Behav 2003; 4: 537-547
31. Baker GA, Marson AG. Cognitive and behavioural assessments in clinical trials: what type of measure? Epilepsy Res 2001; 45: 163-167
32. Mattson RH. Cognitive, affective, and behavioural side effects in adults secondary to antiepileptic drug use. Rev Neurol Dis 2004; 1(Suppl 1): S10-17
33. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. Pharmacotherapy 1998; 18: 84-112
34. Trimble MR, Rüsch N, Betts T et al. Psychiatric symptoms after therapy with new antiepileptic drugs: psychopathological and seizure related variables. Seizure 2000; 9: 249-254

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

Psychiatrische Aspekte der Epilepsiechirurgie

Steffi Koch-Stoecker,
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bethel, Bielefeld

Zusammenfassung

Epilepsiechirurgische Kandidaten haben weitgehende Hoffnungen auf Verbesserung ihrer Lebensqualität. Die Chancen auf positive Veränderung sind aber nicht nur an das Erreichen von Anfallsfreiheit, sondern auch an bestehende psychische Belastungen gekoppelt. Diese Tatsache sowie das Wissen um die hohe psychiatrische Komorbidität bei epilepsiechirurgischen Kandidaten (zwischen 40 % und 50 %) und die postoperativen psychischen Komplikationen lassen eine psychiatrische Evaluation und gegebenenfalls Therapie prä- und postoperativ in epilepsiechirurgischen Zentren unerlässlich erscheinen.

In der präoperativen Phase werden am häufigsten depressive Störungen diagnostiziert, die eher bei rechtstemporalem Fokus auftreten und auch das Auftreten von postoperativen Depressionen begünstigen.

Unter den Psychosen sind postiktal auftretende als Operationsindikation zu sehen, da sie nach der resektiven Behandlung unter Anfallsfreiheit sistieren. Allerdings gehen sie häufig mit postoperativen Depressionen einher.

Bei chronisch interiktalen Psychosen weiss man inzwischen, dass sich diese postoperativ nicht verschlechtern. Sie werden somit nicht mehr als Kontraindikation betrachtet.

Schwere Persönlichkeitsstörungen sind prädiktiv für postoperative psychische Komplikationen und auch für eine reduzierte Anfallsfreiheitsprognose. Hier ist besondere Sorgfalt im Behandlungsprozess angezeigt.

Postoperativ ist die Depression mit ca. 10 % der (bevorzugt rechts) temporal resezierten Patienten die häufigste Komplikation, die aber mit Antidepressiva und psychotherapeutischer Behandlung zu beeinflussen ist und meist noch im ersten postoperativen Jahr sistiert.

Schwieriger und sehr belastend sind die de-novo-Psychosen, für die möglicherweise Gangliogliomresektionen prädiktiv sind.

Neu auftretende nicht-epileptische Anfälle kommen vor und betreffen oft Patienten mit Traumavorgeschichten und anderen psychogenen Bewältigungshindernissen.

Über lange Sicht und unter angemessener psychiatrischer Begleitung bessert sich auch bei den meisten psychiatrisch belasteten Patienten die Lebensqualität, besonders dann, wenn durch die Operation vollständige Anfallsfreiheit erreicht wurde.

Epileptologie 2008; 25: 19 – 27

Schlüsselwörter: Epilepsiechirurgie, postoperative Depression, de novo-Psychose, Persönlichkeitsstörung, psychiatrische Komplikation

Psychiatric Aspects of Epilepsy Surgery

There are far-reaching hopes concerning improvement of quality of life in epilepsy surgery candidates. But positive postoperative development is not only linked to seizure freedom, it also depends on effects of psychiatric comorbidities which are high in this patient group (40 % to 50 %). For those reasons and because of new postoperative psychiatric complications it is essential to offer psychiatric evaluations for all surgery candidates.

In *preoperative evaluation* depression is the most frequent psychiatric diagnosis, especially in patients with right temporal focus. Preoperative depression seems to facilitate the development of a postoperative depressive phase.

Postictal psychoses are seen as an indication for epilepsy surgery because of their disappearance concurrent with postoperative seizure stop. Unfortunately they seem to induce postoperative depression.

Meanwhile it has become evident that there is no risk for deterioration in chronic interictal psychoses and thus no necessity to set contraindications for this patient-group.

Severe personality disorders are predictive for postoperative psychiatric complications as well as for reduced probability of seizure relief. Those patients need special care and psychiatric attention during the perioperative process.

The most frequent *postoperative complication* is depression (about 10 % of patients, right temporal resections preferred) which reacts well to treatment (antidepressants and psychotherapy). It terminates itself during the first postoperative year.

More awkward and impeding are de-novo-psychoses, predicted probably by ganglioglioma-resections.

New non-epileptic seizures are seen in patients with psychotraumatic histories or comparable coping barriers.

In the long run – under the escort of adequate psychiatric treatment – quality of life improves even in most of psychiatrically burdened patients, especially under the condition of complete seizure-freedom.

Key words: Epilepsy surgery, postoperative depression, de novo psychosis, personality disorder, psychiatric complication

Aspects psychiatriques de la chirurgie épileptique

Les candidats à la chirurgie épileptique placent tous leurs espoirs dans une telle intervention. Mais pour que leur qualité de vie puisse effectivement s'améliorer comme ils l'attendent, il ne suffit pas de leur assurer une vie sans crises, il faut aussi alléger le fardeau mental que représente souvent la maladie. Cette réalité, conjuguée au fait bien connu de la forte comorbidité psychiatrique chez les candidats à la chirurgie épileptique fait apparaître la nécessité indispensable d'une évaluation psychiatrique et, le cas échéant, d'une thérapie pré- et post-opératoire dans des centres de chirurgie épileptique.

C'est dans la phase pré-opératoire que les troubles dépressifs sont le plus souvent diagnostiqués. Ils se localisent de préférence dans le lobe temporal droit et favorisent aussi la survenue de dépressions post-opératoires.

Parmi les psychoses, celles qui surviennent en phase post-ictale sont à considérer comme indication pour opérer, étant donné qu'elles s'arrêtent après un traitement résectif et la disparition des crises. Malheureusement, elles semblent induire des dépressions post-opératoires.

Concernant les psychoses interictales chroniques, on sait de nos jours qu'elles ne s'aggravent pas après l'opération. Elles ne sont donc plus considérées comme une contre-indication.

Les fortes perturbations de la personnalité laissent augurer de complications psychiques post-opératoires et conduisent aussi à un pronostic réservé concernant la disparition des crises. Dans ces cas, le processus de traitement nécessite un soin tout particulier.

Avec une incidence de l'ordre de 10%, la dépression est la complication post-opératoire que l'on observe le plus fréquemment chez les patients ayant subi une résection temporale (surtout à droite), les traitements aux antidépresseurs et psychothérapeutiques permettent cependant de l'influencer favorablement, de sorte qu'elle disparaît généralement encore au cours de la première année post-opératoire.

Les psychoses de novo pour lesquelles les résections du gangliogliome semblent être prédictives sont plus rebelles et extrêmement éprouvantes pour le sujet.

Des nouvelles crises non épileptiques peuvent survenir, elles concernent souvent les patients avec des antécédents de traumatisme et d'autres obstacles psychogènes difficiles à surmonter.

Sur le long terme et avec un suivi psychiatrique approprié, la qualité de vie s'améliore aussi chez la plupart des patients à problèmes psychiatriques, en particulier lorsque l'opération a permis de les libérer complètement de toute crise.

Mots clés : chirurgie épileptique, dépression post-opératoire, psychose de novo, perturbation de la personnalité, complications psychiques

1. Die Notwendigkeit psychiatrischer Diagnostik bei Epilepsiechirurgie

In den letzten zwanzig Jahren hat sich die resektive Epilepsiebehandlung zunehmend zu einer gut etablierten und erfolgreichen Therapie chronisch resistenter fokaler Epilepsien entwickelt.

In dieser Zeit hat sich auch bezüglich der wahrgenommenen Notwendigkeit psychiatrischer Diagnostik einiges getan. Kanner [1] beklagt zwar, dass in den USA weniger als 25 % der epilepsiechirurgischen Zentren einen Psychiater im Team haben, in einer internationalen Umfrage der ILAE-Kommission „Psychobiology" von 2003 gaben aber immerhin 26 von 60 antwortenden epilepsiechirurgischen Abteilungen an, psychiatrisch prä- und postoperativ zu evaluieren, ohne die Art der Diagnostik genauer zu spezifizieren (Koch-Stoecker S, Krishnammorthy E, Kanemoto K, Schmitz B. Internationale Umfrage zur psychiatrischen Versorgung in epilepsiechirurgischen Zentren. Publikation in Vorbereitung.).

Die Notwendigkeit der psychiatrischen Evaluation ergibt sich auf Seiten der Patienten aus deren Erwartungen an eine Operation, die weit über Anfallsfreiheit hinausgehen und in der Regel auch psychische und soziale Dimensionen betreffen [2]. Zugleich wird auf Seiten der Behandler die hohe Komorbidität psychischer und epileptologischer Störungen zunehmend besser erkannt. Dazu tragen eindrucksvolle neuere Ergebnisse aus grossen Untersuchungsreihen bei, die gemeinsame ätiologische und pathogenetische Mechanismen von Epilepsie und psychischen Störungen bestätigen. Viel diskutiert ist die Studie von Hesdorffer et al. [3], in der belegt wird, dass die Wahrscheinlichkeit von Anfällen im höheren Lebensalter durch vorausgegangene Depression ansteigt. In ähnliche Richtung weisen die Ergebnisse einer Untersuchung aus einem grossen dänischen Erkrankungsregister [4], die als Risikofaktor für die Entwicklung einer (schizophrenen) Psychose unter anderem eine Familienanamnese epileptischer Anfälle ausweist. Auch das Ergebnis, dass das Ausmass der epilepsiechirurgischen Resektion die Entwicklung postoperativer psychischer Störungen vorhersagt [5], kann als Beleg für pathogenetische Gemeinsamkeiten von Epilepsie und psychischer Störung betrachtet werden.

2. Die prächirurgische psychische Situation epilepsiechirurgischer Kandidaten

2.1. Psychiatrische Komorbidität bei Kandidaten für eine Temporallappen-Teilresektion

Die Zusammenstellung von Studien zur psychiatrischen Komorbidität epilepsiechirurgischer Kandidaten vor Temporallappen-Teilresektionen zeigt eine besonders hohe prächirurgische psychische Belastung dieser Patienten (vergleiche **Tabelle 1**). Dabei unterscheiden

Tabelle 1:
Psychiatrische Störungen prä- und postoperativ bei temporalen Resektionen (auszugsweise entnommen aus [78])
(+) Nummer in der Literaturliste

Studie (+)	Anzahl Pat. (n)	prä-operativ	post-operativ
Temporal			
Taylor 1972 [6]	100	87 %	68 %
Jensen 1979 [7]	74	85 %	69 %
Polkey 1983 [8]	40	–	58 %
Stevens 1990 [9]	14	38 %	36 %
Naylor 1994 [10]	37	35 %	38 %
Manchanda 1996 [11]	231	45 %	–
Ring 1998 [12]	60	20 %	57 % (3 Mon. postop.)
Ring 1998 [12]	60	20 %	20 % (6 Mon. postop.)
Blumer 1998 [13]	44	57 %	39 %
Glosser 2000 [14]	44	65 %	65 %
Anhoury 2000 [5]	109	44 %	58 %
Kanemoto 2001 [15]	52	42 %	37 %
Inoue 2001 [16]	226	27 %	24 %
Cankurtaran 2005 [17]	22	27 %	27 %

(unterschiedliche Katamnesezeiten von 6 Monaten bis 12 Jahren)

sich die einzelnen Untersuchungen massgeblich in ihren Ergebnissen voneinander (zwischen 20 % und 87 %), was auf unterschiedliche Patienten-Selektionsstrategien in den Zentren, unterschiedliche psychiatrisch-diagnostische Methoden und Unsicherheiten in der Klassifikation der Auffälligkeiten aufgrund der atypischen psychischen Störungsbilder bei Epilepsie hinweist.

Nimmt man die prozentualen Ergebnisse aller in der Tabelle angeführten Studien zusammen, so ergibt sich ein Durchschnitt von 46 % psychischer Störungen bei prächirurgischen Kandidaten. Erstaunlicherweise ist die prozentuale Häufigkeit postoperativer psychischer Störungen im Ganzen ebenfalls exakt 46 %, was darauf hinweist, dass sich Wegfall von Störungen und Neuerwerb in etwa die Waage halten (Literatur zur Tabelle: [5-17]). Im Grunde sollte man mit dieser Erkenntnis zufrieden sein, will man doch Anfälle und nicht psychische Erkrankungen per Epilepsiechirurgie behandeln. Implizit besteht jedoch bei Patienten und Behandlern die Erwartung, dass durch epilepsiechirurgische Interventionen mehr als nur Anfallsfreiheit erzielt werden soll und selbstverständlich auch die psychische Situation stabilisiert wird.

2.2. Die Bedeutung der Erwartungen an die Epilepsiechirurgie

Diese Erwartung einer umfangreichen über Anfallsfreiheit hinausgehenden Besserung nach dem chirurgischen Eingriff wird jedoch nicht notwendigerweise erfüllt. Psychosoziale Belastungen sind oftmals chronisch mit der komplexen Lebenssituation verbunden, Kränkungen und Kränkbarkeit oder Stigmatisierungen nicht nur mit Anfällen, sondern auch mit psychischen Auffälligkeiten verknüpft. Sie enden nicht mit dem Sistieren der Anfälle [18]. Dabei überschätzen gerade psychisch belastete Menschen ihre Erwartungen an eine Operation. Je deutlicher die Erwartungen über die reine Anfallsfreiheit hinausgehen, umso grösser ist die Gefahr, enttäuscht zu werden [19]. Diejenigen, deren Ziele realistisch sind und die deshalb zufriedener abschneiden, sind Patienten mit solidem familiärem Hintergrund und affektiver Stabilität [20]. Prächirurgische psychiatrische Abklärung muss sich mit diesen impliziten Erwartungen auseinandersetzen und mit dem Patienten und seinem sozialen Netz an einer Korrektur unerfüllbarer Hoffnungen arbeiten.

2.3. Präoperative affektive Störungen: Depression und Angst

Die Beurteilung affektiver Störungen im prächirurgischen Kontext ist deshalb besonders problematisch, weil die klinische Symptomatik nur selten in die Standardkategorien psychiatrischer Klassifikationen passt. Depressive Störungen bei Epilepsiepatienten erfüllen in der Regel nicht die Kriterien einer klassischen depressiven Episode, sondern sind in Dauer, Ausprägung und symptomatischer Erscheinung ein eigenständiges klinisches Bild. Blumer [21] hat in Anlehnung an Kraepelins „epileptische Verstimmungszustände“ diese epilepsietypische Symptomkonstellation als „interiktales dysphorisches Syndrom“ bezeichnet. Das Syndrom ist viel-

gestaltig mit kurz dauernden, rasch wechselnden Zuständen irritierbarer, depressiv-gereizter Stimmung und anschliessenden Schuldgefühlen, die bis zur Suizidalität führen können. Diese Besonderheit und klassifikatorische Herausforderung, der inzwischen mit der Publikation eines epilepsiespezifischen Diagnosesystems Rechnung getragen werden soll [22], ist vermutlich für die grosse Varianz depressiver Störungen in Studien prächirurgischer Kandidaten verantwortlich, die Ergebnisse zwischen 27 % [17] und 77 % [23] erbrachten. Auch die Unterschiedlichkeit der diagnostischen Strategien (Selbstratings vs. psychiatrische Interviews) erklärt einen Teil der Varianz der Ergebnisse. Deutlich ist jedoch, dass depressive Symptome in ihrer Häufigkeit bei epilepsiechirurgischen Kandidaten alle anderen psychischen Störungen übertreffen.

Die Frage nach dem Verlauf depressiv-dysphorischer Syndrome in der postoperativen Phase ist nicht eindeutig beantwortbar. Es gibt Studien, die zeigen, dass vorbestehende depressive Symptome das Auftreten einer postoperativen Depression erleichtern [24], allerdings wurde auch berichtet, dass bis zu der Hälfte aller präoperativ depressiven Patienten nach der Operation langfristig depressionsfrei wurden [23]. Ältere Untersuchungen zeigten, dass sich aggressiv-irritable Symptomkonstellationen im postoperativen Verlauf bessern (zum Beispiel [25-27]).

Auch die Klassifikation von Angstsymptomen ist problematisch, da man einerseits einfache phobische und generalisierte Angststörungen bei Epilepsiepatienten findet, aber auch Angst im Rahmen von epilepsiegeprägten Persönlichkeitsstörungen, Angst im Rahmen von Auren, die manchmal schwer von Panikstörungen zu unterscheiden ist, sowie unspezifische Zukunftsangst, die durch Angst vor der Operation selbst intensiviert werden kann. Insofern findet man eine Palette von Angstsymptomen, die manchmal schwer zu entwirren sind.

Angstauren können, wie erwähnt, das Auftreten von affektiven Störungen im postoperativen Kontext begünstigen [28].

Zur Lateralität präoperativer Affektstörungen finden sich in Studien keine eindeutigen Hinweise, allerdings mehr Belege für einen rechtstemporalen Fokus (zum Beispiel [23, 29 - 31]).

2.4. Präoperative Psychosen

Nach einer Phase strikter Kontraindikation zur Operation von Epilepsiepatienten mit chronischen Psychosen, die auf frühen, allerdings methodisch problematischen Studien basierte (zum Beispiel [6, 7]), wonach sich diese Patienten postoperativ eher verschlechtern, hat Fenwick mit seinem Votum, dass eine Psychose ohne Epilepsie immer besser sei als eine Psychose mit Epilepsie [32] glücklicherweise eine Änderung in dieser Haltung initiiert. Inzwischen gibt es zwar nur wenige, aber ermutigende Fallsammlungen [33, 34]. Danach wurden von zusammen 11 Patienten 10 anfallsfrei, nur zwei Patienten befanden sich postoperativ in einem psychiatrisch schlecht(er)en Zustand. Es hat sich gezeigt, dass für präoperative Psychosepatienten intensive Rehabilitationsplanungen bereits vor der Operation unerlässlich sind, um in der vulnerablen postoperativen Phase Exazerbationen zu vermeiden [35, 36]. Auch ist es wichtig, Patienten und Betreuungspersonen präoperativ darüber aufzuklären, dass sie zwei unterscheidbare Störungen haben, und dass eine positive Wirkung der Operation auf die Psychose nicht primär erwartbar ist.

Im Gegensatz zur Vorsicht bei interiktalen Psychosen gilt das Vorliegen einer postiktalen Psychose – eine relativ häufige psychische Begleitstörung bei mehr als 10 % der epilepsiechirurgischen Kandidaten [37, 38] – sogar als Operationsindikation. Nach der Resektion darf bei dieser Gruppe unter Anfallsfreiheit auch ein Wegfall der an die Anfälle gekoppelten Psychose erwartet werden [15, 39]. Die gute Prognose bei Anfallsfreiheit hinsichtlich der Psychose wird allerdings geschmälert durch die besondere Anfälligkeit dieser Patientengruppe für postoperative Depression [15, 40].

2.5. Persönlichkeitsstörungen und nicht-epileptische Anfallsattacken

Unter der Definition von Persönlichkeitsstörungen als Ergebnis maladaptiver biografischer Bedingungen, die zu normabweichenden Verhaltenszügen und einer reduzierten Stressverarbeitungsfähigkeit führen, ist zu erwarten, dass bei Epilepsien mit frühem Beginn zahlreiche Persönlichkeitsstörungen zu finden sind. Epilepsiepatienten unterliegen organischen Einschränkungen, sozialen Restriktionen und medikamentösen Nebenwirkungen, die das Gelingen einer zufrieden stellenden Persönlichkeitsentwicklung erschweren. Im Operationskontext ist zu erwarten, dass sie sich mit den perioperativen Belastungen schwer tun und neue psychische Störungen entwickeln. Die Datenlage hierzu ist bisher eher dürftig.

Nach einem frühen prä- vs. postoperativen Vergleich von 27 operierten Patienten durch Hill im Jahr 1957 [41], bei dem die postoperative Reduktion von aggressiven Zügen zusammen mit einer höheren Frustrationstoleranz, aber auch mit postoperativ auftretenden depressiven Symptomen sowie eine Änderung (Steigerung) des sexuellen Erlebens beschrieben wurde, und nach einigen instruktiven Fallbeschreibungen [42, 43] wurden in den Folgejahren Persönlichkeitsstörungen kaum untersucht. In einer Studie wurden 18 % Persönlichkeitsstörungen bei chirurgischen Kandidaten gefunden [11], in unserem Epilepsiezentrum waren es 60 % [41]. Bei der Untersuchung des postoperativen Verlaufs fanden wir in der Gruppe der „organischen", direkt Epilepsie-korrelierten Persönlichkeitsstörungen, und bei denjenigen mit Diagnosen aus Cluster A nach DSM [44]

(paranoid, schizoid...) ein erhöhtes Risiko für postoperativ neue Psychosen, Patienten mit Diagnosen aus Cluster B (Borderline, histrionisch...) tendierten zu postoperativen dissoziativen Symptomen, wie zum Beispiel nicht-epileptische Anfallsattacken. Cluster C- Patienten hatten einen unkomplizierten postoperativen Verlauf, sofern nicht ein intellektuelles Defizit hinzukam. Dann bestand ebenfalls ein erhöhtes Psychoserisiko [40]. Auch die globale Gefahr postoperativ psychiatrisch zu dekompensieren (gemessen an postoperativen psychiatrischen Krankenhausaufenthalten), konzentriert sich stark auf persönlichkeitsgestörte Patienten [45].

Das Vorliegen von nicht-epileptischen Anfällen bei epilepsiechirurgischen Kandidaten wird auf 5 bis 10 Prozent geschätzt [46, 47]. Häufig sind die betroffenen Patienten traumatisierte und/oder persönlichkeitsgestörte Menschen. Die grosse Überschneidung der Symptomgruppen lässt die Frage aufkommen, ob nichtepileptische Anfälle eine eigene diagnostische Entität oder Symptom einer komplexen psychotraumatischen Störung sind.

In einer Untersuchung von 17 Patienten mit zusätzlichen nichtepileptischen Anfällen schnitten diese hinsichtlich der postoperativen Anfallsreduktion nicht schlechter ab als andere Kandidaten [48]. Vor einer Operation muss ein wirksamer psychotherapeutischer Prozess initiiert sein, der die Differenzierung der Anfallstypen und das zu erwartende Ergebnis, sowie die psychischen Konditionen der nicht-epileptischen Anfälle thematisiert [49].

3. Das perioperative Setting

Patienten kommen in der Regel zur Operation nach einer langen Geschichte chronischer Epilepsie mit zahlreichen Einschränkungen und Kränkungen. Sie erwarten viel, genug jedenfalls, sich freiwillig auf den Wahleingriff einer zerebralen Resektion einzulassen. Das prächirurgische Prozedere ist gekennzeichnet von unangenehmen Untersuchungen wie zum Beispiel das mehrtägige 24-Stunden EEG-Monitoring, während dessen sich die Patienten in einer ausgesprochen abhängigen Lage befinden. Phantasien zur Videoüberwachung und Sorgen um zukünftige Operationskomplikationen sind an der Tagesordnung. Die psychiatrische Begleitung der Patienten sollte die Vermittlung von Sicherheit, die Stabilisierung in Krisen und die Behandlung von auftretenden psychischen Komplikationen wie (prä-)psychotische Symptome [35, 50] umfassen. Die Zeit des Monitorings bietet auch die Chance, Angehörige mit den zu erwartenden Änderungen und möglichen psychischen Komplikationen vertraut zu machen.

4. Die postoperative psychische Entwicklung

4.1. Postoperative neue psychische Störungen

Übereinstimmend wird in Studien festgestellt, dass im ersten halben Jahr nach epilepsiechirurgischen Temporallappenteilresektionen eine erhöhte Anfälligkeit für psychische Komplikationen besteht. Dabei haben sowohl biologische Erklärungsmodelle als auch psychosoziale Faktoren einen Einfluss. Einerseits sind morphologisch neuronale Netzwerke durch die Resektion durchtrennt und müssen sich neu konstituieren, was eine emotionale Instabilität bewirken kann, andererseits stellen Rollenveränderungen unter Anfallsfreiheit sowie neue Anforderungen oder enttäuschte Erwartungen hohe psychische Herausforderungen dar, die zu Überforderungen führen können. Solche postoperativen psychischen Belastungen treten sowohl bei erfolgreichen Operationen als auch bei postoperativer Persistenz von Anfällen auf, so dass es für alle Patienten zu den präoperativen Informationsaufgaben gehört, auf die Möglichkeit einer psychisch belastenden Episode vorzubereiten [12, 14, 37].

4.2. Postoperativ neue Affektstörungen: Angst, Depression, manische Symptome

Die häufigste postoperative psychiatrische Komplikation ist die depressive Störung, die sich oftmals nach sechs bis acht Wochen aus einer zuvor bestehenden Angstsymptomatik, die insgesamt kürzer andauert, langsam herausbildet [12]. Sechs Monate postoperativ bestehen neu aufgetretene Depressionen mit recht einheitlichen Angaben bei etwa 10 Prozent der Fälle [10, 14, 23, 37, 40], wobei temporale Resektionen signifikant häufiger zu depressiven Störungen führen als extratemporale [51]. Die Schwere der depressiven Symptomatik kann sich bis zu akuter Suizidalität steigern. Symptomatisch handelt es sich bei den postoperativen Depressionen im Unterschied zur atypischen Symptomatik vor der Operation nunmehr um manifeste andauernde depressive Episoden im Sinne einer „Major Depression“, die die Patienten und ihre Familien deshalb besonders verunsichern und ängstigen, weil sie bis dahin nur die kurzen episodischen Dysphorien gekannt hatten. Im Allgemeinen hat die postoperative Depression einen guten Verlauf, der sich nach einem bis maximal eineinhalb Jahren selbst limitiert [14, 37], und der auf antidepressive Behandlung mit einer Kombination von Psychotherapie und Antidepressiva gut anspricht. Weitgehend einig sind sich die Untersucher, dass kein Zusammenhang zwischen postoperativer Depression und Anfallsoutcome besteht [40, 41, 51]. Das Überwiegen rechtstemporaler Resektionen unter den postoperativ depressiven Patienten wurde von verschiedenen Untersuchungsgruppen berichtet [10, 14, 40].

In seltenen Fällen kommt es postoperativ zu manischen Episoden [52, 53], wobei die klinische Abgrenzung zwischen postoperativer Erleichterung, verstärkter Euphorie und manifester Manie manchmal nicht einfach ist. In einer Fall-Kontrollstudie wurde gezeigt, dass die postoperativ manisch erkrankenden Patienten vermehrt auch kontralaterale EEG-Dysfunktionen aufwiesen, also komplexer gestört zu sein scheinen [52].

4.3. Postoperative Psychosen

Besondere Aufmerksamkeit wurde von Beginn an dem Risiko neu auftretender Psychosen nach epilepsiechirurgischem Eingriff geschenkt, da psychotische Störungen als besonders schwere psychische Erkrankungen den gesamten Erfolg des Eingriffs in Frage stellen können [7, 9, 13, 54, 55]. In neueren Studien wird das Risiko allerdings geringer eingeschätzt als in den frühen Untersuchungsserien [10, 14, 56]. Zusammen genommen variiert die Rate der neuen Psychosen zwischen 3,8 % und 12,1 %, sieht man von einer methodisch unklaren Untersuchung von Stevens [9] mit deutlich höherer Inzidenz einmal ab. Nimmt man Studien ab dem Jahr 2000 zusammen [5, 17, 37, 56], so traten bei den 253 untersuchten Patienten insgesamt fünf Psychosen auf, damit ergibt sich ein Anteil von knapp 2 %.

Als Risikofaktor für postoperative Psychosen wurde – nach wie vor umstritten – das Vorliegen eines Tumors, speziell eines Gangliogliums diskutiert [6, 57]. Shaw et al. [58] fanden in einer Fall-Kontroll-Studie, dass bilaterale EEG-Auffälligkeiten präoperativ, eine kleinere Amygdala auf der unoperierten Seite und morphologische Pathologien, die nicht einer Sklerose entsprechen, das Psychoserisiko nach Epilepsiechirurgie erhöhen. Nahezu durchgängig wird das frühe Votum von Trimble [55] bestätigt, dass das Psychoserisiko bei einer rechtstemporalen Resektion deutlich erhöht ist. Dies ist besonders auffällig, weil bei Epilepsiepsychosen ausserhalb resektiver Vorgehensweisen die sprachdominante linke Seite häufiger erkrankt ist [6, 30, 59].

Was die Anfallsfreiheit betrifft, so findet man postoperative Psychosen sowohl unter Anfallsfreiheit als auch beim Wiederauftreten von Anfällen. Erstere können als Alternativpsychosen unter forcierter Normalisierung [54] gesehen werden, letztere treten meist als neue postiktale Psychosen, bevorzugt bei Männern [60] in Erscheinung. Möglicherweise sind neue postiktale Psychosen nach Epilepsiechirurgie Folge eines neuen kontralateralen Anfallsherds [61]. Dies sollte in einem erneuten Monitoring unbedingt untersucht werden.

4.4. Neue nichtepileptische Anfallsphänomene

In ähnlichem Zeitfenster wie die depressiven Syndrome und ebenfalls bevorzugt nach rechtstemporalen epilepsiechirurgischen Eingriffen treten gelegentlich auch neue nichtepileptische Anfallsphänomene auf. Es ist wichtig, einerseits die Möglichkeit dieser Störungen im Blick zu behalten und sie zu diagnostizieren, um rasch entsprechende therapeutische Massnahmen zu entwickeln, andererseits darf man nicht der Gefahr unterliegen, alles postoperativ Neue, Anfallsartige sofort als nichtepileptisch zu klassifizieren. Sorgfältige Diagnostik, gegebenenfalls auch durch erneutes Monitoring, ist für die Behandlungsperspektive ausgesprochen wichtig. Geht man davon aus, dass es sich bei nichtepileptischen Anfällen um ein psychogen induziertes Geschehen handelt, so muss ein psychischer Grund für das Auftreten aktiv nachgewiesen werden können. Häufig handelt es sich um Patientinnen mit einer schweren biografischen Traumageschichte, die anlässlich der postoperativen Verletzlichkeit manifeste dissoziative Störungen entwickeln.

Als Risikofaktor gilt neben rechtstemporalem Fokus weibliches Geschlecht [46]. Ob früher Epilepsiebeginn [62] und niedrige Intelligenz [47] als Risikofaktoren zu werten sind, ist nicht abschliessend geklärt [46].

Ausser den nichtepileptischen Anfällen wurden auch andere Konversionsstörungen wie Schmerzzustände und Körpermissempfindungen im postoperativen Kontext beschrieben [63].

4.5. Die Rolle der Anfallsfreiheit

Wie beschrieben können sowohl Psychosen als auch Depressionen nach epilepsiechirurgischem Eingriff mit oder ohne Anfallsfreiheit einhergehen. Über lange Sicht ist man sich einig, dass Anfallsfreiheit der beste Prädiktor für eine gute psychische und soziale Adaptation ist [20, 64-67]. Umgekehrt gibt es aber konsistente Hinweise dafür [5, 10], dass präoperativ bestehende Psychopathologie die Wahrscheinlichkeit erhöht, nicht anfallsfrei aus der Operation hervorzugehen, womit die oben beschriebene gemeinsame Ätiologie der beiden Störungsbereiche unterstrichen wird. In einer eigenen Untersuchungsgruppe von 100 Patienten fanden wir 89 % Anfallsfreiheit bei den psychiatrisch nicht vorbelasteten Patienten und nur 43 % bei denjenigen mit psychischen Störungen [40].

4.6. Postoperativer psychischer Verlauf und langfristige Entwicklungen

Der postoperative Verlauf ist für die wenigsten Patienten leicht. Während die körperliche Heilung meist rasch fortschreitet, hinkt die seelische Verarbeitung vielfach nach. Darüber sollten die Patienten und ihre Familien vor der Operation informiert sein. Ist aus der Anamnese zu erwarten, dass der psychische Verlauf kompliziert werden wird, so sollte schon vor dem Eingriff in der Heimatregion eine psychotherapeutische Behandlung angebahnt werden. Dabei muss das Epilep-

siezentrum unterstützen, denn erfahrungsgemäss reicht der Tipp, sich in Psychotherapie zu begeben aus vielerlei Gründen nicht aus.

Wenn sich postoperativ noch während der Krankenhausphase oder einer anschliessenden Rehabilitation bereits Symptome einer Depression abzeichnen, kann der Einsatz von Antidepressiva sinnvoll sein. In den USA werden diese Medikamente (sowohl SSRI als auch Trizyklika) sehr häufig eingesetzt [13], während unsere Patienten eher zurückhaltend sind in der Akzeptanz eines zusätzlichen Präparats. Wünschenswert ist für die meisten Patienten die Fortsetzung der Behandlung in einer (möglichst spezifisch befähigten) Rehabilitationseinrichtung, wo ein psychotherapeutischer Prozess begonnen und die Notwendigkeit einer antidepressiven Behandlung umfangreich geklärt werden kann.

Bei der Entlassung aus der operativen Behandlungsphase hat es sich bewährt, eine telefonische Beratungsmöglichkeit für das Auftreten etwaiger psychischer Befindlichkeitsstörungen anzubieten, die den Patienten und Angehörigen Sicherheit gibt. In einem Gespräch sollte vor Entlassung noch einmal darauf hingewiesen werden, dass Stimmungsverschlechterungen, Schlafstörungen, Rückzug, aber auch Symptome wie zunehmendes Misstrauen oder Beeinträchtigungserleben unbedingt eine fachliche Beratung und gegebenenfalls Behandlung erfordern. Unserer Erfahrung nach machen nicht viele Patienten von dem Angebot Gebrauch, erachten es aber als ausgesprochen hilfreich, die Sicherheit einer Notfalltelefonnummer zu besitzen.

Die Rückkehr zur Arbeit sollte wenn möglich stufenweise erfolgen [68]. Selbst körperlich trainierte Patienten beschreiben immer wieder, wie anstrengend der Einstieg in das vertraute Arbeitsumfeld sich gestaltet. Unspezifische Symptome wie Reizoffenheit, Konzentrationsstörungen und psychophysische Erschöpfbarkeit sind im ersten halben Jahr nach der Operation besonders bei Menschen in der zweiten Lebenshälfte an der Tagesordnung und werden bei manchen durch neuropsychologische Probleme wie Wortfindungsstörungen oder Gedächtnisreduktion noch erschwert.

Der Prozess vom chronischen Kranksein zur Gesundung ist für viele Patienten eine lang anhaltende Lebensaufgabe und bedeutet auch den Verlust von Privilegien [42, 69] und sekundärem Krankheitsgewinn sowie die Akzeptanz der „Last der Normalität“ [64, 68, 70].

Behindernd in diesem Prozess, sich neuen Herausforderungen zu stellen, ist die „erlernte Hilflosigkeit“, die vielen Patienten mit chronisch unkontrollierten Anfällen eigen ist [71] und nach der Operation ein Vorwärtskommen erschwert. Andere Patienten haben vor ihrer Operation bis zu ihren Grenzen versucht, sich im Rahmen der normalen Anforderungen zu bewegen und erliegen dann postoperativ ihrer Erschöpfung, besonders wenn aus dem psychosozialen Umfeld frühzeitig Erwartungen an eine Zunahme der Leistungsfähigkeit gestellt werden. Partnerkonflikte in der Rekonvaleszenzphase sind ein sehr häufiges Phänomen, dem die Patienten bei noch nicht ausreichender Fähigkeit, sich angemessen zu vertreten und zu artikulieren und bei gleichzeitig veränderten affektiven oder sexuellen Empfindungen [72], und die Angehörigen gleichermassen ratlos gegenüberstehen.

Für die meisten Patienten ist aus den genannten Gründen die ersehnte Erleichterung nicht rasch und nicht einfach zu bekommen und wird durch Angst vor dem Neuauftreten von Anfällen noch erschwert. Zu empfehlen ist den Patienten und ihren Familien, Geduld mit sich selbst zu haben und auf kleine positive Entwicklungen zu achten. Über lange Sicht ist Anfallsfreiheit ein guter Prädiktor für psychische Stabilität [13, 73]. Die Selbstbeurteilung depressiver Symptome sinkt langfristig postoperativ bei anfallsfreien Patienten deutlich, aber auch in geringerem Ausmass bei nicht anfallsfrei gewordenen Patienten [74].

5. Konsequenzen für die Diagnostik

Psychische Störungen im Kontext der Epilepsiechirurgie sind ein ebenso häufiges wie prognostisch bedeutsames Thema. Eine psychiatrische Abklärung muss zur Routine einer epilepsiechirurgisch arbeitenden Abteilung gehören. Themen wie postoperative Depression und Psychosen gehören sowohl zur Aufklärung der Patienten als auch zur interdisziplinären Falldiskussion bei der Entscheidung über das operative Vorgehen [75]. Arbeitstechnisch vereinfachend und Ressourcen sparend kann die individuelle Diagnostik zunächst per Screening mit symptombezogenen Selbstbeurteilungsbögen (zum Beispiel BDI [76], SCL-90-R [77]) erfolgen, das dann durch genauere Diagnostik und Beratung bei denjenigen ergänzt wird, die im Screening Auffälligkeiten zeigen. Im psychiatrischen Interview lässt sich meistens rasch differenzieren, welche Patienten von einer psychiatrischen Mitbehandlung profitieren und bei welchen man es bei einer einmaligen Exploration belassen kann. Eine besondere Berücksichtigung der Persönlichkeitsstörungen in der Diagnostik und eine frühzeitige therapeutische Unterstützung für diesbezüglich auffällige Patienten sind zur Prävention von psychiatrischen Komplikationen im peri- und postoperativen Verlauf unbedingt ratsam.

Referenzen

1. *Kanner AM. When did neurologists and psychiatrists stop talking to each other? Epilepsy Behav 2003; 4: 597-601*
2. *Taylor DC, Hermann BP. Psychiatry and psychology in medical and surgical treatment. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds): Epilepsy. A Comprehensive Textbook. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 2117-2124*
3. *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*
4. *Qin P, Xu H, Laursen TM et al. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. BM J 2005; 331: 23*
5. *Anhoury S, Brown RJ, Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Psychiatric outcome after temporal lobectomy: a predictive study. Epilepsia 2000; 41: 1608-1615*
6. *Taylor DC. Mental state and temporal lobe epilepsy: a correlative account of 100 patients treated surgically. Epilepsia 1972; 13: 727-765*
7. *Jensen I, Larsen JK. Mental aspects of temporal lobe epilepsy. Follow-up of 74 patients after resection of a temporal lobe. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1979; 42: 256-265*
8. *Polkey CE. Effects of anterior temporal lobectomy apart from the relief of seizures. J Roy Soc Med 1983; 76: 354-358*
9. *Stevens JR. Psychiatric consequences of temporal lobectomy for intractable seizures: a 20-30-year follow-up of 14 cases. Psychol Medicine 1990; 20: 529-545*
10. *Naylor AS, Rogvi-Hansen B, Kessing L, Kruse-Larsen C. Psychiatric morbidity after surgery for epilepsy: short-term follow up of patients undergoing amygdalohippocampectomy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 1375-1381*
11. *Manchanda R, Schaefer B, McLachlan RS et al. Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61: 82-89*
12. *Ring HA, Moriarty J, Trimble MR. A prospective study of the early post-surgical psychiatric associations of epilepsy surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64: 601-604*
13. *Blumer D, Wakhlu S, Davies K, Hermann BP. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. Epilepsia 1998; 39: 478-486*
14. *Glosser G, Zwil AS, Glosser DS et al. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 53-58*
15. *Kanemoto K, Kim Y, Miyamoto T, Kawasaki J. Presurgical postictal and acute interictal psychoses are differentially associated with postoperative mood and psychotic disorders. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001; 13: 243-247*
16. *Inoue Y, Mihara T. Psychiatric disorders before and after surgery for epilepsy. Epilepsia 2001; 42(Suppl 6): 13-18*
17. *Cankurtaran ES, Ulug B, Saygi S et al. Psychiatric morbidity, quality of life, and disability in mesial temporal lobe epilepsy patients before and after anterior temporal lobectomy. Epilepsy Behav 2005; 7: 116-122*
18. *Taylor DC, McMacKin D, Staunton H et al. Patients' aims for epilepsy surgery: desires beyond seizure freedom. Epilepsia 2001; 42: 629-633*
19. *Wilson SJ, Saling MM, Kincade P, Bladin PF. Patient expectations of temporal lobe surgery. Epilepsia 1998; 39: 167-174*
20. *Wheelock I, Peterson C, Buchtel HA. Presurgery expectations, postsurgery satisfaction and psychosocial adjustment after epilepsy surgery. Epilepsia 1998; 39: 487-494*
21. *Blumer D, Montouris G, Hermann BP. Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. J Neuropsychiatr 1995; 7: 445-456*
22. *Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. Epilepsy Behav 2007; 10: 349-353*
23. *Altshuler L, Rausch R, Delrahim S et al. Temporal lobe epilepsy, temporal lobectomy, and major depression. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1999; 11: 436-443*
24. *Quigg M, Broshek DK, Heidal-Schiltz S et al. Depression in intractable partial epilepsy varies by laterality of focus and surgery. Epilepsia 2003; 44: 419-424*
25. *Falconer MA. Reversibility by temporal lobe resection of the behavioural abnormalities of temporal lobe epilepsy. N Engl J Med 1973; 289: 451-455*
26. *Polkey CE. Effects of anterior temporal lobectomy apart from the relief of seizures. J Roy Soc Med 1983; 76: 354-358*
27. *Walker AE, Blumer D. Behavioral effects of temporal lobectomy for temporal lobe epilepsy. In: Blumer D (ed): Psychiatric Aspects of Epilepsy. Washington DC: American Psychiatric Press, 1984: 295-323*
28. *Kohler CG, Carran MA, Bilker W et al. Association of fear auras with mood and anxiety disorders after temporal lobectomy. Epilepsia 2001; 42: 674-681*
29. *Fenwick PB, Blumer D, Caplan R et al. Presurgical psychiatric assessment. In: Engel J (ed): Surgical Treatment of the Epilepsies, 2nd ed. New York: Raven Press, 1993: 273-290*
30. *Flor-Henry P. Psychosis and temporal lobe epilepsy: a controlled investigation. Epilepsia 1969; 10: 363-395*
31. *Malmgren K, Starmark JE, Ekstedt G et al. Nonorganic and organic psychiatric disorders in patients after epilepsy surgery. Epilepsy Behav 2002; 3: 67-75*
32. *Fenwick PB. Psychiatric assessment and temporal lobectomy. Acta Neurol Scand 1988; 78(Suppl 117): 96-101*
33. *Marchetti RL, Fiore LA, Valente KD et al. Surgical treatment of temporal lobe epilepsy with interictal psychosis: results of six cases. Epilepsy Behav 2003; 4: 146-152*
34. *Reutens DC, Savard G, Andermann F et al. Results of surgical treatment in temporal lobe epilepsy with chronic psychosis. Brain 1997; 120: 1929-1936*
35. *Koch-Stoecker S. Psychotische Phänomene bei Patienten mit operativ behandelten Temporallappenepilepsien. Epilepsieblätter 1997; 10: 32-35*
36. *Krahn LE, Rummans TA, Peterson GC. Psychiatric implications of surgical treatment of epilepsy. Mayo Clin Proc 1996; 71: 1201-1204*
37. *Kanemoto K, Kim Y, Miyamoto T, Kawasaki J. Presurgical postictal and acute interictal psychoses are differentially associated with postoperative mood and psychotic disorders. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2001; 13: 243-247*
38. *Umbricht D, Degreef G, Barr WB et al. Postictal and chronic psychoses in patients with temporal lobe epilepsy. Am J Psychiatry 1995; 152: 224-231*
39. *Savard G, Andermann F, Olivier A, Remillard GM. Postictal psychosis after partial complex seizures: a multiple case study. Epilepsia 1991; 32: 225-231*
40. *Koch-Stoecker S. Psychische Störungen im Kontext epilepsiechirurgischer Eingriffe bei Temporallappenepilepsien. Eine prospektive Pilotstudie bei 100 Patienten des Epilepsiezentrums Bethel (Dissertation). Universität Lübeck, 2002*
41. *Hill D, Pond DW, Mitchell W, Falconer MA. Personality changes following temporal lobectomy for epilepsy. J Ment Sci 1957; 103: 18-27*

42. Horowitz MJ, Cohen FM. Temporal lobe epilepsy – effect of lobectomy on psychosocial functioning. Epilepsia 1968; 9: 23-41
43. Serafetinides EA. Psychosocial aspects of neurosurgical management of epilepsy. In: Purpura DP, Penny JK, Walter RD (eds): Advances in Neurology, Vol. 8. New York: Raven Press, 1975: 323-332
44. Sass H, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. Diagnostisches und statistisches Manual psychischer Störungen, übersetzt nach der 4. Auflage des „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ der American Psychiatric Association, 2. Aufl. Göttingen: Hogrefe, 1998
45. Koch-Stoecker S. Personality disorders as predictors of severe postsurgical psychiatric complications in epilepsy patients undergoing temporal lobe resections. Epilepsy Behav 2002; 3: 526-531
46. Glosser G, Roberts D, Glosser DS. Nonepileptic seizures after resective epilepsy surgery. Epilepsia 1999; 40: 1750-1754
47. Ney GC, Barr WB, Napolitano C et al. New-onset psychogenic seizures after surgery for epilepsy. Arch Neurol 1998; 55: 726-730
48. Reuber M, Kurthen M, Fernandez G et al. Epilepsy surgery in patients with additional psychogenic seizures. Arch Neurol 2002; 59: 82-86
49. Henry TR, Drury I. Non-epileptic seizures in temporal lobectomy candidates with medically refractory seizures. Neurology 1997; 48: 1374-1382
50. Stagno SJ, Smith ML. The presurgical workup: Evaluation of psychiatric issues and informed consent. In: Lüders H (ed). Epilepsy Surgery. New York: Raven Press, 1991: 453-459
51. Wrench J, Wilson SJ, Bladin PF. Mood disturbance before and after seizure surgery: a comparison of temporal and extratemporal resections. Epilepsia 2004; 45: 534-543
52. Carran MA, Kohler CG, O'Connor MJ et al. Mania following temporal lobectomy. Neurology 2003; 61: 770-774
53. Kanemoto K. Hypomania after temporal lobectomy: a sequela to the increased excitability of the residual temporal lobe? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59: 448-449
54. Mace CJ, Trimble MR. Psychosis following temporal lobe surgery: a report of six cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 639-644
55. Trimble MR. Behaviour change following temporal lobectomy, with special reference to psychosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 89-91
56. Mayanagi Y, Watanabe E, Nagahori Y, Nankai M. Psychiatric and neuropsychological problems in epilepsy surgery: analysis of 100 cases that underwent surgery. Epilepsia 2001; 42(Suppl 6): 19-23
57. Andermann LF, Savard G, Meencke HJ et al. Psychosis after resection of ganglioglioma or DNET: Evidence for an association. Epilepsia 1999; 40: 83-87
58. Shaw P, Mellers J, Henderson M et al. Schizophrenia-like psychosis arising de novo following a temporal lobectomy: timing and risk factors. JNNP 2004; 75: 1003-1008
59. Trimble MR. The Psychosis of Epilepsy. New York: Raven Press, 1991: 91-108
60. Manchanda R, Miller H, McLachlan RS. Post-ictal psychosis after right temporal lobectomy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; 56: 277-279
61. Chistodoulou C, Koutroumanidis M, Hennessy MJ et al. Postictal psychosis after temporal lobectomy. Neurology 2002; 59: 1432-1435
62. Krahn LE, Rummans TA, Sharbrough FW et al. Pseudoseizures after epilepsy surgery. Psychosomatics 1995; 36: 487-493
63. Naga AA, Devinsky O, Barr WB. Somatoform disorders after temporal lobectomy. Cogn Behav Neurol 2004; 17: 57-61
64. Bladin PF. Psychosocial difficulties and outcome after temporal lobectomy. Epilepsia 1992; 33: 898-907
65. Hermann BP, Wyler A, Somes G. Preoperative psychological adjustment and surgical outcome are determinants of psychosocial status after anterior temporal lobectomy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 491-496
66. Rausch R, Crandall PH. Psychological status related to surgical control of temporal lobe seizures. Epilepsia 1982; 23: 191-202
67. Vickrey BG, Hays RD, Engel J et al. Outcome assessment for epilepsy surgery: the impact of measuring health-related quality of life. Ann Neurol 1995; 37: 158-166
68. Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM, Pattison PE. Characterizing psychosocial outcome trajectories following seizure surgery. Epilepsy Behav 2005; 6: 570-580
69. Ferguson SM, Rayport M. Living with epilepsy. J Nerv Ment Dis 1965; 140: 26-37
70. Wilson SJ, Bladin PF, Saling MM. Paradoxical results in the cure of chronic illness: the “burden of normality” as exemplified following seizure surgery. Epilepsy Behav 2004; 5: 13-21
71. Hermann BP, Trenerry MR, Colligan RC. Learned helplessness, attributional style, and depression in epilepsy. Bozeman Epilepsy Surgery Consortium. Epilepsia 1996; 37: 680-686
72. Lipson SE, Sacks O, Devinsky O. Selective emotional detachment from family after right temporal lobectomy. Epilepsy Behav 2003; 4: 449-450
73. Hermann BP, Wyler AR. Depression, locus of control, and the effects of epilepsy surgery. Epilepsia 1989; 30: 332-338
74. Devinsky O, Barr WB, Vickrey BG et al. Changes in depression and anxiety after resective surgery for epilepsy. Neurology 2005; 65: 1744-1749
75. Foong J, Flugel D. Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations. Epilepsy Res 2007; 75: 84-96
76. Hauzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F. Beck-Depressions-Inventar (BDI) (dt. Fassung), 2. Aufl. Bern: Huber, 1995
77. Derogatis LR. SCL-90-R. Self-Report Symptom Inventory, dt. Fassung. In: Collegium Internationale Psychiatriae Scalarum (eds): Internationale Skalen der Psychiatrie. Weinheim: Beltz, 1986
78. Koch-Stoecker S, Kanemoto K. Psychiatry and surgical treatment. In: Engel J Jr, Pedley TA (eds): Epilepsy: A Comprehensive Textbook, second edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008: 2169-2178

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Dipl. Psych. Steffi Koch-Stoecker
Leitende Ärztin Psychiatrische Ambulanz
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bethel
Liaison-Psychiaterin Epilepsiezentrum Bethel
Evangelisches Krankenhaus Bielefeld
Gadderbaumer Str. 33
D 33602 Bielefeld
Tel. 0049 521 77278526
Fax 0049 521 77278527
steffi.koch-stoecker@evkb.de

Psychiatrische und psychologische Komponenten der Epilepsiebehandlung

Matthias Schmutz, Thomas Dorn und Reinhard E. Ganz
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum, Zürich

Zusammenfassung

Epilepsieassoziierte psychiatrische Störungen sowie dissoziative Anfälle sind in der stationären und ambulanten epileptologischen Behandlung häufig anzutreffende Phänomene, die sowohl in diagnostischer als auch in therapeutischer Hinsicht eine grosse Herausforderung darstellen können. Die vorliegende Arbeit fokussiert auf die wichtigsten Störungsbilder in diesem Bereich, der Schwerpunkt liegt allerdings auf den klinisch relevanten Behandlungsaspekten, so wie sie sich im Rahmen der stationären oder ambulanten epileptologischen Behandlung darstellen. Nebst depressiven Störungen, postiktalen Psychosen und Anpassungsstörungen kommen auch ausführlich Coping-, Compliance- und Übertragungsschwierigkeiten sowie deren Behandlungsmöglichkeiten zur Sprache. Diese Probleme treten bei Epilepsiepatienten häufig in nur subtiler Ausprägung auf, dennoch können sie in erheblicher Weise ungünstige Effekte auf die epileptologische Behandlung zeitigen. Abschliessend werden Erfahrungen und Fallstricke des interdisziplinären Behandlungssettings dargelegt und diskutiert

Epileptologie 2008; 25: 28 – 34

Schlüsselwörter: Epilepsie, psychiatrische Komorbidität, Coping, Compliance, psychotherapeutische Behandlung

Psychological and Psychiatric Considerations in the Treatment of Epilepsy

Epilepsy-related psychiatric disorders as well as psychogenic non-epileptic seizures are frequently encountered in both in- and outpatient epileptology and form a diagnostic and therapeutic challenge. This paper focuses on the major disorders in this area, with the main emphasis on clinically relevant therapeutic aspects as they are encountered in epilepsy treatment settings. Depressive disorders, postictal psychosis and adjustment disorders are discussed, furthermore the role of coping, compliance and transference is explored. These latter phenomena are often subtle but nevertheless their negative impact on treatment may be significant. Finally our experiences of an interdisciplinary treatment setting will be discussed.

Key words: Epilepsy, psychiatric comorbidity, coping, compliance, psychotherapeutic treatment

Composantes psychiatriques et psychologiques du traitement de l'épilepsie

Des troubles psychiatriques associés à une épilepsie ainsi que des crises dissociatives sont des phénomènes rencontrés fréquemment dans les traitements ambulatoires ou hospitaliers de l'épilepsie. Il s'agit là de situations qui peuvent être particulièrement complexes aussi bien du point de vue diagnostique que thérapeutique. Ce travail propose une revue des principaux tableaux cliniques dans ce domaine et met l'accent sur les aspects du traitement importants dans le cadre du traitement ambulatoire ou hospitalier de l'épilepsie. Il sera question non seulement des troubles dépressifs, des psychoses post-ictales et des troubles de l'adaptation mais également des difficultés d'adaptation psychologique, d'observance thérapeutique et de transfert ainsi que des possibilités de les traiter. Ces problèmes n'apparaissent chez les patients atteints d'épilepsie souvent que de manière très subtile; néanmoins leur effet défavorable sur le traitement de l'épilepsie peut être considérable. Pour terminer, des expériences faites avec des traitements interdisciplinaires et les embûches qui peuvent se présenter dans cette forme de setting seront discutées.

Mots-clés : épilepsie, comorbidité psychiatrique, adaptation psychologique, observance thérapeutique, traitement psychothérapeutique

Einleitung

Bis ins 19. und teilweise noch zu Beginn des 20. Jahrhunderts war die schulmedizinische Behandlung der Epilepsien im Bereich der Psychiatrie angesiedelt. Die zunehmend klarere Identifikation der Epilepsie als primär neurologisch zu erklärendes und zu behandelndes Krankheitsbild hat im Hinblick auf das seit Jahrhunderten bestehende Stigmatisierungsproblem sicherlich viel zu einer gewissen Entspannung beigetragen. Überkommene und häufig pejorative Vorstellungen über das vermeintliche Wesen und den Charakter von Epilepsiepatienten wurden zu Recht zurückgewiesen und aus den Lehrbüchern verbannt. Gleichwohl sollte vermieden werden, das (neuropsychiatrische) Kind mit dem (epileptologischen) Bade auszuschütten, das heisst eine unvoreingenommene und an empirischen Befunden orientierte Sichtweise hat anzuerkennen, dass Epilepsien häufig in direkter oder indirekter Weise mit (neuro-)psychiatrischen beziehungsweise psychologischen Prob-

Depakine®

Sodium Valproate/Valproic Acid

ein Medikament, zwei Indikationen

40 Jahre wirksame Epilepsie-Therapie

Stimmungsstabilisator erster Wahl

DEPAKINE®. **Zusammensetzung:** Chrono 300 mg Filmtabletten mit Bruchrille: Acidum valproicum 87 mg, Natrii valproas 200 mg, entspricht 300 mg Natriumvalproat. Chrono 500 mg Filmtabletten mit Bruchrille: Acidum valproicum 145 mg, Natrii valproas 333 mg, entspricht 500 mg Natriumvalproat. Injektionspräparat: Natrii valproas 400 mg/4 ml. Sirup: Natrii valproas 300 mg/5 ml. Lösung: Natrii valproas 300 mg/1 ml. **Indikationen:** Generalisierte Formen der primären Epilepsie: Petit-Mal/Absenzen, massive bilaterale Myoklonien, Grand-Mal mit oder ohne Myoklonien, photosensible Epilepsie. Sekundäre, generalisierte Epilepsien, vor allem beim West- und beim Lennox-Gastaut-Syndrom. Epileptische Aquivalente mit einfacher oder komplexer Symptomatologie. Epilepsien mit sekundärer Generalisierung. Mischformen. Chrono: Manischer Episoden bei Patienten mit bipolaren manisch-depressiven Störungen. **Dosierung:** Mittlere Tagesdosen bei Monotherapie : 25 mg/kg bei Neugeborenen und bei Kindern, 20–25 mg/kg bei Jugendlichen, 20 mg/kg bei Erwachsenen und 15–20 mg/kg bei älteren Patienten, in 2 Gaben. Verabreichung der Tagesdosis in einer einzigen Gabe mit der Chronoform. Bipolaren Störungen: Empfohlene Erhaltungsdosis zwischen 1000 mg und 2000 mg täglich. Die Dosierung muss den individuellen klinischen Antworten angepasst werden. **Kontraindikationen** Akute oder chronische Hepatitis. Schwere Hepatitis in der Familienanamnese, besonders medikamentöse. Bekannte Natriumvalproat-Überempfindlichkeit. Hepatische Porphyrie. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Es wird empfohlen, eine biologische Kontrolle der Leberfunktionen sowie eine hematologische Untersuchung durchzuführen. Da es ein Risiko schwerwiegender Pankreatitiden gibt, ist eine rasche medizinische Untersuchung bei Patienten, bei denen akute abdominale Schmerzen auftreten notwendig. Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. **Unerwünschte Wirkungen:** Thrombozytopenie. Appetitsteigerung, Gewichtszunahme. Somnolenz. Pankreatitiden, Übelkeit, Magenschmerzen, Diarrhöe. Hepatopathien. **Interaktionen:** Interaktionen in Verbindung mit der Hemmwirkung von Valproinsäure auf Cytochrome P450 CYP 2C9 und CYP 3A (vor allem mit Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine, Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Zidovudin). **Schwangerschaft/Stillzeit:** Wenn eine Schwangerschaft in Betracht gezogen wird, muss bei dieser Gelegenheit die Indikation der antiepileptischen Behandlung neu evaluiert werden. **Packungen:** Chrono Filmtabletten mit Bruchrille zu 300 mg: 100*, Chrono Filmtabletten mit Bruchrille zu 500 mg: 60*. Depakine sirup 300 mg/5ml 300 ml*. Depakine Trockensub c solv 400 mg Stechamp 4 ml. Depakine Tropfen 300 mg/ml 60 ml*. **Verkaufskategorie:** B. **Vertrieb:** sanofi-aventis (schweiz) ag, 1217 Meyrin / GE. Ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittel-Kompendium der Schweiz oder www.documed.ch. *Kassenzulässig.

* American Psychiatric Association 2002. Practice Guideline For The Treatment of Patients With Bipolar Disorder.

CH - VPA 07.10.01

Lamotrigin Desitin®

Teilbar und günstig

Lamotrigin Desitin® 100 mg

viertelbar

Alle Tabletten sind teilbar

VIERTELBAR

25 mg 50 mg 100 mg 200 mg

Fachinformation* Lamotrigin Desitin®
Wirkstoff: Lamotriginum; Tabletten (halbierbar) zu 25 mg, 50 mg, 200 mg, Tabletten (viertelbar) zu 100 mg. **Dosierung: Monotherapie:** Erhaltungsdosis: 100-200 mg/Tag, in 1-2 Dosen. **Add-on-Therapie:** Erhaltungsdosis Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: 100-400 mg/Tag in 2 Dosen je nach Begleitmedikation. **Indikation:** Epilepsie (partielle und generalisierte tonisch-klonische Anfälle, als Monotherapie ab 12 Jahren). **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Lamotrigin, schwere Niereninsuffizienz. **Vorsichtsmassnahmen:** Wegen der Gefahr von Hautreaktionen sollte die empfohlene Initialdosis nicht überschritten und die vorgeschriebene langsame Dosissteigerung eingehalten werden. Alle Patienten, bei denen es zum Auftreten eines Hautausschlages kommt, sollten umgehend untersucht werden; Lamotrigin Desitin® muss sofort abgesetzt werden, es sei denn, die Hautreaktion steht in keinem Zusammenhang mit der Medikation. Unerwünschte Wirkungen: Hautmanifestationen, vor allem in den ersten 8 Behandlungswochen, Diplopie, verschwommenes Sehen, Schwindel, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Kopfschmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Reizbarkeit/Aggression, Tremor, Agitation, Verwirrtheit. Selten: Angioödeme, Konjunktivitis, pathologische Blutwerte, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Arthralgie, Schmerz. **Interaktionen:** Lamotrigin-Glukuronisierung induzierende Arzneimittel wie Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital und Primidon verkürzen die Eliminationshalbwertszeit von Lamotrigin Desitin®, Lamotrigin-Glukuronisierung inhibierende Arzneimittel wie Valproat verlängern diese. Die Dosierung sollte dementsprechend gewählt werden, Interaktionen mit oralen Kontrazeptiva. **Packungen:** Tabletten 25 mg: 50; 50 mg: 50; 100 mg: 50 und 100; 200 mg: 50. **Abgabekategorie:** B, kassenzulässig. **Stand: April 2007**
Zulassungsinhaberin: DESITIN PHARMA GMBH · Gestadeckplatz 2 · 4410 Liestal · E-Mail: info@desitin.ch
* ausführliche Informationen entnehmen Sie bitte dem Arzneimittelkompendium der Schweiz® (www.kompendium.ch)

DESITIN SUCCESS IN CNS — ZNS im Fokus – Menschen im Blick

DESITIN PHARMA GMBH · Gestadeckplatz 2 · 4410 Liestal
E-Mail: info@desitin.ch · www.desitin.ch

lemen vergesellschaftet sind. Deren Diagnose und Behandlung impliziert nun aber nicht ein Wiederaufgreifen alter Vorurteile, vielmehr geht es um die sinnvolle, in manchen Fällen sogar zwingend notwendige Komplementierung der epileptologischen Behandlung.

Wir fokussieren in dieser Arbeit auf ausgewählte Aspekte der Behandlungstechnik und des Behandlungssettings bei den wichtigsten neuropsychiatrischen beziehungsweise komorbiden psychiatrischen Störungen bei Epilepsien. Der Schwerpunkt ist dabei kein theoretischer, sondern ein klinischer mit Betonung behandlungspraktischer Aspekte. Ergänzend kommen psychologische Aspekte von Coping, Compliance und Übertragung, wiederum unter klinisch-behandlungspraktischer Perspektive, zur Sprache. Solche Phänomene lassen sich bei vielen chronischen somatischen Erkrankungen in ähnlicher Form beobachten, einige charakteristische Besonderheiten bei Epilepsiepatienten sollen hier dargelegt werden. Die Ausprägung dieser Phänomene liegt oft in einem sub-ICD-10-diagnostischen Bereich, dennoch können ihre Auswirkungen auf Erfolg oder Misserfolg der epileptologischen Behandlung erheblich sein.

Behandlung depressiver Störungen bei Epilepsien

Depressive Störungen gehören zu den häufigsten neuropsychiatrischen Komplikationen bei Epilepsien. An erster Stelle stehen dabei chronisch rezidivierend auftretende depressiv-dysphorische Verstimmungszustände. Deren symptomatisches Bild unterscheidet sich deutlich von den in der ICD definierten klassischen depressiven Störungen, imponiert als teilweise nur subtil in Erscheinung tretendes affektiv-somatoformes Beschwerdebild mit Stimmungsschwankungen, intermittierender Reizbarkeit, Schlafstörungen und unspezifischen Schmerzen als Hauptsymptomen. Blumer [1] prägte hierfür den Begriff „Interictal Dysphoric Disorder“ (IDD), Kanner [2] verwendet unter Betonung des intermittierenden Verlaufes den Begriff „Dysthymic-like Disorder of Epilepsy“ (DLDE).

Aus psychiatrisch-nosologischer Sicht ist dieses Beschwerdebild als direkt epilepsieassoziiert, das heisst als organisch bedingt einzuschätzen. Aufgrund des (aus ICD-10-Perspektive) atypischen Symptombildes wird die Störung sowohl von neurologischer als auch von psychiatrischer Seite häufig übersehen und damit auch nicht behandelt. Betroffenen Epilepsiepatienten gereicht dies zum Nachteil, zeigen doch empirische Studien (zum Beispiel [3]) klar, dass nicht nur die Anfallsfrequenz, sondern ganz wesentlich auch das Ausmass an Depressivität für die subjektive Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verantwortlich zeichnet.

Im Vordergrund der Behandlung stehen psychopharmakologische Interventionen. Besteht keine Optimierungsmöglichkeit auf Seiten der antikonvulsiven Therapie (Vermeidung potenziell depressiogener Antikonvulsiva, Umstellung auf psychotrop günstige Präparate wie z.B. Lamotrigin) oder sind diese Optionen ausgeschöpft, ist der Einsatz von Antidepressiva indiziert. Je nach primärer Zielsymptomatik sind eher sedierende und schlafregulierende oder aber antriebsneutrale beziehungsweise antriebssteigernde Substanzen aus dem Bereich der SSRI oder SNRI einzusetzen (vergleiche zum Beispiel [4]). Erfahrungsgemäss zeigt sich schon in niedrigen bis mittleren Dosisbereichen eine gute Wirksamkeit. Die häufig geäusserten Bedenken hinsichtlich möglicher prokonvulsiver Effekte antidepressiver Substanzen sind bei vorsichtigem therapeutischen Regime (zumindest für die „neuen“ Substanzen wie SSRI, SNRI, Mirtazapin) unbegründet: Die klinische Erfahrung sowie einige empirische Befunde (zum Beispiel [5]) zeigen, dass bei vorsichtiger Titrierung und niedrig bis mittleren Dosisbereichen statistisch kein erhöhtes prokonvulsives Risiko vorliegt (was natürlich im Einzelfall einen ungünstigen Effekt auf die Anfallsfrequenz nicht ausschliesst); einige kasuistische Studien und eine ältere Doppelblindstudie (für Imipramin) liefern gar Hinweise für antikonvulsive Effekte von Antidepressiva in niedrigen Dosisbereichen [6]. Abgesehen von einer guten Aufklärung des Patienten und seiner Angehörigen sind weiterführende psychologische oder psychotherapeutische Interventionen in der Regel nicht notwendig, können gegebenenfalls aber im Einzelfall aus anderen Gründen indiziert sein.

Behandlung postiktaler Psychosen

Neben den interiktalen schizophrenieähnlichen Störungen gehören die postiktalen Psychosen zu den häufigsten psychotischen Störungen bei Epilepsien. Diese treten charakteristischerweise nach einem schweren Anfall beziehungsweise einer Anfallsserie auf, in der Regel mit einem luziden, symptomfreien Intervall von ein bis drei Tagen. Diese Auftretenscharakteristik erschwert die Identifikation der postiktalen Psychose als anfallsassoziiertes Phänomen und kann zur Fehldiagnose einer interiktalen oder komorbiden Psychose führen. Der Verlauf der postiktalen Psychose ist passager, bei milder Ausprägung kann auf eine medikamentöse Behandlung verzichtet werden, bei florider Symptomatik ist ein kurzzeitiger Einsatz von Neuroleptika indiziert. Grundbehandlung ist in jedem Fall eine Optimierung der antikonvulsiven Therapie, um die die Psychose auslösenden (schweren oder seriellen) Anfälle zu unterdrücken. Zu beachten ist, dass sich aus einer gegebenenfalls indizierten kurzzeitigen neuroleptischen Behandlung einer postiktalen Psychose nicht eine neuroleptische Dauertherapie ergibt, dies als Folge einer Verkennung des postiktalen Charakters der psychotischen Symptomatik.

Behandlung epilepsieassoziierter Anpassungsstörungen

Anpassungsstörungen sind aus psychiatrischer Sicht definiert als Zustände subjektiven Leidens, die in der Regel soziale Funktionen und Leistungen behindern und während des Adaptationsprozesses nach subjektiv belastenden Lebensereignissen wie Verlusten, Trennungen, gravierenden Erkrankungen oder Ähnlichem auftreten. Die individuelle Vulnerabilität spielt für das Auftreten und die symptomatische Ausgestaltung der Anpassungsstörung sicherlich eine bedeutsame Rolle; es ist aber dennoch davon auszugehen, dass das Krankheitsbild ohne vorausgehende Belastung nicht entstünde.

In der ambulanten und stationären Behandlung von Epilepsiepatienten eines spezialisierten epileptologischen Tertiärzentrums gehören Anpassungsstörungen mit depressiven, ängstlichen oder spezifisch anfallsphobischen Zügen mit zu den am häufigsten diagnostizierten psychiatrischen Störungen. Assoziierte soziale und berufliche Schwierigkeiten bis hin zu inadäquatem Rentenbegehren sind dabei häufig zu beobachten. Aus psychodynamischer Perspektive imponieren passiv-regressive Entwicklungen, nicht selten verbunden mit einer emotional tief verankerten Forderung nach äusserer Wiedergutmachung oder Kompensation für das subjektiv erlittene Unrecht der Epilepsieerkrankung.

Im Vordergrund der Behandlung stehen psychotherapeutische Interventionen. Ziel ist dabei eine Bearbeitung maladaptiver Kognitionen und Handlungsstrategien sowie deren zugrunde liegenden Konflikt- und Motivationsstrukturen. Bei beruflichen Schwierigkeiten oder gar psychiatrisch bedingter Arbeitsunfähigkeit sollte die Re-Etablierung der Arbeitsfähigkeit beziehungsweise der beruflichen Leistungsfähigkeit nicht nur als eines der therapeutischen Ziele, sondern gleichermassen als wichtiges psychotherapeutisches Agens verstanden und gefördert werden. Der Einbezug sozialberaterischer Kompetenz (bei den Sozialdiensten von Kliniken, Zentren oder Gemeinden) im Sinne eines beruflich-rehabilitativen Coachings erweist sich in vielen Fällen als hilfreich, ebenso dezidierte Stellungnahmen involvierter Neurologen und Psychiater hinsichtlich des Grundsatzes, dass vor einer allfälligen Berentung eine hinreichend intensive qualifizierte Behandlung zu stehen hat. Je nach Beschwerdebild kann begleitend eine antidepressiv-anxiolytische Medikation angezeigt sein.

Copingschwierigkeiten bei Epilepsien und deren Behandlung

Coping ist ein Konstrukt der Sozialpsychologie und bezeichnet die inneren und äusseren Strategien einer Person im Prozess der Bewältigung von als belastend erlebten Ereignissen oder Erlebnissen. Coping ist damit ein ubiquitäres, normalpsychologisches Phänomen, und der Übergang in den psychopathologischen Bereich (wo man dann von einer Anpassungsstörung spricht) ist kein kategorialer, sondern vielmehr ein kontinuierlicher. Die Palette dieser Strategien umfasst sowohl intrapsychische Modi (was in der Psychoanalyse als Abwehr bezeichnet wird) als auch äussere, handlungsorientierte Aspekte. Das Ziel oder Ergebnis solchen Copings kann sehr unterschiedlich sein: von einer tatsächlichen Meisterung über eine verbesserte Toleranz/Akzeptanz bis hin zur Vermeidung des erlebten Stresses.

Abhängig von Auftretenshäufigkeit, Intensität und Form können epileptische Anfälle für betroffene Patienten einen erheblichen psychischen Stress darstellen. Die Unvorhersehbarkeit des Anfallsgeschehens, der rezidivierende Kontrollverlust, die Diskontinuität im subjektiven Zeit- und Identitätserleben, aber auch soziale und berufliche Einschränkungen sowie die weiterhin bestehende gesellschaftliche Stigmatisierung sind einige wichtige Aspekte, die viele Epilepsiepatienten als konflikthaft erleben und die – nolens volens – die Aktivierung von Copingstrategien, welcher Art auch immer, erforderlich machen.

Verschiedene empirische Untersuchungen [7, 8] belegen übereinstimmend, dass Epilepsiepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weniger aktiv-kontrollierende, sondern vielmehr passiv-rezeptiv orientierte Copingstrategien präferieren. Gleichzeitig gibt es aber innerhalb der Gruppe der Epilepsiepatienten – und zwar unabhängig von der Anfallshäufigkeit – eine deutliche Assoziation zwischen passiv-rezeptiv-verleugnenden Copingmodi, höher wahrgenommener Anfallsintensität und tiefer eingeschätzter Lebensqualität. Umgekehrt berichten Patienten mit aktiven Copingmustern über eine höhere Lebensqualität und eine tiefer wahrgenommene Anfallsintensität. Die erwähnten Unterschiede in den Copingstilen bestehen unabhängig vom Einfluss allfälliger begleitender depressiver Störungen (wobei natürlich klar ist, dass sich eine depressive Störung auch in Form eines passiv-rezeptiv orientierten Copingstils manifestieren kann).

Insgesamt weisen diese Befunde aus der Copingforschung darauf hin, dass es in der klinischen Praxis bei Epilepsiepatienten lohnenswert ist, Qualität und Funktionalität des Krankheitscopings auch dann zu evaluieren, wenn der Schweregrad einer Anpassungsstörung nicht erreicht ist, und bei Bedarf psychotherapeutische Behandlungsmassnahmen in die Wege zu leiten.

Complianceschwierigkeiten bei Epilepsien und deren Behandlung

Der Begriff der Compliance meint im medizinischen Kontext die Bereitschaft des Patienten zur Kooperation mit dem Arzt beziehungsweise seine Therapietreue im Hinblick auf die ärztlich verordneten Massnahmen, wobei eine weitere alltagssprachliche Bedeutung des Be-

griffs im Sinne einer Unterwerfungstendenz in der medizinischen Bedeutung hintergründig durchaus mitschwingt. Entsprechend wird in der neueren Literatur im Hinblick auf ein mehr kooperativ und partnerschaftlich ausgerichtetes Arzt-Patient-Verhältnis der Begriff der Adhärenz präferiert; dieser meint das Einhalten auf Seiten des Patienten von gemeinsam mit dem Arzt ausgehandelten Therapiezielen beziehungsweise Behandlungsmassnahmen.

Non-Compliance (oder eben Non-Adhärenz) ist ein Phänomen, das sich bei einem Teil von Epilepsiepatienten in unterschiedlichem Ausprägungsgrad auffinden lässt. Empirische Studien [9, 10] weisen auf einen Anteil von ca. 30 - 40 % von Patienten mit mehr oder minder ausgeprägter Non-Compliance hin. Eigene klinische Erfahrungen in einem spezialisierten epileptologischen Tertiärzentrum mit vielen therapieschwierigen beziehungsweise therapierefraktären Epilepsien bestätigen, dass es sich bei der Non-Compliance um ein klinisch relevantes und behandlungstechnisch anspruchsvolles Thema handelt, welches auch in der ambulanten epileptologischen Behandlung von Bedeutung ist.

Am häufigsten bezieht sich Non-Compliance auf die regelmässige Einnahme der ärztlich verordneten Antikonvulsiva. In den meisten Fällen liegt dabei eine subtile Variante in Form von gelegentlichem Vergessen und sonstiger Einnahmeunregelmässigkeiten oder auch eigenständigen Erhöhungen oder Verringerungen der ursprünglich verordneten Dosierung vor. Während in der epileptologischen Exploration derartige Non-Compliance auch auf Nachfrage hin von Seiten der Patienten nur selten eingeräumt wird, lässt sie sich öfters aufgrund von Diskrepanzen zwischen verordneter Dosierung und gemessenen Blut-Serumkonzentrationen erschliessen. Gerade bei antikonvulsiver Pharmakotherapieresistenz oder bei plötzlicher Verschlechterung der Anfallssituation lohnt es sich in jedem Fall, differenzialdiagnostisch auch die Möglichkeit einer medikamentösen Non-Compliance und damit das Vorliegen einer Pseudo-Pharmakotherapieresistenz zu erwägen und abzuklären.

In behandlungstechnischer Hinsicht erweist es sich als ausserordentlich hilfreich, die medikamentöse Non-Compliance eines Patienten nicht im kriminalistischen Sinne als aufzudeckendes Vergehen, sondern vielmehr als Ausdruck eines suboptimalen oder dysfunktionalen Erkrankungscopings zu betrachten. In einigen Fällen, unter anderem auch bei vorherrschenden neuropsychologischen Schwierigkeiten, bewähren sich einfache edukativ-verhaltensorientierte Massnahmen mit Tipps und Hilfestellungen zur Medikamenten-Einnahmepraxis. In anderen Fällen jedoch ist eine Exploration der zugrunde liegenden Motivstruktur und damit eine Bearbeitung des Erkrankungscopings unabdingbar. Die Palette der hierfür erforderlichen Massnahmen reicht von einer einmaligen Intervention (gegebenenfalls durch den sozialmedizinisch engagierten Epileptologen) bis hin zu einer längerdauernden Fach-Psychotherapie.

Im Gegensatz zu diesen eher subtil sich manifestierenden Formen der Non-Compliance gibt es auch – klinisch allerdings eher selten zu beobachten – sehr manifeste Formen, das heisst Patienten, die offen deklariert Medikamente nicht oder nur unregelmässig einnehmen oder absetzen, trotz offenkundig ungünstiger Auswirkungen auf die Anfallssituation. In Extremfällen wird Non-Compliance hier zu einer Spielart der Selbstinduktion epileptischer Anfälle. Im Erwachsenenalter ist dies in aller Regel als Ausdruck einer erheblichen Suchtdynamik im Verbund mit einer strukturellen Persönlichkeitspathologie zu werten. Diesem psychiatrischen Grundmorbus gemäss ist die Behandlungsmotivation dieser Patienten oft ambivalent und brüchig, und die Prognose muss häufig als ungünstig eingeschätzt werden.

Nebst den erwähnten subtilen und manifesten Formen der direkten, Antikonvulsiva-bezogenen Non-Compliance lässt sich klinisch eine dritte Gruppe abgrenzen, bei der eine indirekte, nicht-medikamentöse Form der Non-Compliance sichtbar wird. Diese äussert sich in Verhaltensweisen, welche sich bekanntermassen prokonvulsiv auswirken können (wie beispielsweise Schlafmangel, grosse Mengen von Alkohol etc.) oder aber bei fehlender Anfallsfreiheit kontraindiziert beziehungsweise verboten sind (Schwimmen, Autofahren). Bei der juvenilen myoklonischen Epilepsie (Janz-Syndrom) werden solche Verhaltensauffälligkeiten überdurchschnittlich häufig vorgefunden, womit sich bei dieser Epilepsieform die Frage einer organischen Mitbedingung im Sinne einer neuropsychiatrischen Verhaltensauffälligkeit stellt. Ansonsten lassen sich bei diesen Verhaltensweisen häufig zugrunde liegende psychodynamische Konstellationen explorieren, wobei Selbstverletzungstendenzen, Schuld und Selbstbestrafungswünsche sowie (post-)adoleszentäre Autonomie- und Abhängigkeitskonflikte prominent vertreten sind. Nebst der Behebung allfälliger Informationslücken sollte hier die Empfehlung zur Psychotherapie dezidiert und zurückhaltend gleichermassen erfolgen: dezidiert aufgrund der epileptologischer- und psychologischerseits gestellten Indikation, zurückhaltend aufgrund der Erfahrung, dass psychotherapeutische Zwangsbehandlungen sinnlos sind und dass ein gelingender Einstieg in eine Psychotherapie immer wesentlich von der inneren Bereitschaft des Patienten abhängt.

Behandlung von Patienten mit sowohl epileptischen als auch psychogenen nicht-epileptischen Anfällen

Bei ca. 5 - 10 % aller Patienten mit gesicherten psychogenen nicht-epileptischen Anfällen treten komorbid auch epileptische Anfälle auf [11, 12]. Hieraus ergibt sich (bei bekannter Epilepsieprävalenz von ca. 0,8 % und einer geschätzten Prävalenz psychogener nicht-epileptischer Anfälle von ca. 0,017 % [11]), dass bei ca. 0,15 %

aller Epilepsiepatienten komorbid auch psychogene nicht-epileptische Anfälle auftreten. In epileptologischen Spezialambulanzen und Zentren tritt diese Problematik damit eher selten auf, allerdings stellen diese Patienten die behandelnden Ärzte beziehungsweise im stationären Setting die Behandlungsteams regelhaft vor erhebliche Schwierigkeiten.

Klinisch lassen sich die meisten Patienten mit dieser Doppeldiagnose in zwei Gruppen einteilen. Eine erste Gruppe bilden Epilepsiepatienten mit starker Lern- oder geistiger Behinderung, bei denen die zusätzlichen psychogenen nicht-epileptischen Anfälle als Reaktion auf unspezifische Stress- oder Belastungssituationen verstanden werden können. Geeignete agogische und milieuorientierte Interventionen führen hier in aller Regel zu einem raschen Sistieren der psychogenen nicht-epileptischen Anfälle.

Anders verhält es sich mit der zweiten Gruppe, deren Gemeinsamkeit eine zugrunde liegende Borderline-Persönlichkeitspathologie ist. Gerade wenn – was häufig der Fall ist – epileptische und psychogene nicht-epileptische Anfälle sowohl für die Patienten selbst als auch für professionelle Beobachter nicht differenzierbar sind, ergibt sich in behandlungstechnischer Hinsicht eine ausserordentlich schwierige Situation, da weder für die neurologische noch für die psychotherapeutische Behandlung eine klare Möglichkeit der symptomatischen Erfolgskontrolle besteht. Stellt man zudem die ausgeprägte Neigung dieser Patientengruppe zur manipulativen Instrumentalisierung der Anfälle in Rechnung, lässt sich nachvollziehen, dass für die beteiligten Neurologen und Therapeuten die Behandlung oft den Charakter eines Blindfluges aufweist. In der psychotherapeutischen Behandlung ist eine konsequente Ausrichtung auf den psychiatrischen Grundmorbus (und nicht auf die schwer fassbare Anfallssymptomatik) ratsam. Bei Verschlechterung der Anfallssituation oder bei anfallsassoziierten Selbstverletzungen empfiehlt sich eine sorgfältige interdisziplinäre Absprache, allfällige Interventionen wie beispielsweise Veränderungen der Antikonvulsiva resultieren dann aus einer klinischen Beurteilung in der neurologisch-psychotherapeutischen Zusammenschau der Gesamtsituation.

Behandlung von Patienten mit ausschliesslich psychogenen nicht-epileptischen Anfällen

Die Behandlung von Patienten mit psychogenen nicht-epileptischen, das heisst (in psychiatrischer Terminologie) mit dissoziativen Anfällen, ist nicht Gegenstand der Neurologie, sondern eine genuin psychotherapeutisch-psychiatrische Aufgabe. Allerdings bedarf es zur Diagnosestellung der neurologischen Ausschlussdiagnostik und bei klinisch komplexen Fällen des stationär-epileptologischen Settings zur Diagnosesicherung mit Hilfe der iktalen EEG-Video-Registrierung. Damit fallen zentrale Aspekte der Diagnosestellung (das heisst die somatische Ausschlussdiagnostik) sowie die Zuweisung zur indizierten, in der Regel psychotherapeutischen Behandlung in das neurologische Aufgabengebiet.

Neurologischerseits bewährt sich bei der Diagnosemitteilung eine klare Haltung zur nicht-organischen Genese der Anfälle, zur Kontraindikation von Antikonvulsiva sowie zur Indikation einer primär psychotherapeutischen Behandlung. Bekanntermassen stellen Patienten mit psychogenen nicht-epileptischen Anfällen häufig sehr ambivalente, fordernde und oft mit Enttäuschungen verbundene Beziehungen zum involvierten medizinischen Personal her und können damit erhebliche, meist aggressiv gefärbte Gegenübertragungsprobleme provozieren. Nicht selten werden diese Patienten als mühsam, befremdlich oder fraglich simulierend empfunden. Eine geeignete Kontrolle und gegebenenfalls Bearbeitung solcher Gegenübertragungsschwierigkeiten sowie eine Anerkennung und ein wenigstens rudimentäres theoretisches Verständnis intrapsychischer Prozesse und Fehlentwicklungen bilden – mehr noch als die in der Literatur häufig dargestellten manualisierten Gesprächsanleitungen – die wichtigste Grundlage für eine hinreichend gelingende diagnostische Mitteilung und Aufklärung [13].

Im stationär-epileptologischen Setting bewährt es sich, psychologisch-psychiatrisches Fachpersonal schon frühzeitig in das differenzialdiagnostische Prozedere zu involvieren. Konkrete Hypothesen über zugrunde liegende innere Konflikte, die über die generelle Feststellung einer psychischen Genese hinausgehen, erleichtern das diagnostische Gespräch, insbesondere erhöhen sie auf Seiten der Patienten die Plausibilität der Diagnosestellung und der therapeutischen Empfehlung [13].

In besonderen Fällen (zum Beispiel bei vorherrschender somatoformer Dynamik mit vielen somatischen Vor- und absehbar nachfolgenden Abklärungen oder bei anderweitig begründeten Schwierigkeiten der Diagnoseakzeptanz) lohnt sich postdiagnostisch eine kurze Phase intensiver psychotherapeutischer Diagnosebearbeitung und Psychotherapievorbereitung noch im stationär-neurologischen Setting. Einfacher als im ambulanten Setting kann hier zusätzlich dann auch dem latenten und nicht selten manifesten Patientenwunsch nach anfallsbedingter Krankschreibung oder sogar Berentung entgegengewirkt werden.

Während bei einer kleinen Anzahl von Patienten bereits die Diagnosemitteilung (aus psychoanalytischer Perspektive: die Deutung der Symptomatik als Ausdruck eines intrapsychischen oder psychosozialen Konfliktes) zum Sistieren der Anfälle führt, ist in den meisten Fällen eine ambulante Psychotherapie die Behandlung der Wahl. Da psychogene nicht-epileptische Anfälle keine psychiatrisch-nosologische Entität sui generis begründen, sondern in jedem Falle einzig ein Symptom einer zu diagnostizierenden zugrunde liegenden psychiatrischen Erkrankung darstellen, hat die Auswahl des indizierten psychotherapeutischen Verfahrens nach

Massgabe dieses psychiatrischen Grundmorbus zu erfolgen. So können beispielsweise eine Konversionsstörung auf neurotischem Niveau, eine schwere Borderlinestörung oder eine Lernbehinderung bei akuter psychosozialer Belastung je mit dem Symptom psychogener nicht-epileptischer Anfälle einhergehen, das psychotherapeutische Vorgehen ist jedoch in den drei Fällen aufgrund der störungsspezifischen Erfordernisse sehr unterschiedlich. Psychogene nicht-epileptische Anfälle begründen per se keine psychopharmakologische Behandlung, psychopharmakologische Interventionen können allenfalls bei begleitenden psychiatrischen Symptomen (zum Beispiel bei depressiver Symptomatik) angezeigt sein.

Grundsätzliche Behandlungsaspekte

Im stationären epileptologischen Setting erfordert die Behandlung der genannten epilepsieassoziierten psychiatrischen Störungen eine qualifizierte psychiatrische und psychotherapeutische Kompetenz. Eine recht verbreitete Möglichkeit hierzu ist die Etablierung konsiliar- oder liaisonpsychiatrischer Dienste, so wie dies an vielen neurologischen Einrichtungen der Fall ist. Im spezialisierten epileptologischen Tertiärzentrum bewährt sich aus fachlicher Sicht die enge Integration von psychiatrisch-psychologischem Fachpersonal in das stationäre Abklärungs- und Behandlungsprozedere. Hierdurch ist eine massgeschneiderte, das heisst bedarfsorientierte interdisziplinäre Zusammenarbeit mit kontinuierlichen Absprachemöglichkeiten und insbesondere einem qualifizierten Monitoring der Wechselwirkungen der jeweiligen pharmakologischen Behandlungen (zum Beispiel allfällige prokonvulsive Effekte von Psychopharmaka, allfällige negative psychotrope Effekte von Antikonvulsiva) möglich. Epileptologische und sozialmedizinische Aspekte einerseits und psychiatrisch-psychotherapeutische und rehabilitative Aspekte andererseits können so – bei Bedarf – optimal koordiniert und abgestimmt werden.

Besondere Anforderungen stellen sich in einem solchen Behandlungssetting für die Pflegefachleute, liegt doch ihr Aufgabenbereich in einem komplexen Grenzbereich zwischen neurologisch und psychiatrisch orientierter Pflege. Nebst den üblichen pflegerischen Aufgaben aus der somatischen Medizin sind die Pflegefachleute in hohem Masse auch mit genuin psychiatrischen Herausforderungen konfrontiert. Viele neuropsychiatrische Patienten und in besonderem Masse die rein psychiatrischen Patienten mit psychogenen nicht-epileptischen Anfällen geraten im stationären Setting regelhaft in regressive Verhaltensweisen und generieren hierdurch turbulente Stationsdynamiken, deren konstruktive Handhabung psychiatrisches, psychodynamisches und kommunikatives Wissen und Geschick erfordert. Das Management von Settingkonflikten sowie die Erarbeitung und wohlwollend-konfrontative Durchsetzung von Tagesstrukturierungen sind zwei wichtige Beispiele in diesem Zusammenhang.

Patienten mit therapieschwierigen oder therapierefraktären Epilepsien, sei es mit oder ohne psychiatrische Begleiterkrankung, erleben innerlich – dem wechselhaften und schwierigen Therapieverlauf entsprechend – zuweilen sehr ambivalente und emotional intensive Beziehungen zum behandelnden Neurologen, geprägt von Hoffnungen, Wünschen, Enttäuschungen, Ärger und Ängsten. In psychoanalytischer Terminologie könnte man von einer erhöhten Übertragungsneigung sprechen, welche sich in der epileptologischen Behandlung – stationär oder ambulant – durchaus auch störend oder irritierend auswirken kann. In der Innenwelt dieser Patienten übernimmt der Neurologe – ungefragt – eine so genannte Holding-Funktion: diejenigen Aspekte der Epilepsieerkrankung, die zu schwierig, zu angstvoll und damit psychisch unverdaubar oder unintegrierbar bleiben, werden dem Neurologen überantwortet mit der unformulierten Hoffnung auf eine vorerst stellvertretende, später dann eigene bessere Verarbeitung und Integration. Dieses Konzept des Holdings stammt aus der entwicklungspsychologischen Forschung [14], ist theoretisch mittlerweile gut etabliert und bewährt sich in vielen psychiatrisch-psychotherapeutischen Behandlungen als ausserordentlich hilfreich. Im Hinblick auf die neurologische oder auch hausärztliche Betreuung von Patienten mit therapieschwierigen Epilepsien mag es zu einem besseren Verständnis einiger Besonderheiten dieser Patienten in ihrer manchmal konflikthaften Beziehungsgestaltung zum Arzt beitragen.

Referenzen

1. *Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. Harvard Rev Psychiatry 2000; 8: 8-17*
2. *Kanner AM, Palac S. Neuropsychiatric complications of epilepsy. Curr Neurol Neurosci Rep 2002; 2: 365-372*
3. *Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. Neurology 2002; 58(Suppl 5): S9-S19*
4. *Ganz RE, Schmutz M, Lang CJG, Krämer G. Therapie psychiatrischer Störungen bei Epilepsie. In: Aktuelle Therapie in der Neurologie. Stefan H, Mamoli B (Hrsg): Landsberg/Lech: Ecomed 2004: III-1/1 - III-1/6*
5. *Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: is it safe? Epilepsy Behav 2000; 1: 100-105*
6. *Ganz RE, Schmutz M, Krämer G. Epilepsie und Depression: Neue Perspektiven zur Pathophysiologie und Behandlung einer herausfordernden Komorbidität. Akt Neurol 2003; 30: 317-319*
7. *Oosterhuis A. Coping with epilepsy: the effect of coping styles on self-perceived seizure severity and psychological complaints. Seizure 1999; 8: 93-96*
8. *Piazzini A, Ramaglia G, Turner K et al. Coping strategies in epilepsy: 50 drug-resistant and 50 seizure-free patients. Seizure 2007; 13: 211-217*
9. *Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. Arch Intern Med 1990; 150: 1377-1378*
10. *Specht U, Elsner H, May TW et al. Postictal serum levels of antiepileptic*

drugs for detection of noncompliance. Epilepsy Behav 2003; 4: 487-495

11. *Benbadis SR, Agrawal V, Tatum WO. How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? Neurology 2001; 57: 915-917*
12. *Martin R, Burneo JG, Prasad A et al. Frequency of epilepsy in patients with psychogenic seizures monitored by video-EEG. Neurology 2003; 61: 1791-1792*
13. *Schmutz M, Krämer G. Psychogene nicht-epileptische Anfälle. Eine diagnostische und therapeutische Herausforderung. Schweizer Zeitschrift für Psychiatrie & Neurologie 2007; 3: 15-20*
14. *Winnicott DW. Reifungsprozesse und fördernde Umwelt. München: Kindler, 1974*

Korrespondenzadresse:
lic. phil. Matthias Schmutz
Leitender Psychologe
Schweizerisches Epilepsie-Zentrum
Bleulerstrasse 60
CH 8008 Zürich
Tel. 0041 44 387 61 11
Fax 0041 44 387 63 97
matthias.schmutz@swissepi.ch

Role of Neurotrophins in Epilepsy – a Progress Report*

Svenja Landweer, PhD student
University of Basel

Summary

At present, epilepsy is among the most prevalent neurological disorders worldwide. Current treatment protocols focus exclusively on the prophylaxis or suppression of seizures and thus provide merely a symptomatic treatment, without influencing the cause of the disease. There is an urgent need for new drugs that may act at different molecular targets than currently available antiepileptic drugs, and for new therapies aiming to inhibit the process of epileptogenesis.

The mechanism underlying the rare coexistence of partial temporal lobe and non-convulsive generalized epilepsies is still poorly understood and a rat model of absence seizures may be a unique opportunity for exploring the pathophysiology of epileptogenesis in animals.

Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS) serve as a valid model for human absence epilepsy. Goal of this study is to define the potential role of neurotrophins such as BDNF and its receptors in recurrent seizures. Biochemical, developmental, functional as well as immunohistochemical studies were performed in GAERS with regard to novel therapeutic approaches in prevention and treatment of epilepsy.

Epileptologie 2008; 25: 35 – 42

Key words: GAERS, neurotrophins, BDNF, absence seizures, epileptogenesis

Funktion der Neurotrophine in der Epilepsie – Ein Zwischenbericht

Epilepsie gehört zu den weltweit häufigsten neurologischen Erkrankungen. Ihre aktuelle Behandlung ist auf die Prophylaxe oder Unterdrückung von Anfällen fokussiert. Zurzeit gibt es keine Medikation, welche die Ursachen der Erkrankung bekämpft. Deshalb besteht ein dringender Bedarf an Medikamenten, welche die Entstehung von Epilepsien verhindern können.

Temporallappenepilepsie und nicht-konvulsive generalisierte Epilepsien kommen nur sehr selten gekoppelt vor. Der zugrunde liegende Mechanismus ist kaum bekannt. Ein Rattenmodell für Absencen könnte eine einzigartige Möglichkeit darstellen, die Pathophysiologie der Epileptogenese in Tieren aufzuklären.

Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg (GAERS) dienen als akzeptiertes Tiermodell für menschliche Absence-Epilepsie. Ziel dieser Studie ist es, eine mögliche Rolle der Neurotrophine wie BDNF und ihrer Rezeptoren in wiederkehrenden Anfällen aufzuklären. Biochemische, immunhistochemische wie auch funktionelle Untersuchungen werden an jungen und erwachsenen GAERS im Hinblick auf die Erforschung von neuen therapeutischen Zugängen zur Prävention und Behandlung von Epilepsien durchgeführt.

Schlüsselwörter: GAERS, Neurotrophine, BDNF, Absence-Epilepsie, Epileptogenese

Rôle des neurotrophines dans l'épilepsie – un rapport intermédiaire

De nos jours, l'épilepsie est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes au monde. Les protocoles de traitement usuels se concentrent exclusivement sur la prophylaxie ou la suppression des attaques fournissant ainsi simplement des traitements symptomatiques sans combattre la cause de la maladie. Il y a un besoin urgent de trouver de nouveaux médicaments qui pourraient agir différemment sur les molécules cibles, ainsi que de nouveaux traitements qui viseraient à inhiber le processus de la genèse de l'épilepsie.

L'épilepsie temporale et l'épilepsie non convulsive sont rarement observées ensemble et les mécanismes sous-jacents sont encore peu compris. Le modèle de rat avec l'épilepsie-absence est probablement l'unique possibilité pour étudier la physiopathologie de la genèse de l'épilepsie chez l'animal.

Genetic Absence Epilepsy Rats de Strasbourg (GAERS) est un modèle valable pour l'épilepsie-absence humaine. Le but de cette étude est de définir le rôle éventuel des neurotrophines tel que le BDNF et de ses récepteurs dans les attaques répétitives. Des études biochimiques, fonctionnelles, immunohistochimiques et de développement ont été pratiquées chez GAERS afin de trouver de nouvelles approches pour la prévention et le traitement de l'épilepsie.

Mots clés: GAERS, neurotrophines, BDNF, épilepsie-absence, genèse de l'épilepsie

***Acknowledgement**
I am deeply indebted to my supervisors Prof. Dr. Uwe Otten, PD Dr. Dieter Kunz and Dr. Raymond Bernasconi from the Institute of Physiology, University of Basel, whose stimulating suggestions and encouragement help me in all the time of my research.
This work is supported by grants from the „Schweizerische Liga gegen Epilepsie" and "Stiftung Emilia Guggenheim-Schnurr der Naturforschenden Gesellschaft in Basel".

Introduction

Absence epilepsy is an idiopathic, generalized and non-convulsive form of epilepsy with an unknown polygenetic background. It may be related to an excess of GABAergic inhibition within the thalamus. Absence seizures are brief episodes of staring during which awareness and responsiveness are impaired. They are usually not realized by the patient. There is no signal before a seizure, and the person is completely alert immediately afterwards. Bilateral synchronous 3Hz discharges, the so-called spike-and-wave discharges (SWDs), can be detected on the electroencephalogram (EEG). Seizures occur as frequently as several hundred times a day, mainly during quite wakefulness, inattention and the transition between sleep and awakening.

GAERS is one of the best validated animal models of absence epilepsy; it is an inbred Wistar line, which exhibits spontaneous absence-like seizures. The EEG demonstrates 5-8Hz generalized SWDs similar to human absence epilepsy. The animals manifest no other neurological deficits. During seizures, the animals have an arrest in activity, often associated with some mild clonic activity of neck muscles and whisker twitching. Data in GAERS demonstrate that transmission of SWDs is inherited. Inter-individual variability for age of appearance and duration of SWDs is extremely high, suggesting that the inheritance is probably not due to a single gene locus [1].

Neurotrophins (NTs) are a family of related proteins consisting of nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3) and neurotrophin-4/5 (NT-4/5). All of them are synthesized as pre-pro-proteins of approximately 30kDa and cleaved to the mature form of about 13kDa. All mature NTs share common elements in structure and sequence. The precursor forms proNGF and proBDNF may themselves have independent biological activity.

The NT receptor system consists of the low-affinity transmembrane receptor $p75^{NTR}$ which binds all mature NTs as well as proNGF and proBDNF. In addition, NTs bind with high affinity to one of the Tyrosine kinase receptor (Trk) family: NGF to TrkA, BDNF and NT-4/5 to TrkB, NT-3 to TrkC. The receptors act as dimers with or without $p75^{NTR}$. Activation of Trk blocks apoptosis and promotes cell survival and differentiation. However, if $p75^{NTR}$ is expressed in the absence of Trk or if the ratio of $p75^{NTR}$/Trk is high, NTs can activate the $p75^{NTR}$ pathway and promote apoptosis [2].

It was reported that GAERS cannot be kindled. Although maximal stimulations were applied, GAERS remained at stage 2 of the Racine scale and no motor seizures were observed [3]. In this rat model, the resistance to kindling is related to the total duration of spike-and-wave discharges. Thus, the mechanisms underlying generalized absence seizures may be responsible for the resistance to the development of kindling and provide evidence for specific thalamo-limbic interactions.

The observation that the expression of genes encoding NTs and their receptors in the central nervous system is regulated prominently by seizure activity suggests a central role of NTs in epileptogenesis. However, the function of endogenous NTs, particularly of BDNF, is complex. Xu and coworkers [4] compared the effects of continuous BDNF infusion versus bolus injections of BDNF on kindling induction. They found that multiple bolus microinjections of BDNF accelerated kindling development whereas, in contrast, continuous infusion of BDNF inhibited the development of seizures.

Acute BDNF treatment induces a clear increase of neuronal excitability suggesting a pro-convulsive role for BDNF. This view is supported by the fact, that BDNF can also act as neurotransmitter and cause an inward flow of sodium ions leading to membrane depolarization within milliseconds. This model does not require a contribution from soluble second messengers and thus explains the speed of the response. Binding of BDNF to TrkB induces a conformational change of the receptor that immediately affects the gating of the specific sodium channel such that it briefly becomes permeable to sodium ions [5].

In contrast, chronic intrahippocampal infusion of BDNF delays kindling development in rats.

A rationale for these contradictory results might be that on a longer time scale BDNF overexpression results in TrkB receptor downregulation. In spite of this downregulation, remaining TrkB receptor phosphorylation and signal transduction are sufficient to trigger transcription of genes involved in neuronal plasticity including the inhibitory neuropeptide Y (NPY) [6]. NPY expression is increased following acute seizures induced by kainic acid injection as well by electrically- and chemically-induced kindling, and has a protective action against different seizures [7].

Recent studies demonstrated that limbic motor seizures can be suppressed by electrical stimulation of specific thalamic nuclei [8] suggesting that neuronal excitatory pathways between thalamic reuniens nucleus and hippocampal CA1 regulate BDNF levels and thereby inhibit epileptogenesis.

With regard to developmental differences, we compared juvenile with adult animals. Early alterations in NT expression might have important consequences on developmental changes and therefore contribute to epileptogenesis.

Using the GAERS strain as experimental model the potential role of NTs, in particular BDNF, and their receptors TrkB and $p75^{NTR}$ as well as related molecules for epileptogenesis were investigated. Juvenile GAERS which are younger than 30 days fail to show SWDs [9]. With increasing age the number of GAERS with SWDs gradually increases and reaches 100 % at the age of 3 months. We hypothesized that alterations in the NT system during brain development may significantly contribute to epileptogenesis. In particular, we inten-

ded to investigate whether the protective effects of BDNF might be mediated through an impaired signal transmission either caused by TrkB-downregulation and/or elevated levels of inhibitory neurotransmitters such as NPY. Thus, we performed our studies on juvenile animals at age of 30 days as compared to adult animals at age of 3 months. In order to exclude possible differences due to hormone cycles, only male adult animals were used in the experiments.

Materials and Methods

Animals

GAERS and non-epileptic control rats (NEC) were housed with up to five animals of the same age in one cage. Animals had exposure to food and water ad libitum and were maintained on a 12h-light/12h-dark cycle. They were killed and different brain regions including parietal cortex, hippocampus and thalamus were dissected, immediately frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C. Animal tests were performed in accordance with guidelines of Kantonales Veterinäramt, Kanton Basel-Stadt.

Western blot analyses

Brain sections were homogenized by sonification in 500µl of RIPA buffer (NaCl 150mM, Nonidet P-40 1 %, Deoxycholate 0.5 %, SDS 0.1 %, Tris-HCl 50mM, Complete EDTA-free Protease inhibitor cocktail tablet, $Na_4P_2O_7$ 20mM, Na_3VO_4 2mM, NaF 1mM). The homogenate was purified by centrifugation for 1min at 16'000xg; thereafter, the supernatant was further centrifuged for 20min at 50'000xg; the final supernatant was used for the studies. Protein concentrations were determined using a Coomassie dye-based assay (BioRad). For Western blot analyses of BDNF protein, 25µg of total protein were loaded per lane. The homogenates were resolved on 12 % bis-tris gels (Invitrogen) by electrophoresis at 90V for 2h. Proteins were transferred to nitrocellulose membranes for 1h at 30V. For immunostaining, membranes were blocked for 30min at room temperature in 5 % skim milk powder (Fluka) in PBS with 0.1 % Tween-20. Incubation with primary antibodies was performed overnight at 4°C at dilutions of 1:2'000 for BDNF (N-20, Santa Cruz) in 5 % skim milk powder solution. After three 5min washes, blots were incubated for 1h at room temperature with goat anti-rabbit IgG-HRP-conjugated secondary antibodies in 5 % skim milk powder solution at a dilution of 1:2'000. A chemiluminescence system (Roche Diagnostics) was used for the signal detection. Following BDNF analysis, blots were stripped, again blocked in 5 % skim milk powder solution and reprobed with anti-glyceraldehyd-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH (6C5, Santa Cruz)) antibody diluted 1:10'000 overnight at 4°C, followed by incubation with goat anti-mouse IgG-HRP-conjugated antibody diluted 1:10'000. Chemiluminescence images were captured using an Alpha Innotech imaging station and quantified using FluorChem software. BDNF pixel values were normalized to GAPDH values for each sample.

Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR)

Total RNA was prepared from rat parietal cortex, hippocampus and thalamus using Trizol® Reagent (Invitrogen) and purified by DNase treatment (Promega) according to the manufacturer's instructions. First-strand cDNA synthesis was performed using 2µg of total RNA, random hexamers, dNTPs and Superscript™ II reverse transcriptase (Invitrogen). The reaction mixtures were subjected to PCR amplification using primers specific for BDNF, TrkB, NPY and β-actin (QuantiTect® Primer Assays, Qiagen) and SYBR® Green (Applied Biosystems) as fluorescent dye. PCR amplifications were performed in quadruplicate wells in the ABI Prism 7000 Sequence Detection System (Applied Biosystems) using the following conditions: 2min at 50°C for polymerase activation, 10min at 95°C for denaturation, followed by 40 cycles consisting of 15s at 95°C for denaturation and 1min at 60°C for annealing and elongation. A melting curve analysis of PCR products was performed after each experiment to detect non-specific amplifications. Negative controls were transcribed both by omitting reverse transcriptase (-RT control) or RNA (no template control).

Quantification of the RT-PCR results was performed using the comparative Ct method. Fluorescence signal intensities were plotted against the number of PCR cycles on a semilogarithmic scale using the ABI Prism 7000 SDS software. A threshold cycle (CT) was designated as the amplification cycle at which the first significant increase in fluorescence occurred. The C_T value of each sample was compared with that of β-actin as internal standard: $\Delta C_t = C_t(\text{target gene}) - C_t(\beta\text{-actin})$. In a second step, samples of GAERS were compared to those of NEC: $\Delta\Delta C_t = \Delta C_t(\text{GAERS}) - \Delta C_t(\text{NEC})$. The change of expression of the target gene in GAERS was calculated by the term $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

Statistics

Results were subjected to statistical analysis using the Student's t-test. Differences were considered to be statistically significant at p-values <0.05. Experiments were performed with a total of 10 NEC and GAERS each and repeated 3 times.

Results

BDNF protein levels were measured using Western blot analyses of brain homogenates followed by quantification of the pixel intensities. In cortex, BDNF levels in juvenile GAERS are significantly decreased (72 %; p<0.05) as compared to NEC **(figure 1A, left)**. In contrast, cortices from adult GAERS show significantly elevated BDNF levels up to 121 % (p<0.05); **figure 1A**, right). In hippocampus, elevated BDNF levels are detected in both, juvenile (123 %; p<0.05; **figure 1B, left**) as well as adult (119 %; p<0.05; **figure 1B, right**) GAERS as compared to age-matched NEC. No differences in BDNF protein levels were observed in thalamus of neither juvenile nor adult GAERS (data not shown). Of particular interest is the finding that a significant elevation of BDNF protein levels in hippocampus already occurs before the onset of SWDs.

Changes in mRNA expression were measured using real-time PCR with a fluorescent dye. In juvenile GAERS, BDNF mRNA expression is highly elevated in cortex (160 %; p<0.05; **figure 2A**) and in hippocampus (212 %; p<0.05; **figure 3A**) as compared to age-matched NEC. However, in adult GAERS differences in BDNF mRNA expression are less pronounced displaying a significant elevation up to 140 % (p<0.05) only in cortex **(figure 2B)**. Surprisingly, differences in BDNF mRNA expression were found neither in hippocampus of adult animals (**figure 3B**) nor in thalamus of both, juvenile and adult GAERS (data not shown).

NPY mRNA expression clearly is altered in GAERS versus NEC, but no significant age-dependent differences were found in juvenile and adult animals (**figures 2, 3**). In cortex, NPY mRNA levels are elevated to 161 % (p<0.05) in juvenile and 175 % (p<0.05; **figures 2A, B**) in adult GAERS. Similarly, in hippocampus NPY mRNA ex-

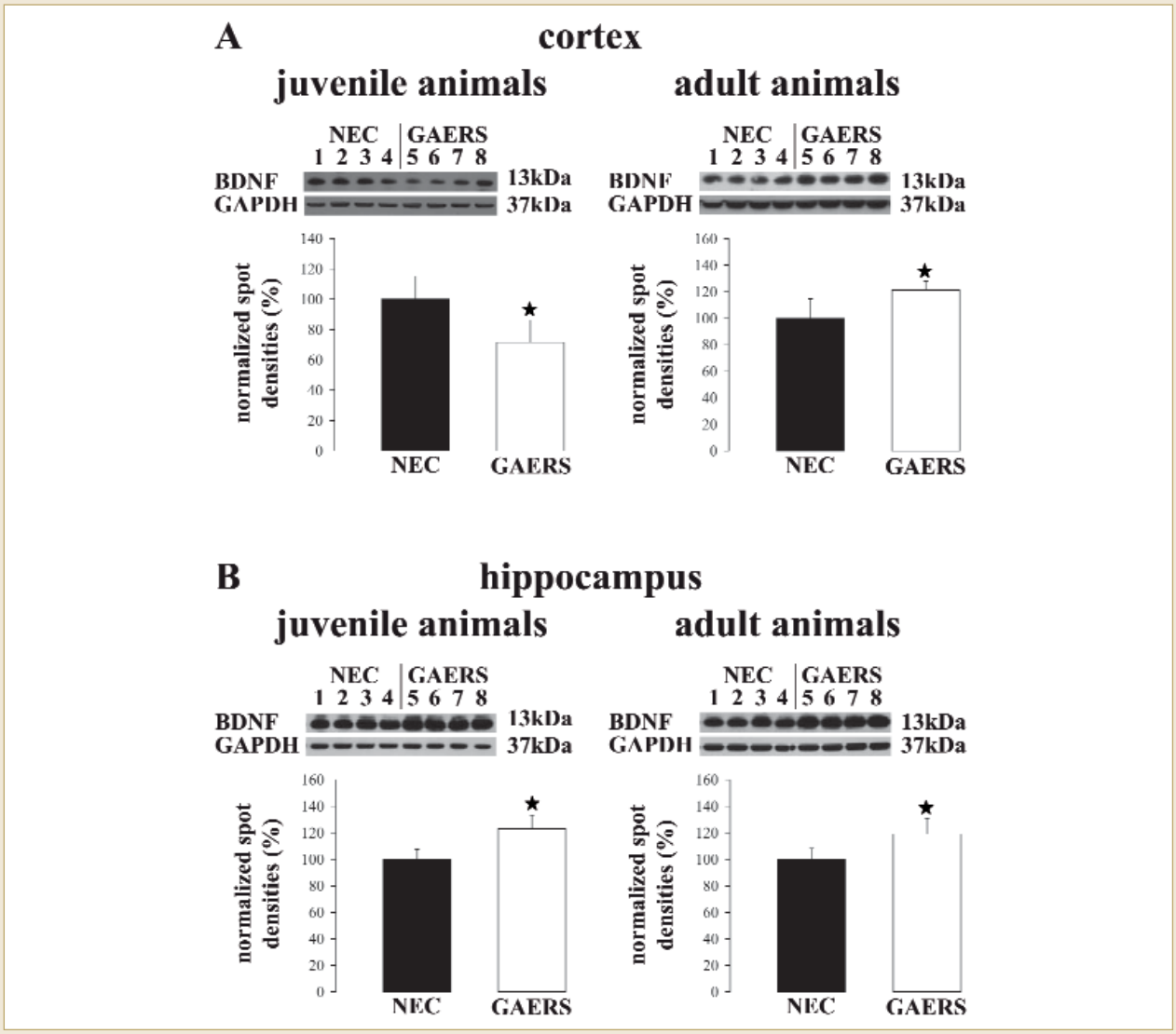


Figure 1: Western blot analysis of cortex (A) and hippocampus (B) homogenates derived from juvenile (left) and adult (right) non-epileptic control rats (NEC; 1-4) and GAERS (5-8) immunoassayed with BDNF (N-20)-antibody. Quantitative evaluation of BDNF levels is shown below (n=10). GAPDH (6C5) immunoreactivity was used for normalisation. *p<0.05 compared to age-matched NEC (Student's t-test).

pression is increased to 227 % ($p<0.05$) and 189 % ($p<0.05$) in juvenile and adult GAERS **(figures 3A, B)**. No changes were found in the thalamus of juvenile and adult animals (data not shown).

Significant differences between juvenile and adult animals were found in TrkB mRNA expression. In all three examined brain regions of juvenile GAERS no significant changes in TrkB expression were detected as compared to age-matched NEC (**figures 2A, 3A**; data for thalamus not shown). However, in adult GAERS TrkB mRNA expression is significantly reduced in both, cortex (83 %; $p<0.05$; **figure 2B**) and hippocampus (69 %; $p<0.05$; **figure 3B**). No changes in TrkB mRNA expression levels were found in the thalamus of adult animals (data not shown). **Table 1** summarizes all obtained results.

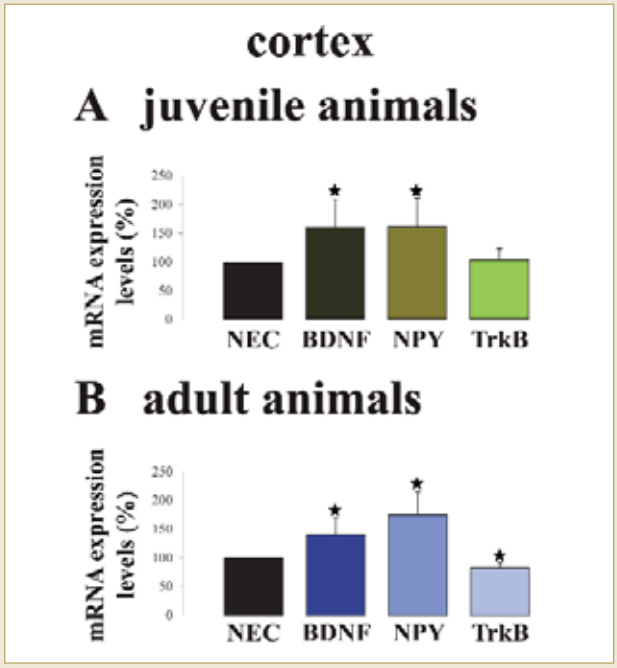


Figure 2: Detection of changes in BDNF-, NPY- and TrkB mRNA expression in cortex of juvenile GAERS (A) and adult GAERS (B) as compared to NEC using RT-PCR analyses. *p<0.05 compared to age-matched NEC (Student's t-test).

Discussion

The original working hypothesis was to elaborate a direct correlation between BDNF levels and the existence of SWDs. Preliminary data revealed clear differences in BDNF protein as well as mRNA expression in GAERS compared to NEC, supporting the hypothesis that BDNF is indeed an important regulator in the pathophysiology of absence epilepsy. However, the most surprising observation was that there were no explicit differences in BDNF levels between juvenile and adult animals. The obtained data indicate that BDNF levels are already elevated in juvenile GAERS although SWDs are not yet present at this age.

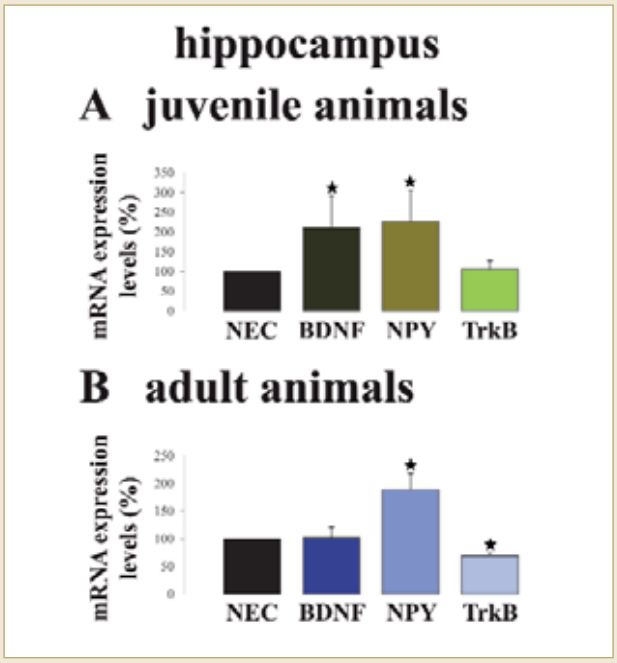


Figure 3: Detection of changes in BDNF-, NPY- and TrkB mRNA expression in hippocampus of juvenile GAERS (A) and adult GAERS (B) as compared to NEC using RT-PCR analyses. *p<0.05 compared to age-matched NEC (Student's t-test).

Discrepancies between BDNF protein and mRNA expression were found in both, cortex of juvenile and hippocampus of adult GAERS which is in good correlation to published data suggesting that a tight correlation between the localization of BDNF mRNA and protein may not necessarily to be expected. In the literature, several possible explanations are discussed: (i) The amount of protein may be too low to be detected by a specific antibody. Alternatively, the protein may be in a precursor form or in an unfolded state, which prevents recognition by the antibody. (ii) The protein may be localized to a subcellular region distinct from the mRNA. (iii) BDNF synthesis could be regulated at a post-transcriptional level and not directly coupled to mRNA transcription [10,11]. (iv) The protein may be very rapidly transported or secreted after processing. The presence of BDNF protein in axon terminals throughout the brain suggests that anterograde transport might be a common feature of neurotrophin trafficking in the central nervous system [12]. (v) BDNF mRNA transcripts are translocated to the dendritic compartment after neuronal activation which conceivably could affect BDNF mRNA translation rate. (vi) BDNF may have a neurotransmitter-like role in the brain. Increased BDNF turnover could reduce total BDNF protein, if BDNF synthesis was not activated accordingly [13].

As it was not possible to demonstrate a direct correlation between BDNF protein expression and the existence of SWDs, we extended our analyses on the expression of TrkB the main receptor for BDNF. Whereas no differences in TrkB mRNA expression were found in all brain regions of juvenile animals examined, adult

Table 1:
Summary of changes in protein and mRNA expression of different members of the BDNF-system in juvenile and adult GAERS compared to age-matched NEC. ↑: significant increase; ↓: significant decrease; ↔ no significant changes.

			cortex	hippocampus
adult GAERS	BDNF	protein	↑	↑
		mRNA	↑	↔
	TrkB	mRNA	↓	↓
	NPY	mRNA	↑	↑
juvenile GAERS	BDNF	protein	↓	↑
		mRNA	↑	↑
	TrkB	mRNA	↔	↔
	NPY	mRNA	↑	↑

GAERS display significant decreases in TrkB expression both in cortex as well as in hippocampus. These observations speak in favour that the BDNF-system is critically involved in the generation of absence epilepsy. Long-time exposure to high levels of BDNF might lead to internalization or diminished synthesis of TrkB receptors in order to protect neuronal cells from NT overstimulation. This protective mechanism might need time to establish and therefore not yet be present in juvenile animals. These considerations were in line with recent results obtained from cell culture experiments. A three-day chronic BDNF treatment of cortical cultures led to a significant down-regulation of full-length TrkB, but not truncated TrkB receptor protein [14].

Our data on reduced TrkB expression suggest that the BDNF signalling-pathway appears to be disturbed in adult GAERS. It was shown that BDNF knock-out mice exhibited only a modest impairment of limbic epileptogenesis as evidenced by the increased number of stimulations required to elicit behavioural seizures. Moreover, in the BDNF knock-out mice an increased expression of hippocampal NT-3 protein was found which may be a compensatory response to the lack of BDNF. However, increased NT-3 expression may contribute to TrkB activation and limbic epileptogenesis. In distinct contrast, it was not possible to induce limbic epileptogenesis in TrkB knock-out mice. No behavioural seizures could be evoked even after a maximum of 50 stimulations [15].

As it is well documented that BDNF induces NPY gene expression, this neuropeptide was also included in the analyses. In cortex as well as in hippocampus of juvenile and adult GAERS, NPY mRNA expression is significantly elevated as compared to age-matched NEC. Although there might be a strong correlation between NPY expression and the pathophysiology of absence seizures, NPY overexpression does not seem to be the cause for the generation of SWDs. A so far unknown mechanism distinct from BDNF signalling might additionally be involved in the upregulation of NPY mRNA expression in adult GAERS, since NPY expression is significantly elevated, even though TrkB receptor – and thus BDNF-signalling – is diminished. In a recent publication it was shown that a 7-day continuous infusion of NPY in the hippocampus delayed the progression of hippocampal kindling in the rat, whereas administration of anti-NPY antibody had a rather aggravating effect [16]. These results support the hypothesis that BDNF delays kindling at least in part through upregulation of NPY expression. This might be an endogenous mechanism that counteracts excessive hippocampal activity.

Conclusion

A number of questions arise from the results obtained in my work.

The most straightforward work to do is the performance of kindling experiments in juvenile GAERS. Two different mechanisms could contribute to the protection against kindling. (i) Assuming that young animals are already protected it appears that NPY is the key player with its antiepileptic property. (ii) If only adult animals are protected against kindling, the BDNF receptor TrkB seems to be the key player by impairing the BDNF-signalling pathway. (iii) A further possibility would be that a different, yet unknown molecule or mechanism is involved in the protection against kindling. This might be a downstream molecule in the BDNF-signalling pathway such as cyclic AMP response element-binding protein (CREB; see **figure 4**).

Activation of TrkB by BDNF-binding leads to autophosphorylation at two different tyrosine residues. Thus, two distinct signalling pathways can be activated resulting in phosphorylation of CREB. One pathway leads to CREB phosphorylation by ribosomal S6 kinase

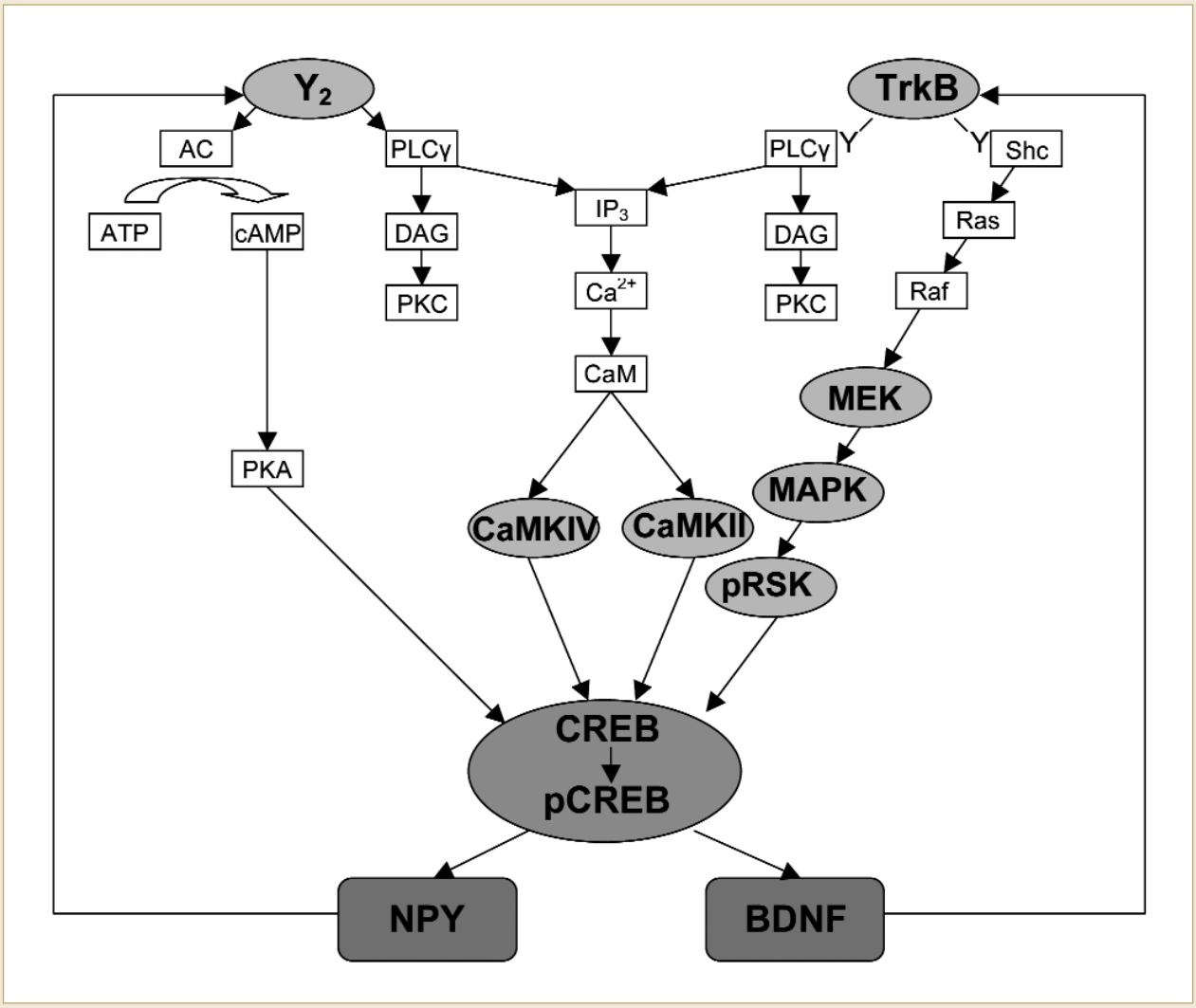


Figure 4: Schematic model of CREB as a molecular switch in the coordinate regulation of BDNF and NPY expression. BDNF binding to TrkB stimulates receptor phosphorylation, resulting in the recruitment of a series of signalling proteins to docking sites on the receptor, finally leading to CREB phosphorylation. This transcription factor in turn regulates the expression of NPY and BDNF and their specific receptors. In addition, NPY via stimulation of NPY-Y2 receptors is also competent to activate CREB by phosphorylation.

(RSK) via mitogen-activated protein kinase (MAPK). The other one involves release of intracellular calcium thus activating Calcium-calmodulin-dependent protein kinases (CaMKIV) and finally leading to CREB phosphorylation.

Phosphorylated CREB is the transcription factor regulating the expression of cyclic AMP-inducible genes. Interestingly, it was shown that both, NPY via its specific receptors and BDNF using the TrkB signalling pathway have been identified as CREB-target genes. CREB might therefore be a hot spot in the whole signalling cascade and act as a common molecular switch between BDNF and NPY **(**see **figure 4)** [17,18]. Moreover, NPY in turn by stimulation of NPY-Y2 receptors is also competent to activate CREB phosphorylation via cyclic AMP dependent protein kinase or via Calcium-calmodulin-dependent protein kinases. Thus, it is obvious that a detailed investigation of CREB phosphorylation and expression is needed.

Outlook

Current experiments are concentrated on the protein expression and phosphorylation of CREB in the different brain regions in order to identify age-related differences of GAERS versus NEC in juvenile and adult animals. In addition, ELISA for detection of NGF and NT-3 protein expression as well as Western blot analyses for detection of $p75^{NTR}$ expression will be performed to demonstrate the exact and unique role of the BDNF system.

Moreover, immunohistochemical studies will be performed to reveal the region-specific expression pattern of NTs and neuropeptides. Special attention will be directed to the CA1 region of hippocampus and thalamus, in particular the thalamic reuniens nucleus (RN) and the centromedian nucleus as previous studies have

provided evidence that the RN is involved in the promotion of limbic hippocampal seizures [19].

Moreover, kindling-experiments will be performed to investigate whether there exists a correlation between resistance to propagation of amygdaloid kindling seizures and appearance of SWDs.

To characterize the role of BDNF in preventing the kindling response, functional blockade of BDNF activity should be performed using antibodies against BDNF receptors. In addition, BDNF and proBDNF proteins could be applied exogenously and their effects studied.

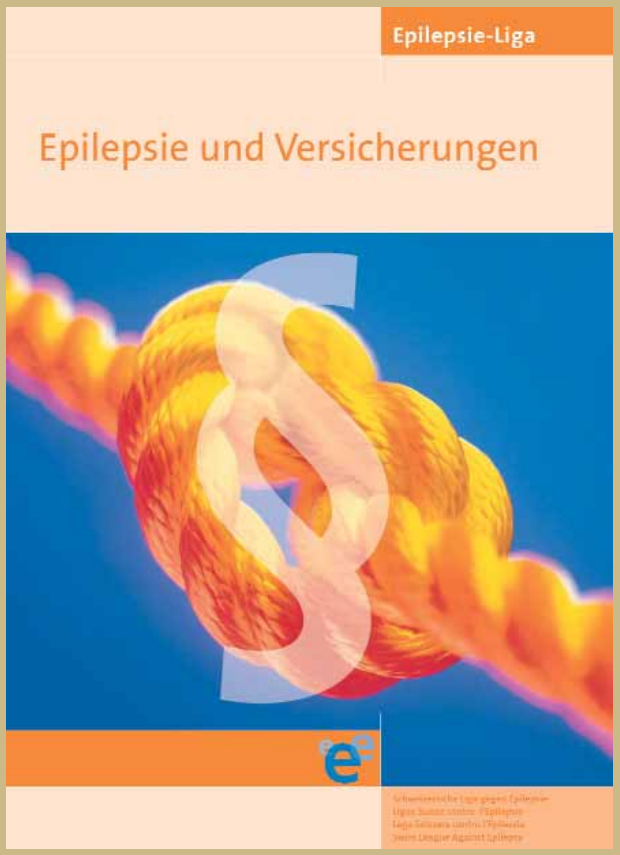
References

1. *Danober L, Deransart C, Depaulis A et al. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. Progress in Neurobiology 1998; 55: 27-57*
2. *Dechant G. Molecular interactions between neurotrophin receptors. Cell Tissue Res 2001; 305: 229-238*
3. *Eskazan E, Onat FY, Aker R, Oner G. Resistance to propagation of amygdaloid kindling seizures in rats with genetic absence epilepsy. Epilepsia 2002; 43: 1115-1119*
4. *Xu B, Michalski B, Racine RJ, Fahnestock M. The effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) administration on kindling induction, Trk expression and seizure-related morphological changes. Neuroscience 2004; 126: 521-531*
5. *Blum R, Kafitz KW, Konnerth A. Neurotrophin-evoked depolarization requires the sodium channel Nav1.9. Nature 2002; 419: 687-693*
6. *Reibel S, Larmet Y, Lê BT et al. Brain-derived neurotrophic factor delays hippocampal kindling in the rat. Neuroscience 2000; 100: 777-788*
7. *Reibel S, Larmet Y, Carnahan J et al. Endogenous control of hippocampal epileptogenesis: a molecular cascade involving brain-derived neurotrophic factor and neuropeptide Y. Epilepsia 2000; 41(Suppl 6): 127-133*
8. *Nanobashvili Z, Chachua T, Nanobashvili A et al. Suppression of limbic motor seizures by electrical stimulation in thalamic reticular nucleus. Exp Neurol 2003; 181: 224-230*
9. *Vergnes M, Marescaux C, Depaulis A et al. Ontogeny of spontaneous petit mal-like seizures in Wistar rats. Brain Research 1986; 395: 85-87*
10. *Dugich-Djordjevic MM, Peterson C, Isono F et al. Immunohistochemical visualization of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. Eur J Neurosci 1995; 7: 1831-1839*
11. *Yan Q, Rosenfeld RD, Matheson CR et al. Expression of brain-derived neurotrophic factor protein in the adult rat central nervous system. Neuroscience 1997; 78: 431-448*
12. *Altar CA, DiStefano PS. Neurotrophin trafficking by anterograde transport. Trends in Neurosciences 1998; 21: 433-437*
13. *Jacobsen JP, Mork A. The effect of escitalopram, desipramine, electroconvulsive seizures and lithium on brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the rat brain and the correlation to 5-HT and 5-HIAA levels. Brain Research 2004; 1024: 183-192*
14. *Knusel B, Gao H, Okazaki T et al. Ligand-induced down-regulation of Trk messenger RNA, protein and tyrosine phosphorylation in rat cortical neurons. Neuroscience 1997; 78: 851-862*
15. *He XP, Kotloski R, Nef S et al. Conditional deletion of TrkB but not BDNF prevents epileptogenesis in the kindling model. Neuron 2004; 43: 31-42*
16. *Reibel S, Benmaamar R, Lê BT et al. Neuropeptide Y delays hippocampal kindling in the rat. Hippocampus 2003; 13: 557-560*
17. *Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. Curr Opin Neurobiol 2000; 10: 381-391*
18. *Williams AG, Hargreaves AC, Gunn-Moore FJ, Tavaré JM. Stimulation of neuropeptide γ gene expression by brain-derived neurotrophic factor requires both the phospholipase Cγ and Shc binding sites on its receptor, TrkB. Biochem J 1998; 333: 505-509*
19. *Bertram EH, Zhang DX, Mangan P et al. Functional anatomy of limbic epilepsy: a proposal for central synchronization of a diffusely hyperexcitable network. Epilepsy Research 1998; 32: 194-205*

Korrespondenzadresse:
Svenja Landweer, PhD student
Molecular Neurobiology Research Group
Institute of Physiology
Department of Biomedicine
University of Basel
c/o Institute of Anatomy
Pestalozzistr. 20
CH 4056 Basel
Tel. 0041 61 267 3545
Fax 0041 61 267 3582
s.landweer@unibas.ch

Epilepsie-Liga

forscht – hilft – informiert



Informativer Versicherungsratgeber

Der informative Versicherungsratgeber „Epilepsie und Versicherungen“, herausgegeben von der Epilepsie-Liga, enthält nützliche Informationen über den Umgang mit Versicherungen im Zusammenhang mit einer epileptischen Erkrankung. Die Autorin Evalotta Samuelsson ist Rechtsanwältin und hat reiche Erfahrung in Sozial-, Privat- und Haftpflichtversicherungsfragen. Der Aufbau der Broschüre in zehn Kapitel ist übersichtlich, Lesende finden rasch Informationen zu Hilflosigkeit und Pflegebedürftigkeit von Kindern, zu Ergänzungsleistungen, zu AHV-Renten oder Leistungen bei lang dauernder Erwerbsunfähigkeit. Der Anhang des Ratgebers enthält wichtige Adressen für Betroffene und die sie begleitenden Fachpersonen. „Epilepsie und Versicherungen“ erscheint in Deutsch, Französisch und Italienisch und ist erhältlich bei der Epilepsie-Liga.

Bestellgutschein

Senden Sie mir bitte:

	D	F	I
Flyer „Epilepsie im Alter“	■		
Flyer „Mann und Epilepsie“	■	■	■
Flyer „Was ist Epilepsie“	■	■	■
Flyer „Ursachen von Epilepsien“	■	■	■
Flyer „Merkmale von Anfällen“	■	■	■
Flyer „Häufige Anfallsformen“	■	■	■
Flyer „Medikamentöse Behandlung“	■	■	■
Flyer „Erste Hilfe bei Epilepsie“	■	■	■
Flyer „Frau und Epilepsie“	■	■	■
Flyer „Kinderwunsch und Epilepsie“	■	■	■
Flyer „Reisen und Epilepsie“	■	■	■
Programmheft Veranstaltungen der Epilepsie-Liga	■	■	
Flyer „Autofahren und Epilepsie“	■	■	■
Liste des Informationsmaterials	■	■	
Fachzeitschrift „Epileptologie“	■	■	
„Epilepsie News“	■	■	■
Einzahlungsschein(e) zur Unterstützung der Epilepsie-Liga	■	■	■
Ratgeber für Legate	■	■	■
Ratgeber „Epilepsie und Versicherungen”	■	■	■

Ich (wir) möchte(n):

- ■ Einzelmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahle mindestens 50 Franken jährlich.
- ■ Kollektivmitglied der Epilepsie-Liga werden und bezahlen mindestens 100 Franken jährlich.
- ■ dass Sie mich anrufen. Ich habe Fragen zu Epilepsie.

Neue Informationsflyer

Die neuen Informationsflyer der Epilepsie-Liga über die gefragtesten Themen rund um die Krankheit Epilepsie eignen sich gut fürs Wartezimmer oder für die Abgabe an Patientinnen und Patienten.

Schüler, die eine Arbeit schreiben wollen, Samaritervereine, die eine Schulung planen, Angehörige von Epilepsiebetroffenen, die sich Sorgen machen: Sie alle finden in den neuen Informationsflyern nützliche Antworten.

Bestellen Sie unter **info@epi.ch, Tel. 043 488 67 77** oder mit der angehefteten Bestellkarte.

Absender/in

Name | Vorname

Strasse | Nr.

PLZ | Ort

Telefon

eMail

Bitte frankieren

Schweizerische Liga gegen Epilepsie

Seefeldstrasse 84
Postfach 1084
CH 8034 Zürich

Epilepsie-Liga-Mitteilungen

Ausschreibung – Forschungsförderung

Förderung der wissenschaftlichen Forschung im Bereich der Epilepsie (vorwiegend Starthilfen) durch die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga)

Die Epilepsie-Liga unterstützt wissenschaftliche Projekte im Bereich der Epileptologie im Gesamtbetrag von

CHF 20'000.—

pro Jahr. Insbesondere soll die Erforschung von Ursachen und Behandlungen der Epilepsie gefördert werden.

Stipendien für Aus- oder Weiterbildung oder Auslandaufenthalte werden nicht ausgerichtet. Hingegen können Reise- und Aufenthaltskosten (ohne Salär) für Kurzaufenthalte (maximal einige Wochen) finanziert werden, sofern sie dem Erlernen von Methoden dienen, welche im Rahmen eines unterstützten Projektes in der Schweiz eingesetzt werden.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Termin für die Einreichung von Gesuchen: 31. März 2009

Formulare und Wegleitung für Gesuchstellende können angefordert werden bei:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Seefeldstrasse 84 | Postfach 1084
8034 Zürich
Tel. 043 488 67 77 | Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Mitgliederversammlung 2008

Die Mitgliederversammlung der Schweizerischen Liga gegen Epilepsie findet am 25. April 2008 von 12.30 bis ca. 13.30 Uhr in Montreux statt.

Vorschau Epileptologie 2 | 2008

Antiepileptika und Epilepsie im Alter
Dr. med. Stefan Rüegg / Basel

Antiepileptika in der Schwangerschaft
Prof. Dr. med. Barbara Tettenborn / St. Gallen

Antiepileptika in der Pädiatrie
PD Dr. Peter Weber / Basel

Antiepileptika bei Suchtpatienten
Prof. E. Seifritz / Kilchberg

Compliance und Antiepileptika
Prof. Jürgen Drewe / Basel

Antiepileptika und Fahrtauglichkeit
Dr. med. Günter Krämer / Zürich

Ausschreibung – Promotionspreis

Die Schweizerische Liga gegen Epilepsie (Epilepsie-Liga) vergibt jährlich einen Preis in Höhe von

CHF 2'500.—

für die beste Dissertation auf dem Gebiet der Epileptologie.

Bewerbungen sind aus allen Fachbereichen und Berufsgruppen möglich und erwünscht, sowohl aus Grundlagen- als auch klinischen Fächern. Eine Altersbeschränkung erfolgt nicht.

Das Preisrichterkollegium setzt sich aus drei Vorstandsmitgliedern der Epilepsie-Liga zusammen, das bei Bedarf zusätzlich externe Gutachter hinzuziehen kann. Es trifft seine Entscheidung in geheimer Wahl.

Falls der Antragsteller/die Antragstellerin bereits anderswo Anträge für Unterstützung gestellt hat, ist offen zu legen, bei wem und mit welchem Ergebnis.

Die Preisverleihung erfolgt jeweils im darauf folgenden Jahr anlässlich der Jahrestagung oder Mitgliederversammlung der Epilepsie-Liga.

Bewerbungen sind **bis zum 31.12.08** an die **Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga** (Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich) einzureichen und müssen beinhalten: drei Exemplare der abgeschlossenen und beim Dekanat eingereichten Dissertation, drei Exemplare einer Stellungnahme des Doktorvaters (dabei kann es sich auch um das entsprechende Gutachten für die Dissertation handeln).

Mise au concours – Prix de promotion

Promotion de la recherche scientifique dans le domaine de l'épilepsie (surtout sous forme d'aide initiale) par la Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie)

La Ligue contre l'Epilepsie soutient les projets scientifiques dans le domaine de l'épileptologie par un montant total de

CHF 20'000.—

par an, la priorité étant accordée aux projets cherchant à élucider les causes et à mettre au point des traitements de l'épilepsie.

Aucune bourse ne sera octroyée pour la formation de base ou continue ou pour des séjours à l'étranger. En revanche, la prise en charge de frais de voyage et de séjour (sans salaire) est possible pour les séjours de courte durée (quelques semaines au maximum) lorsque ces séjours servent à apprendre des méthodes appliquées dans le cadre d'un projet bénéficiant de soutien en Suisse.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Délai de remise des demandes : 31 mars 2009

Les formulaires, ainsi que le guide pour les candidats peuvent être demandés à l'adresse suivante :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Seefeldstrasse 84
Case postale 1084
8034 Zurich
Tél. 043 488 67 77
Fax 043 488 67 78
info@epi.ch

Assemblée générale 2008

L'assemblée générale de la Ligue Suisse contre l'Epilepsie aura lieu le 25 avril 2008 à Montreux de 12.30 à 13.30 heures.

Mise au concours – Prix de promotion

La Ligue Suisse contre l'Epilepsie (Ligue contre l'Epilepsie) décerne chaque année un prix d'un montant de

CHF 2'500.—

pour la meilleure dissertation dans le domaine de l'épileptologie.

Tous les domaines spécialisés et tous les groupes professionnels couvrant les disciplines fondamentales ou cliniques sont invités à soumettre leur candidature. Aucune limite d'âge n'a été fixée.

Le jury décernant le prix se compose de trois membres du comité directeur de la Ligue contre l'Epilepsie. Il peut être complété au besoin par des experts externes. La décision est prise par vote secret.

Si le requérant a déjà fait une demande de soutien ailleurs, il faut nous en informer en spécifiant où et avec quel résultat.

Le prix est toujours décerné l'année suivante dans le cadre de l'assemblée annuelle ou générale de la Ligue contre l'Epilepsie.

Les dossiers de candidature doivent parvenir au **Secrétariat de la Ligue contre l'Epilepsie** (Seefeldstrasse 84, case postale 1084, 8034 Zurich) **jusqu'au 31.12.2008** et comporter les pièces suivantes :

- trois exemplaires de la dissertation achevée et remise au décanat,
- trois exemplaires d'une prise de position du directeur de thèse (il peut par exemple s'agir de l'expertise concernant la dissertation).

Kahn-Preis Epileptologie

Zur Unterstützung wissenschaftlicher Arbeiten von jüngeren Forschenden aus dem gesamten Gebiet der Epileptologie stellt die Jubiläumsstiftung der Bank Hugo Kahn für Epilepsieforschung einen Betrag von

bis zu 10'000 Franken

zur Verfügung. Der 1998 initiierte Preis kann sowohl zur Anerkennung bereits abgeschlossener Arbeiten als auch zur Unterstützung laufender Erfolg versprechender Projekte aus klinischen oder theoretischen Fachgebieten eingesetzt werden. Das Höchstalter für Gesuchstellende beträgt 45 Jahre.

Einzureichen bis: Ende Mai 2008.

Bewerbungen und Vorschläge sind **bis Ende Mai 2008** unter Beifügung der entsprechenden Unterlagen in dreifacher Ausfertigung einzureichen an:

Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Dr. med. Günter Krämer, Präsident
Postfach 1084
Seefeldstrasse 84
CH 8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 77
Fax 0041 43 488 67 78
info@epi.ch

Preisrichterkollegium: Dr. med. Günter Krämer, Zürich (Vorsitz), Prof. Dr. med. Paul-André Despland, Lausanne, und Prof. Dr. med. Theodor Landis, Genève.

Prix Kahn de l'Epileptologie

Pour soutenir les jeunes chercheurs dans leurs travaux sur tous les domaines de l'épileptologie, la Fondation érigée par la Banque Hugo Kahn met à la disposition de la recherche sur l'épileptologie un montant

jusqu'à 10'000 francs.

Le prix créé en 1998 peut récompenser des travaux déjà achevés ou venir en aide aux projets prometteurs en cours dans des domaines spécialisés cliniques ou théoriques. La limite d'âge des candidats pouvant postuler a été fixée à 45 ans.

A soumettre jusqu'à: fin mai 2008.

Les candidatures et les propositions de candidats accompagnées d'un dossier en trois exemplaires sont à soumettre **jusqu'à fin mai 2008** à :

Ligue Suisse contre l'Epilepsie
Dr. Günter Krämer, Président
Case postale 1084
Seefeldstrasse 84
CH 8034 Zurich
Tél. 0041 43 488 67 77
Fax 0041 43 488 67 78
info@epi.ch

Collège des juges: Dr. Günter Krämer, Zurich (présidence), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, et Prof. Dr. Theodor Landis, Genève.

Kahn Prize for Epileptology

To support the work of young researchers in their work in all areas of epileptology, the Foundation set up by the Banque Hugo Kahn has made the sum of

up to 10,000 Swiss francs

available to epileptology research. The prize, created in 1998, can pay for work already done or can help promising projects currently under way in specialist clinical or theoretical areas. The age limit for candidates wishing to apply is 45.

To be submitted by: the end of May 2008.

Candidates and applications from candidates accompanied by three copies of their file should be submitted **by the end of May 2008** to:

Swiss League Against Epilepsy
Dr. Günter Krämer, Chairman
P.O. Box 1084
Seefeldstrasse 84
CH 8034 Zurich
Tel. 0041 43 488 67 77
Fax 0041 43 488 67 78
info@epi.ch

Panel of Judges: Dr. Günter Krämer, Zurich (chairman), Prof. Dr. Paul-André Despland, Lausanne, and Prof. Dr. Theodor Landis, Geneva.

Ausschreibung 2009

Michael-Preis für die beste, zum wissenschaftlichen Fortschritt beitragende Arbeit auf dem Gebiet der Epileptologie

Im Jahr 1963 zur Anregung der Epilepsieforschung erstmals ausgeschrieben, ist der von der Stiftung Michael, einer privaten deutschen Stiftung, ausgelobte Michael-Preis zu einer der höchst angesehenen internationalen Auszeichnungen für Beiträge zur wissenschaftlichen und klinischen Forschung auf dem Gebiet der Epileptologie geworden.

Der mit 15.000 Euro dotierte Preis möchte vor allem für jüngere Wissenschaftler (bis zu 45 Jahren) Anreiz und Ermunterung sein, wissenschaftliche und klinische Forschung auf dem Gebiet der Epileptologie zu betreiben. Er wird alle zwei Jahre verliehen, in der Regel auf dem Internationalen Epilepsie-Kongress. Seit 2006 wird der Michael-Preis von der Firma UCB International gesponsert.

Für den Michael-Preis 2009 können Publikationen oder Manuskripte aus den Jahren 2007 / 2008 in englischer Sprache eingereicht werden. Die Arbeiten müssen zusammen mit einem Lebenslauf in dreifacher Ausfertigung **spätestens bis zum 31. Dezember 2008** bei der Stiftung Michael eingegangen sein.

Mitglieder des Preisrichter-Kollegiums sind Colin Binnie, London, Grossbritannien; Uwe Heinemann, Berlin, Deutschland, und Solomon Moshé, New York, USA.

Adresse für Einsendungen und / oder für weitere Information:

STIFTUNG MICHAEL
Münzkamp 5
D-22339 Hamburg
Tel. 0049-(0)40 5388540
Fax 0049-(0)40 5381559
stiftungmichael@t-online.de
www.stiftungmichael.de

2.-6.4.2008 | Phoenix, Arizona, USA
International Symposium on Dietary Therapies for Epilepsy and Other Neurological Disorders
Information: Tel. 001 / 602 / 4063067, www.thebarrow.org/conferences

3.4.2008 | Zürich, Monakow Hörsaal, Neurologische Klinik USZ
Symposium zu Ehren von Professor Heinz Gregor Wieser
Information:PD Dr. med. D. Zumsteg, Oberarzt Epileptologie & EEG, Neurologische Klinik, UniversitätsSpital Zürich, Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich, e-mail: Dominik.Zumsteg@usz.ch

3.-6.4.2008 | Jena, Deutschland
34. Jahrestagung Gesellschaft für Neuropädiatrie und 5. Fortbildungsakademie
Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH, Markt 8, 07743 Jena, Deutschland, Tel. 0049 / 3641/ 353313, Fax 0049 / 3641 / 353321, e-mail: neuropaediatrie@conventus.de, www.neuropädiatrie-kongress.de

5.-12.4.2008 | Chicago, Illinois, USA
60th Annual Meeting of the American Academy of Neurology
Information: American Academy of Neurology, 1080 Montreal Avenue, St. Paul, MN 55116, USA, Tel. 001 / 651 / 6952717, Fax 001 / 651 / 6952791, e-mail: memberservice@aan.com, www.aan.com

10.4.2008 | Luzern, Kantonsspital, 16 Uhr
Fachveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie
Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 / 6777, Fax 0041 / 43 / 488 / 6778, e-mail: info@epi.ch

10.4.2008 | Luzern, Kantonsspital, 18.30 Uhr
Publikumsveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie
Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 / 6777, Fax 0041 / 43 / 488 / 6778, e-mail: info@epi.ch

10.-12.4.2008 | Magdeburg, Deutschland
52. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN)
Information: Conventus Kongressmanagement u. Marketing GmbH, Markt 8, 07743 Jena, Deutschland, Tel. 0049 / 3641 / 3533225, Fax 0049 / 3641 / 3533271, e-mail: dgkn@conventus.de, www.conventus.de/dgkn2008

23.-26.4.2008 | Montreux
Jubiläums-Tagung der Schweizerischen Neurologischen Gesellschaft (SNG) mit Jahrestagung der Schweizerischen Gesellschaft für Neurorehabilitation, der Schweizerischen Gesellschaft für Neuropädiatrie und der Schweizerischen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie
Information: IMK Institut für Medizin und Kommunikation AG, Münsterberg 1, 4001 Basel, Tel. 0041 / 61 / 2713551, Fax 0041 / 61 / 2713338, e-mail: mail@imk.ch, www.imk.ch

3.5.2008 | Luxemburg
6th International Luxembourg Symposium on Current Issues in Epileptology (mit europäischer CME-Zertifizierung)
Information: PD Dr. med. Stefan Beyenburg, Centre Hospitalier de Luxembourg, Service de Neurologie, Département des Neurosciences, 4, rue Barblé, 1210 Luxembourg, Tel. 00352 / 44116627, Fax 00352 / 44114020, e-mail: beyenburg.stefan@chl.lu

15.5.2008 | Fribourg, Kantonsspital, 16 Uhr
Fachveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie
Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 / 6777, Fax 0041 / 43 / 488 / 6778, e-mail: info@epi.ch

15.5.2008 | Fribourg, Kantonsspital, 18.30 Uhr
Publikumsveranstaltung der Schweiz. Liga gegen Epilepsie
Information: Geschäftsstelle der Epilepsie-Liga, Seefeldstrasse 84, Postfach 1084, 8034 Zürich, Tel. 0041 / 43 / 488 / 6777, Fax 0041 / 43 / 488 / 6778, e-mail: info@epi.ch

15.-18.5.2008 | Xiamen, China
The 7th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
Information: ILAE/IBE Congress Secretariat,
7 Priory Hall, Stillorgan, Dublin 18, Ireland,
Tel. 0353 / 1 / 2056720, Fax 0353 / 1 / 2056156,
e-mail: xiamen@epilepsycongress.org,
www.epilepsyxiamen2008.org

18.-21.5.2008 | Gargnano, Gardasee, Italien
19. Praxisseminar über Epilepsie
Information: Stiftung Michael,
Münzkamp 5, 22339 Hamburg, Deutschland,
Tel. 0049 / 40 / 5388540, Fax 0049 / 40 / 5381559,
e-mail: stiftungmichael@t-online.de,
www.stiftungmichael.de

29.5.2008 | Bern, Inselspital
129. Epilepsie- und EEG-Kolloquium
Information: Marilena Mazzamuto,
EEG-Station, Inselspital, 3010 Bern,
Tel. 0041 / 31 / 6323054, Fax 0041 / 31 / 6329679,
e-mail: marilena.mazzamuto@insel.ch

1.-4.6.2008 | Würzburg, Deutschland
59. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC). Joint Meeting mit der Italienischen Gesellschaft für Neurochirurgie (SINch)
Porstmann Kongresse GmbH,
Alte Jakobstr. 77, 10179 Berlin, Deutschland,
Tel. 0049 30 / 2844990, Fax 0049 30 / 28449911,
e-mail: dgnc2008@porstmann-kongresse.de,
www.dgnc.de/dgnc2008

1.-8.6.2008 | Trakai, Litauen
2nd Migrating Course on Epilepsy
Information: Milda Endziniene,
Tel. 00370 / 37 / 326 / 811
e-mail: endzhiniene@gmail.com
www.epilepsy-academy.org/homepage/de/eurepa_activities/current_courses

6.-7.6.2008 | Erlangen, Deutschland
4th Epilepsy Colloqium: Therapeutic Strategies, New Treatment Approaches, Monitoring, Study Designs
Information: Claudia Saint-Lot, Sekretariat Prof. Stefan,
Leiter Zentrum Epilepsie Erlangen, Neurologische Universitätsklinik, Schwabachanlage 6,
91054 Erlangen, Deutschland,
e-mail: claudia.saint-lot@uk-erlangen.de

7.-11.6.2008 | Nizza, Frankreich
18th Meeting of the European Neurological Society (ENS)
Information: ENS Administrative Secretariat c/o AKM Congress Service, PO Box, 4005 Basel,
Tel. 0041 / 61 / 6867711, Fax 0041 / 61 / 6867788,
e-mail: ensinfo@akm.ch, www.ensinfo.com

15.-19.6.2008 | Sitges, Spanien
9th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (EILAT IX)
Information: The Secretariat EILAT IX, PO Box 29041,
Tel Aviv 61290, Israel,
Tel. 00972 / 3 / 5175150, Fax 00972 / 3 / 5175155,
e-mail: eilatix@tzargetconf.com,
www.eilat-aeds.com

Meldungen von Veranstaltungen: Bitte spätestens vier Monate im Voraus an die Redaktion

ZEWO
ZERTIFIZIERT CERTIFIÉ CERTIFICATO
VERDIENT VERTRAUEN
MÉRITE CONFIANCE
MERITA FIDUCIA

Impressum

Herausgeber | Administration | Schlussredaktion
Schweizerische Liga gegen Epilepsie
Margret Becker, lic. phil. I
Seefeldstrasse 84, Postfach 1084,
CH-8034 Zürich
Tel. 0041 43 488 67 79
Fax 0041 43 488 67 78
becker@epi.ch

Konzeption | Gestaltung | Reinzeichnung
screenblue mediendesign | Birgit Depping
Schäferkampsallee 39, D-20357 Hamburg
bd@screenblue.de, www.screenblue.de

Belichtung | Druck
J.C.C. Bruns Betriebs GmbH
D-32423 Minden, www.jccbruns.de

Auflage
2.000 Exemplare

Versand
Eingliederungs- und Dauerwerkstätte
des Schweiz. Epilepsie-Zentrums
Bleulerstrasse 72, 8008 Zürich