

EPILEPSIJA IN PSIHIATRIČNE MOTNJE PRI ODRASLIH

Splošna bolnišnica Maribor
Oddelek za psihiatrijo

Društvo liga proti epilepsiji
Slovenije

EUREPA, Evropska akademija
za epilepsijo

ZBORNİK

Maribor, 11.-12. junija 2004



Organizacijski odbor

doc. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med.
prim. dr. Jože Grošelj, dr. med.
prim. Igor Ravnik, dr. med.
Albin Gačnik, dr. med.
Ljubica Vrba, univ. dipl. psih.
Saša Čelan Stropnik, dr. med.
prim. Brigita Lobnik Krunic, dr. med.
prim. Gregor Pivec, dr. med.

Strokovni odbor

doc. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med.
prof. dr. Betina Schmitz, dr. med.
Saša Čelan Stropnik, dr. med.
prim. Igor Ravnik, dr. med.
Ljubica Vrba, univ. dipl. psih.
Marko Pišljaj, dr. med.
Albin Gačnik, dr. med.
prim. dr. Jože Grošelj, dr. med.
prof. dr. Ivan Krajnc, dr. med.

Uredniški odbor

doc. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med.
Saša Čelan Stropnik, dr. med.
Albin Gačnik, dr. med.

Urednica zbornika

Saša Čelan Stropnik, dr. med.

Recenzenta

doc. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med.
doc. dr. Erih Tetičkovič, dr. med.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.853:616.89-004(082)

EPILEPSIJA in psihiatrične motnje pri odraslih
: zbornik / [organizatorji] Splošna bolnišnica
Maribor, Oddelek za psihiatrijo [in] Društvo Liga
proti epilepsiji Slovenije [in] EUREPA, Evropska
akademija za epilepsijo ; [urednica zbornika Saša
Čelan Stropnik]. - Maribor : Splošna bolnišnica,
2004

1. Čelan-Stropnik, Saša 2. Splošna bolnišnica
(Maribor). Oddelek za psihiatrijo 3. Društvo Liga
proti epilepsiji Slovenije 4. Evropska akademija
za epilepsijo
COBISS.SI-ID 53141249

Seznam avtorjev

Dušan Butinar, dr. med., Klinični oddelek za nevrofiziologijo, Nevrološka klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Albin Gačnik, dr. med. Oddelek za nevrološke bolezni, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor

Majda Gorisek, dr. med., Svetovalni center za mladostnike in starše, Ljubljana

Asist. mag. **Urban Groleger**, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

Prim. dr. **Jože Grošelj**, dr. med., Psihiatrična klinika Ljubljana, Ljubljana

Dr. **Lidija Magajna**, univ. dipl. psih., Svetovalni center za mladostnike in starše, Ljubljana

Mojca Muršec, dr. med., Oddelek za psihiatrijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor

Sandra Pestar, univ. dipl. biol., GlaxoSmithKline, Ljubljana

Mag. **Marko Pišljar**, dr. med., Psihiatrična bolnišnica Idrija, Idrija

Prim. dr. **Igor M. Ravnik**, dr. med., Center za epilepsije otrok in mladostnikov, KONEV, SPS Pediatrija, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Dr. **Alenka Sever**, univ. dipl. psih., SPS Nevrološka klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Vera Slodnjak, univ. dipl. psih., Svetovalni center za mladostnike in starše, Ljubljana

Saša Čelan Stropnik, dr. med., Oddelek za psihiatrijo, Splošna bolnišnica Maribor, Maribor

Asist. mag. **Sanja Šešok**, univ. dipl. psih., SPS Nevrološka klinika, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Vali Tretnjak, univ. klin. psih., Laboratorij za nevropsihologijo in Center za epilepsijo otrok in mladostnikov, KONEV, SPS Pediatrija, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Ljubica Vrba, univ. dipl. psih., Enota za pediatrično psihologijo in Center za epilepsijo otrok in mladostnikov, SPS Pediatrija, Klinični center Ljubljana, Ljubljana

Tereza Zerdin, prof. defektol., Svetovalni center za mladostnike in starse, Ljubljana

Boštjan Zupan, dr. med., univ. dipl. psih., Splošna bolnišnica Celje, Celje

Kazalo

AGRESIVNOST IN EPILEPSIJA Saša Čelan Stropnik	1
EPILEPSIJA IN ODVISNOST OD ALKOHOLA Marko Pišljar	11
PROTIEPILEPTIČNA ZDRAVILA KOT STABILIZATORJI RAZPOLOŽENJA <i>ANTIEPILEPTIC DRUGS USED AS MOOD STABILIZERS</i> Jože Grošelj	20
DIFERENCIALNA DIAGNOZA PSIHOZ PRI OSEBAH Z EPILEPSIJO Saša Čelan Stropnik	28
EPILEPTIČNA DEMENCA - DA ALI NE? Mojca Muršec	43
EPILEPTIČNO SPREMENJENA OSEBNOST- DA ALI NE Albin Gačnik	56
VEDENJE ODRASLIH OSEB Z EPILEPSIJO <i>BEHAVIOUR OF ADULT PERSONS WITH EPILEPSY</i> Dušan Butinar	63
KOGNITIVNE MOTNJE PRI OSEBAH Z EPILEPSIJO Alenka Sever, Boštjan Zupan, Sanja Šešok	65
OTROK IN MLADOSTNIK Z EPILEPSIJO IN PSIHIATRIČNO / PSIHOSOCIALNO MOTNJO MED NEUROLOGIJO, PSIHLOGIJO IN PSIHIATRIJO – KAM PRI 19. LETIH? Igor M. Ravnik, Vali Tretnjak, Ljubica Vrba, Vera Slodnjak, Majda Gorišek, Lidija Magajna, Tereza Žerdin	74

MINI SEMINAR SPONZORJEV Sanofi Synthelabo GlaxoSmithKline	88
VALPROAT V ZDRAVLJENJU EPILEPSIJE <i>VALPROAT IN EPILEPSY TREATMENT</i> Dušan Butinar	89
ZDRAVLJENJE BIPOLARNIH MOTENJ S STABILIZATORJI RAZPOLOŽENJA Urban Groleger	91
UPORABA LAMOTRIGINA V PSIHIATRIJI Rok Tavčar	92
LAMICTAL V ZDRAVLJENJU EPILEPSIJE NOVOSTI IN PREDNOSTI Sandra Pestar	98

EPILEPTICUS SIC CURABITUR



V svoji knjigi o epilepsiji je Hipokrat 400 let pr.n.št. poskušal opraviti z mitom, da so osebe z epilepsijo obsedene z bogovi ali boginjami. Menil je, da je epilepsija bolezen možganov, ki jo povzroča vnetje možganskih žil. Kljub temu je še skozi celotno zgodovino veljalo, da epilepsija pomeni obsedenost z demoni ali pa nakopičeno zlo. Poskušali so jo odpravljati z ekzorcizmom, trepanacijo, diuretiki, emetiki, puščanjem krvi, očiščevanjem, potenjem in drugimi, pogosto tudi krutimi metodami. Šele z razvojem EEG-ja in antiepileptičnih zdravil se je nihalo ponovno vrnilo v čas Hipokrata in k spoznanjem o organski osnovi epilepsije.

Epilepsijo ima približno 20 do 40 milijonov ljudi po svetu, več kot 75 % pa jih ima krče pred 18. letom starosti. Epilepsija torej, vsaj teoretično, sklene krog z različnimi medicinskimi strokami-pediatrico, nevrologijo, nevropsihologijo in psihiatrijo. V praksi pa ni vedno tako. Zato smo lahko zadovoljni, da je pred nami zbornik srečanja o epilepsiji in psihiatričnih motnjah. Približno ena četrtnina do ena polovica bolnikov z epilepsijo ima namreč različne psihiatrične motnje. Katere so, kako potekajo, kako jih prepoznamo in zdravimo, nam pojasnjujejo avtorji prispevkov v tem zborniku. Opozarjajo nas na ne prepoznane psihoze pri bolnikih z epilepsijo, na problem agresivnosti oseb z epilepsijo, ukvarjajo se s problemom nozološke problematike »epileptične demence« in »epileptično spremenjene osebnosti«, s pojavom epilepsije pri odvisnih od alkohola, razpravljajo o kognitivnih spremembah pri epilepsiji ter o zdravljenju z antiepileptičnimi zdravili. Problematika je predstavljena natančno in pregledno in je zanimiva ter poučna za vse, ki pri svojem

delu prihajajo v stik z osebami z epilepsijo. Zbornik dopolnjuje naše védenje o epilepsiji, ob tem pa nas vodi v razmišljanja, da ne glede na »starost znanj o epilepsiji«, na tem področju še obstajajo bele lise. Avtorji opozarjajo tudi na problem pomanjkanja ustreznih strokovnih timov za interdisciplinarno ukvarjanje z epilepsijo. Med drugim je namen srečanja tudi vzpodbuditi zanimanje mlajših kolegov za epilepsijo in z njo povezanih problemov.

Doc. dr. Blanka Kores Plesničar, dr. med.

EPILEPSIJA IN PSIHIATRIČNE MOTNJE PRI ODRASLIH

Zbornik zbranih del pomeni sodoben pregled stanja pri obravnavi bolnika z epilepsijo, ene najpogostejših nevroloških bolezni. Prinaša pomembna spoznanja in novosti, ne samo na področju nevrologije, marveč predvsem na področju psihiatrije, nevropsihologije, klinične psihologije pa tudi specialne pedagogike.

V delu, ki govori o medikamentoznem zdravljenju epilepsije, je moč zaslediti najnovejše raziskovalne, pa tudi terapevtske izsledke pri zdravljenju z valproatom - prikazane so predvsem prednosti zdravila s počasnim sproščanjem - depakine chrono. Zanimiv je prispevek o uporabi lamotrigina ne le kot že dobro uveljavljenega antiepileptičnega zdravila, temveč njegov pomen tudi pri zdravljenju bipolarnе depresije in stabilizaciji razpoloženja. Podrobno so prikazana tudi druga protiepileptična zdravila kot stabilizatorji razpoloženja.

Iz klinične prakse je znano, da zdravljenje epilepsije same ne bo uspešno, če ne bomo zdravili tudi psiholoških motenj in motenj vedenja. Zato je tudi večji del prispevkov namenjen tem problemom.

Pri epileptikih so kognitivne motnje pogosto prisotne. Dobro je prikazana njihova odvisnost od mnogih dejavnikov, tako bioloških kot tudi psihosocialnih ter od začetka, poteka in načina vodenja zdravljenja bolezni. Prispevek epileptična demenca - da ali ne? še vedno pušča odprto vprašanje o tem, ali epileptična demenca sploh obstaja. Spominski upad kot posledica epilepsije, ki sicer dolgoročno vodi v demenco, je v literaturi še vedno nasprotujoče si dejstvo. Avtorica članka ponuja v razmislek smiselnost opredelitve nozološke enote epileptične demence in z njo še dodatne bolnikove stigmatizacije.

Geschwindov sindrom epileptično spremenjene osebnosti ostaja vprašljiv kot specifična entiteta, enotno mnenje pa je, da se pojavlja redko. Podrobnejše kriterije za in proti temu sindromu specifičnih vedenjskih motenj je avtor lepo predstavil v prispevku epileptično spremenjena osebnost - DA ali NE.

Psihiatrične motnje, med drugim tudi psihoze, lahko zasledimo v vseh starostnih skupinah epileptikov in imajo velik vpliv na kakovost njihovega življenja. Pomembni sta zgodnja prepoznava in ustrezno zdravljenje, za zagotovitev le-teh pa so potrebni kontinuirani programi za izobraževanje

strokovnjakov različnih profilov. Zato je še kako dobrodošel zelo pregleden in sistematičen prispevek o diferencialni diagnozi psihoz pri bolnikih z epilepsijo.

Tudi agresivnemu vedenju pri bolniku z epilepsijo, ki se pojavlja kot rezultat kompleksnih medsebojnih vplivov socialnih, psiholoških in nevrobioloških dejavnikov ter predstavlja veliko breme za bolnika, sorodnike in negovalce, je namenjena strokovna pozornost, ki vsekakor pritegne. Enako tudi razglabljanje o medsebojni povezanosti med epileptičnimi napadi in odvisnostjo od alkohola.

Razmišljanje v prispevku *Otrok in mladostnik z epilepsijo in psihiatrično / psihosocialno motnjo med nevrologijo, psihologijo in psihiatrijo* – h komu pri 19. letih? je namenjeno iskanju odgovora na delavnici Evropske Akademije za epilepsijo: komu, kdaj, koga napotiti po 19. letu. "V kritičnem življenjskem obdobju za mladega človeka z epilepsijo, ki pri 19. letu zapušča pediatrično varno strokovno obravnavo in se ob lastnem prehodu k odraslosti predaja v vodenje služb za odrasle, pa so le-te za njegove nemedicinske težave - kadar ne gre za klasične psihiatrične bolezni ali napotitev v nevrokirurško zdravljenje - domnevno organizirane še slabše kot za mladino" ugotavlja avtor prispevka in poziva k razmisleku o boljše organiziranem in usklajenem delovanju še posebej pri predaji bolnika po njegovem 19. letu.

Zbrana dela vsekakor na zelo zanimiv način in v skladu z najnovejšimi strokovnimi spoznanji v svetu predstavljajo problem epilepsije predvsem iz psihiatričnega zornega kota z odprtimi vprašanji in nedorečenimi rešitvami, tudi v organizacijskem smislu, ki jih bo potrebno v naslednjih letih rešiti. Vsekakor pa prinašajo nova spoznanja o celoviti obravnavi epileptičnega bolnika s ciljem izboljšanja kakovosti njegovega življenja. Morda nekoliko moti heterogenost oblike posameznih prispevkov, ki je uredništvu zaradi časovnega pomanjkanja ni uspelo poenotiti, vendar pa vsebinska kakovost zagotavlja, da bodo po knjigi z veseljem posegali ne le psihiatri, nevrologi, psihologi in pediatri, marveč vsi strokovni profili, ki se ukvarjajo s problematiko epilepsije. In ne nazadnje, tudi zdravnikom splošne medicine bo dobrodošla pomoč pri njihovem delu.

doc. dr. Erih Tetičkovič, dr. med.,
zdravstveni svetnik

AGRESIVNOST IN EPILEPSIJA

Saša Čelan Stropnik

IZVLEČEK

Skozi zgodovino je bila epilepsija žrtev slabe publicitete. V antični Grčiji so jo včasih imenovali Herkulesova bolezen, saj so mislili, da je Herkules umoril svojo družino v napadu nekontroliranega besa. V tem članku se ukvarjamo z epidemiologijo, klasifikacijo, kliničnimi oblikami in zdravljenjem različnih oblik agresivnega vedenja pri osebah z epilepsijo. Ker agresivno vedenje oseb z epilepsijo predstavlja veliko breme za samega bolnika in njegovo družino, je prepoznavanje in ustrezno zdravljenje pomemben dejavnik.

ABSTRACT

Throughout history, epilepsy has been the victim of bad press. In ancient Greece, it was sometimes called the Herculean disease because Hercules was thought to have murdered his family in a fit of uncontrollable rage. In this article we describe epidemiological data, classification, clinical picture and therapy of different kinds of aggression in people with epilepsy. Because aggressive behavior of people with epilepsy poses a great burden for the patient and his family, the recognition and treatment of this disorder is of great importance.

UVOD

Človeška agresija je pomemben socialni in klinični problem (1). Zaradi fenomenološke in nevrobiološke heterogenosti, ki povzročata težave pri oceni in klasifikaciji agresije, pa je raziskovanje agresivnosti težavno (2). Ločiti moramo med pojmom nasilja (huda zloraba ali poškodba drugega posameznika ali objekta, ki pa ni nujno posledica namerne agresije) in agresije (napadalna akcija usmerjena proti drugemu posamezniku ali objektu, z namenom škoditi, groziti ali kontrolirati).

Obstajata vsaj dva fenomenološka in nevrobiološka podtipa agresije:

1. obrambna agresija: se pojavlja v kontekstu visoke emocionalne vzburljenosti, spremljajo jo znaki strahu in jeze; vedenje je obrambno in manj strukturirano;
2. napadalna agresija: dobro strukturirano, k cilju usmerjeno vedenje, izvedeno na emocionalno hladnokrven način, v stanju jasne zavesti..

Večina oblik človeške agresije je reakcija na sprejeto grožnjo (realno ali nerealno, razen v antisocialni osebnostni motnji (1,3).

KLASIFIKACIJA AGRESIJE

Edini klinični sindrom agresije, ki je vključen v mednarodni klasifikacijski sistem, je intermitentna eksplozivna motnja (DSM IV) (4,5).

EPIDEMIOLOŠKI PODATKI

Incidenca agresije v epilepsiji ni znana, prevalenca pa variira med 4,8 % in 50 % (6-8). Področje je v literaturi obravnavano zelo kontroverzno (8,22) ; številne študije namreč poročajo o visoki prevalenci nasilnega in agresivnega vedenja pri osebah z epilepsijo, vendar je večina teh študij izvedena na selekcionirani populaciji bolnikov s hudimi refraktornimi oblikami epilepsije in ne odražajo prevalence agresivnega vedenja v splošni populaciji (Ounsted, 1969, James, 1960, Serafetinides, 1965, Taylor) (9).

Nekatere druge študije (Rodin,1973, Currie,1971) pa niso našle dokazov, da je agresivno vedenje pri osebah z epilepsijo pogostejše kot pri osebah brez epilepsije, niti da bi bili pri tem bolj ogroženi bolniki s TLE (v primerjavi z drugimi tipi epilepsije) (9-11). Vse agresivne osebnostne črte, ki so jih našli v preiskovanih grupah, bi lahko pripisali drugim nevrološkim in psihiatričnim deficitom (9).

Agresivno vedenje v epilepsiji naj bi se pogosteje javljalo pri (12):

- otrocih,
- mentalno retardiranih,
- bolnikov s patologijo temporalnega lobusa in frontalnega lobusa,
- PEZ lahko prispevajo k agresivnemu vedenju, kakor tudi
- občasna zloraba alkohola.

ETIOLOGIJA AGRESIVNEGA VEDENJA

V etiologiji agresivnega vedenja gre za medsebojno delovanje več dejavnikov (13):

1. Biološki dejavniki

Pri agresivnih bolnikih z epilepsijo temporalnega lobusa so preučevali amygdala in pri 20 % le-teh s pomočjo MRI dokazali atrofijo amygdal (signifikantna najdba). Ob tem so našli prizadetost dominantne hemisfere in visoko incidenco prebolelega encefalitisa. V grupi agresivnih bolnikov je bil signifikantno nižji verbalni in eksekutivni IQ (3).

Pri bolnikih z epilepsijo temporalnega lobusa in intermitentno agresivno motnjo pa so z MRI dokazali tudi zmanjšanje sive substance nad levim ekstratemporalnim neokorteksom, zlasti nad levim frontalnim neokorteksom.

S študijami so dokazali, da:

- patologijo amygdal najdemo pri polovici bolnikov s TLE in IEM;
- ni dokazov, da bi bilo pri agresivnih bolnikih z epilepsijo več mezialne temporalne skleroze ali skleroze amygdal;
- je možganska patologija pri agresivnih bolnikih z epilepsijo po naravi heterogena in po distribuciji difuzna;
- pri agresivnih bolnikih z epilepsijo najdemo večjo prevalenco prebolelega encefalitisa (ta je imel verjetno vlogo patogenega elementa);
- več levoročnosti v grupi agresivnih bolnikov;
- tudi izguba frontalne sive substance je bila lateralizirana (več levo);
- našli so tudi povezavo med agresijo ter visoko stopnjo depresivnosti in anksioznosti;
- medtem ko klinična opažanja kažejo, da so bolniki s TLE bolj agresivni v primerjavi z ostalimi oblikami epilepsije in normalno populacijo, pa eksperimentalne študije tega niso potrdile; prav tako niso našli povezave med tipom napada in agresijo. Ugotovili so, da je visoko rizičen dejavnik za pojav agresije starost bolnika (bolj agresivni so mlajši bolniki s TLE in starejši bolniki z generalizirano epilepsijo) (1,3,14).

2. Socialni in psihološki dejavniki (1,15,16):

- socialno neugoden položaj,
- negativen kulturni pristop k epilepsiji,

- socialna stigma,
 - revščina,
 - slabe komunikacijske zmožnosti
- prispevajo k nezadovoljstvu in jezi bolnika, in s tem povečajo verjetnost agresivnega vedenja.

KLINIČNI VIDIKI

Različne tipe agresivnega vedenja v epilepsiji delimo glede na njegovo časovno korelacijo z napadom. Ločimo (12):

- preiktalno agresijo,
- iktalno agresijo,
- postiktalno agresijo,
- interiktalno agresijo.

Preiktalna agresija

Gre za prodromalno obdobje (minute, ure ali celo dnevi pred napadom), ki pri nekaterih bolnikih sestoji iz napovedljivih psiholoških in vedenjskih sprememb: anksioznost, depresivnost, disforija, razdražljivost, agresivnost.

Prodromalne vedenjske spremembe so lahko izolirane na preiktalno periodo, ali pa predstavljajo poslabšanje interiktalnega vedenja. Diferencialno diagnostično spremljamo reaktivne razpoloženske spremembe, ki so bodisi sprožilni dejavnik napada ali simptomi napada. Preiktalni simptomi se v obdobju pred napadom stopnjujejo, napad jih običajno prekine (6,12,14,17).

Naslednji trije tipi agresije so obrambni; obravnavamo jih kot epizode afektivne agresije (pojavi se v kontekstu visoke čustvene vzburljenosti, jeze ali strahu) (1,3).

Iktalna agresija

je redka in običajno neizzvana. Pojavi se v konfuznem duševnem stanju in je glede na situacijo neprimerna.

Agresivno vedenje je lahko prva klinična manifestacija napada, ali pa se pojavi, ko je napad že v poteku; je skoraj vedno povezana s kompleksnimi parcialnimi napadi, čeprav lahko kasneje pride do sekundarne generalizacije.

V tipičnem primeru bolnik bodisi strmi ali pa so prisotni motorični avtomatizmi, običajno okrog ust, sledi agresivno vedenje (navadno potiskanje in suvanje). Vedenje nima specifičnega sprožilca in se konča, ko napad napreduje. Kasneje so bolniki zmedeni, brezciljno tavajo in so amnestični za epizodo agresije.

Nekatere oblike navidezno agresivnega vedenja so le fizična manifestacija napada, npr. hitri, stereotipni gibi rok med epilepsijo frontalnega lobusa (1,9,14,15,17,18,21,22).

Občasno se pojavi agresivno vedenje med napadom takrat, ko skušajo bolnika drugi med napadom omejiti ali mu pomagati, t. i. "resistive violence" (6).

Postiktalna agresija

je sicer pogostejša kot iktalna, vendar ocenjujejo, da je še vedno redka. Bolniki so zmedeni, delajo nerodne gibe, lahko hodijo naokrog v zmedenem stanju. Poskusi omejitve bolnika stanje le poslabšajo (1). Pogosto sledi klustru kompleksnih parcialnih napadov ali hudim sekundarno generaliziranim napadom. Iktalna bolečina ali disforija lahko predisponirata posameznika, da razvije postiktalno agresivno vedenje. PIA pogosto opažamo v kontekstu postiktalnega zmedenostnega stanja ali postiktalne psihoze (1,14,18,22).

a) Postiktalno stanje zmedenosti:

- agresivno vedenje sledi napadu takoj, brez lucidnega intervala;
- bolniki so navadno zelo vzburjeni, jezni in prestrašeni, prisotni so zmedenost, motnje zavesti, zavedanja, psihiatrična simptomatologija je zelo podobna psihozi;
- vedenje je slabo strukturirano, upirajoče se;
- trajanje je navadno kratko in postopoma sledi vrnitev na normalno interiktalno stanje (1,8,10,20,22).

b) Postiktalna psihoza:

- pojavi se pri približno 10 bolnikov;
- med klustrom kompleksnih parcialnih napadov in sekundarno generaliziranih napadov ter pojavom psihoze je lucidni interval nekaj ur do nekaj dni;
- agresivno vedenje v kontekstu blodnjavega stanja je dobro strukturirano, ciljano, in čeprav je bolnik pogosto vzburjen in jezen, pa za zunanjega opazovalca deluje koncentriran in hladnokrven.

Prepoznavanje psihoze je pomembno, ker obstaja velika nevarnost ne le za heteroagresivno, ampak tudi avtoagresivno vedenje. Te psihoze so prehodne, trajajo do nekaj tednov, vendar imajo tendenco ponavljanja ter prehoda v kronično interiktalno psihozo (21-24).

Interiktalna agresija

Med interiktalno periodo epileptični bolniki kažejo več nasilja kot osebe brez epilepsije. Bolniki s TLE so v raziskavah kazali pogostejše agresivno vedenje (7-50 % odrasli, 36-56 % otroci). Epilepsija je med zaporniki 2-4-krat pogostejša kot med splošno populacijo, čeprav bolniki z epilepsijo niso imeli nasilnejših zločinov kot drugi zaporniki (27).

Interiktalno agresijo lahko srečamo v kontekstu antisocialne osebnostne motnje, ki je lahko posledica včasih težkega psihosocialnega ozadja bolnikov z epilepsijo (1). Lahko je del psihotične epizode, vendar je to v primerjavi s postiktalno psihozo redko(9,18,22). Prisotna je pri bolnikih z epilepsijo in mentalno retardacijo, vendar je pri teh bolnikih agresivno vedenje pogosto posledica slabe socialne integracije in slabih komunikacijskih zmožnosti pri izražanju osebnih potreb in se le redko kaže z resnim nasiljem (15,18,25).

Blumer opisuje interiktalno disforično motnjo, za katero so značilni: izrazita iritabilnost, izguba kontrole, pogosto intermitentno depresivno ali disforično razpoloženje, anergija, insomnia, anksioznost in strah (17).

Opisali pa so tudi t. i. epizodično afektivno agresijo, ki se pojavlja neodvisno od do sedaj opisanih motenj, in so jo poimenovali kot epizodično izgubo kontrole oz. "episodic dyscontrol". Za to motnjo je značilno pojavljanje diskretnih epizod ekstremnega, neizzvanega vzbujenja in besa, ki ima za posledico hudo agresivno in nasilno vedenje, ki pa ni sorazmerno s precipitirajočim psihosocialnim kriterijem; bolnik se svojih dejanj pogosto sramuje (12).

Fenomenološki kriteriji za ED so opisani v DSM IV kot intermitentna eksplozivna motnja. Zaradi visoke stopnje vzbujenosti z znaki strahu in anksioznosti menijo, da k temu vedenjskemu sindromu prispeva patologija amygdal (1,3,4,17,19).

Interiktalna agresija je v zvezi z drugimi faktorji:

- moški spol,
- kronični vedenjski problemi,
- nižji IQ,

- našli so tudi visoko incidenco možganskih okvar in poškodb glave (1,18).

Intermitentna eksplozivna motnja

Klinično gre za pojav diskretnih epizod, v katerih se bolnik ne zmore upreti agresivnim impulzom, ki imajo kot posledico resna agresivna dejanja ali uničenje lastnine (kriterij A).

Stopnja med epizodo izražene agresije ni proporcionalna provokaciji ali precipitirajočemu psihosocialnemu statusu (kriterij B). Motnja ne sme biti v povezavi s katerokoli drugo duševno motnjo (kriterij C) (4,14,19).

Klinično mora imeti oseba normalen osebnostni razvoj; po poškodbah glave, možganski infekciji ali drugem možganskem dogodku sledi sprememba vedenja. Bolniki imajo nizek prag za agresijo, z jezo odgovorijo na običajne in pogoste neprimerne stimuluse. Med epizodo agresije imajo spominske funkcije popolnoma intaktne, razen izgube spomina na vrhuncu besa. Na vrhuncu besa bolnik pogosto uničuje lastnino in se ob tem večkrat poškoduje. Med napredovanjem epizode pa bes izgublja svojo moč, oseba postane izčrpana.

Po 20 do 30 minutah se epizoda konča, bolnik ima občutek krivde. Med epizodami je bolnikovo vedenje normalno (10,14,18,19).

ZDRAVLJENJE AGRESIJE PRI EPILEPSIJI

Najpomembnejša je postavitve pravilne diagnoze, zato je potrebna skrbna anamneza in preiskava bolnika s poudarkom na naslednjih vprašanjih:

1. Ali obstaja kakšno somatsko stanje, ki prispeva k agresivnemu vedenju npr. endokrine ali imunološke bolezni?
2. Ali ima bolnik terapijo, ki bi lahko prispevala k agresivnemu vedenju (pri nekaterih PEZ opazujejo tako preventivni kot tudi k agresiji vzpodbujajoči učinek; GBP, LTG, TPM, VGB, PB, CLB lahko vzpodbujajo iritabilnost in agresijo pri bolnikih) (26,20)?
3. Katero nevrološko diagnozo ima bolnik?
4. Ali so prisotni tudi drugi cerebralni problemi?
5. Ali ima bolnik psihiatrično motnjo, ki se pojavlja neodvisno od epilepsije?

6. Z natančno analizo vedenja in po možnosti s pomočjo videotelemetrije je treba razjasniti, ali je agresija preiktalna, iktalna, postiktalna ali interiktalna.

Zdravljenje naj bi bilo po možnosti etiološko (npr. terapija endokrine motnje, efektivno zdravljenje epilepsije ob upoštevanju morebitnih stranskih učinkov PEZ – benzodiazepini, fenobarbiton, zdravljenje eventuelne depresije, anksioznosti).

Sledi simptomatska terapija, ki je različna glede na to, ali je agresija iktalna, postiktalna ali interiktalna.

- Iktalna agresija: ne potrebuje simptomatskega zdravljenja, bolnika ne smemo omejevati med agitacijo in agresijo med napadom, saj se pojavi obrambno nasilje. Agresivno vedenje med napadom je samoomejujoče.
- Postiktalna agresija: postiktalno stanje zmedenosti, kakor tudi agresivno vedenje v sklopu postiktalne psihoze večinoma izzveni samo. Kadar pa je agresivno vedenje zelo intenzivno, zelo moteče in ogrožujoče, se uporabljajo benzodiazepini in/ali antipsihotiki. Najboljša profilaktična mera je dobra kontrola napadov.
- Interiktalna agresija: V primeru agresivnega vedenja med akutno IEM uporabljamo benzodiazepine in/ali antipsihotike; profilaktičnega zdravljenja ni. V primeru interiktalne psihoze so terapija izbora antipsihotiki. Dobra kontrola psihoze je najboljše profilaktična mera pred agresivnim vedenjem (1,10,20,28).

ZAKLJUČEK

Agresivno vedenje pri epileptičnem bolniku, ki se pojavlja kot rezultat kompleksnih medsebojnih vplivov socialnih, psiholoških in nevrobioloških dejavnikov, je redko. Predstavlja pa veliko breme za bolnika, sorodnike in negovalce. Pomembno je postaviti pravilno diagnozo, zlasti pa ugotoviti pravilen časovni odnos agresivnega vedenja med napadom. Zdravljenje je etiološko (v kolikor je to možno), sicer pa pri simptomatskem obravnavanju agresivnih izbruhov ločimo zdravljenje akutne agresije in profilaktično zdravljenje.

Literatura

1. L. Tebartz van Elst: Aggression and epilepsy. In: Michael Trimble and Bettina Schmitz: The Neuropsychiatry of Epilepsy. Cambridge, Cambridge University Press, 2002: 81-106.
2. David C. Taylor: Aggression and epilepsy. *Journal of Psychosomatic Research*, Vol. 13; 1969: 229-36.
3. Tebartz van Elst s sod.: Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy – A quantitative MRI study of the amygdala. *Brain*; 2000; 123: 234-43.
4. Diagnostic Criteria from DSM-IV American Psychiatric association, 1994; 269.
5. Teiichi Onuma: Classification of Psychiatric Symptoms in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*, 41(Suppl. 9); 2000: 43-48.
6. Laura Marsh, Vani Rao: Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review. *Epilepsy Research* 49; 2002: 11-33.
7. Ettore Beghi s sod.: Emotional and affective disturbances in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 3; 2002: 255-61.
8. M. Eronen, M. C. Angermeyer, B. Schulze: The psychiatric epidemiology of violent behaviour. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 33; 1998: 13-23.
9. David M. Treiman: Epilepsy and Violence: Medical and Legal Issues. *Epilepsia*, 27 (Suppl. 2); 1986: 77-104,
10. David Kligman, M.D., and Daniel A. Goldberg, M.D.: Temporal lobe epilepsy and aggression. *The Journal of Nervous and Mental Disease*; 324-41.
11. Bruce P. Hermann s sod.: Aggression and Epilepsy: Seizure-Type Comparisons and High-Risk Variables. *Epilepsija* 22; 1980: 691–98.
12. Orrin Devinsky: Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy & Behavior* 4; 2003: 2-10.
13. M. Menuck, G. Voineskos: The Etiology of Violent Behavior – An Overview. *General Hospital Psychiatry* 3; 1981: 37-47.
14. Michael R. Trimble and Ludger Tebartz van Elst: On some Clinical Implications of the Ventral Striatum and the Extended Amygdala – Investigations of Aggression. *Annals New York Academy of Sciences*, 638-44.
15. Eli S. Goldensohn, M.D., and Arnold P. Gold, M.D.: Prolonged behavioral disturbances as ictal phenomena. *Neurology*, Vol.10, Number 1: 1-9.
16. Kazumaru Wada s sod.: Sociomedical aspects of epileptic patients: Their employment and marital status. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 55; 2001: 141-46.
17. Schachter C. Steven: Aggressive Behavior in Epilepsy In: Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment. Edited by Alan B. Ettinger and A.M. Kanner, Philadelphia, pp; 2001: 201-15.
18. Mario F. Mendez, M.D., Ph.D., Robert C. Doss, B.S., and Jody L. Taylor, B.A.: Interictal Violence in Epilepsy: Relationship to Behavior and Seizure Variables. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, Vol. 181, No. 9; 1993: 566-69.
19. Peter Fenwick: Episodic Dyscontrol. In: J. Engel, Jr. and T. A. Pedley: *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers; 1997: 2767-74.
20. J. Jansky s sod.: Subacute postictal aggression. *Neurology* 52, 221
21. Riccardo Torta and Roberto Keller: Behavioral, Psychotic, and Anxiety Disorders in Epilepsy: Etiology, Clinical Features, and Therapeutic Implications. *Epilepsia* 40; Suppl. 10: 1999: 2-20.
22. Marcelo Lancman, MD: Psychosis and peri-ictal confusional states. *Neurology* 53 Suppl 2; 1999: 33-38.

23. Savard G. s sod.: Postiktal psychosis after partial complex seizures, *Epilepsia*. Mar-Apr 32 2; 1991: 225-31.
24. Kanemoto K, Kawasaki J, Mori E: Violence and epilepsy: a close relation between violence and postictal psychosis. *Epilepsia*, 40(1); 1999: 107-9.
25. M. D. Bogdanovic, S. H. Mead & J. S. Duncan: Aggressive behavior at a residential epilepsy centre. *Seizure* 9; 2000: 58-64.
26. Vera Dinkelacker s sod.: Aggressive behavior of epilepsy patients in the course of levetiracetam add-on therapy: report of 33 mild to severe cases. *Epilepsy & Behavior* 4; 2003: 537-47.
27. John Gunn and John Bonn: Criminality and Violence in Epileptic Prisoners. *Brit. J. Psychiat.* 118; 1971: 337-43.
28. Pauline L. Rabin, M.D., and John Koomen, M.D.: The Violent Patient – Differential Diagnosis and Management. *Journal of the Tennessee medical association*, Vol. 75, No. 5; May; 1982: 313-17.
29. Lewis: Violence and Epilepsy. *JAMA*, Vol. 232, No. 11; 1975: 1165-67.

EPILEPSIJA IN ODVISNOST OD ALKOHOLA

Marko Pišljar

IZVLEČEK

Članek opisuje medsebojno povezanost med epileptičnimi napadi in nevarnim uživanjem alkohola ter pogostnost pojavljanja napadov pri odvisnih od alkohola in zlorabe alkohola pri osebah z epilepsijo. Velja splošno soglasje, da pretirano uživanje alkohola lahko poveča pogostnost napadov pri bolnikih z epilepsijo, zato bi slednje morali posvariti pred možnimi neželenimi učinki alkohola.

Čeprav lahko več dejavnikov vpliva na pojav epileptičnih napadov pri odvisnem od alkohola (poškodba glave, presnovni učinki alkohola), je najpomembnejši vzrok nenadna odtegnitev od alkohola. Pojavljajo se generalizirani tonično klonični epileptični napadi pri več kot petih odstotkih odvisnih od alkohola. Klinični in eksperimentalni podatki podpirajo vlogo mehanizma netenja v procesu odtegnitve od alkohola. Težji odtegnitveni simptomi se pojavljajo po ponavljajočih odtegnitvenih epizodah.

ABSTRACT

This article indicates the way in which the seizures and excessive ethanol intake are related and the frequency of each in the relation to other. There is a general agreement, that excessive alcohol intake can increase the frequency of seizures in epileptic patients. They should be warned about the possible adverse affects of alcohol.

Although there are several factors (e.g. head trauma, metabolic effects of alcohol) in provoking seizures in alcoholics, alcohol withdrawal is the most important. Tonic-clonic seizures with epileptiform type characteristic may occur in more than five percent of untreated patients. Both clinical and experimental evidence support the existence of a kindling mechanism during alcohol withdrawal. The severity of withdrawal symptom increases after repeated withdrawal episodes.

UVOD

Epileptični napadi in uživanje alkohola so med seboj kompleksno povezani. Napadi so eden izmed najpogostejših zdravstvenih zapletov zlorabe alkohola, pravilno zdravljenje pa ne vključuje le ustrezno diagnosticiranje napadov, temveč tudi prepoznavanje in zdravljenje odvisnosti od alkohola. Iz terapevtskega zornega kota je pomembno razlikovati od alkohola odvisne napade, ki se pojavljajo samo v povezavi s toksičnimi dogodki in odtegnitvijo, napade spodbujene z alkoholom pri bolniku z epilepsijo in spontane napade pri bolniku odvisnem od alkohola. Naziv »alkoholna epilepsija« se je uporabljal v različnih raziskavah z različnimi definicijami in je nemalokrat povzročal težave v primerjavi posameznih raziskav. Rezultati raziskav danes nakazujejo povezavo med epilepsijo in odvisnostjo od alkohola, in sicer preko GABA-ergičnega prenašalnega sistema, ne da bi izključevali pomen drugih živčnih prenašalnih sistemov (1). Bolezenske spremembe pri epilepsiji in odvisnosti od alkohola se namreč odražajo na številnih področjih živčnega sistema.

UČINKI ALKOHOLA NA CENTRALNI ŽIVČNI SISTEM (CŽS)

Alkohol ima zaviralni učinek na CŽS ter zmanjšuje aktivnost vzpodbujevalnih živčnih prenašalcev in povečuje aktivnost zaviralnih. Vpliva na delovanje različnih živčnih sistemov. Spremembe dopaminskega in opijatnega sistema so vpletene v vedenjske spremembe pri odvisnosti od alkohola. GABA-ergični procesi so vpleteni v razvoj odtegnitvenih simptomov in telesno odvisnost, glutamatni sistem pa je verjetno odgovoren za nevrotoksičnost.

Kroničen vnos alkohola aktivira prilagoditvene procese: zavra aktivnost zaviralnih in poveča delovanje vzpodbujevalnih živčnih prenašalcev, da bi povrnil možgansko aktivnost v normalno stanje ob prisotnem alkoholu. Ko oseba prekine pitje, se prilagoditveni procesi izrazijo v neravnotežju med zaviralnimi GABA-ergičnimi in vzpodbujevalnimi glutamatergičnimi živčnimi prenašalnimi sistemi, kar se odraža v povečani CŽS vzdražljivosti in klinično alkoholnem odtegnitvenem sindromu (AOS).

V akutnem opoju se poveča GABA prenos, in s tem prevodnost klorovih ionov čez GABA A receptor. Alkohol aktivira glutamatno dehidrogenazo, ki je odgovorna za sintezo GABA, ter znižuje aktivnost GABA-transaminaze, ki služi v razgradnji. Ob kroničnem pitju se nasprotno za 40 % zviša aktivnost GABA-transaminaze ter s tem zniža razpoložljivost GABA.

GABA A receptor je sestavljen iz več podenot. Gama-2 podenota naj bi bila odgovorna za povečan učinek alkohola na GABA receptor. Vplival naj bi na fosforilacijo, in s tem na konformacijo kanala (1).

Kroničen vnos alkohola spremeni m-RNA posameznih podenot GABA A receptorjev. Podaljšana izpostavitve GABA-ergičnemu agonistu povzroči s tem spremembe strukture receptorjev, ki so povezane s patofiziologijo fenomenov odvisnosti, vključno odtegnitvenih napadov.

Alkohol pomembno vpliva tudi na glutamatergični sistem. Glutamat je glavni vzpodbujevalni živčni prenašalec in lahko deluje preko več receptorjev. Alkohol vpliva predvsem na NMDA receptorje. Povečana aktivnost NMDA receptorjev povzroči napade. Tudi v živalskih poskusih na miših in opicah, ki so imele številne odtegnitve od alkohola, kažejo povečano občutljivost za NMDA povzročene napade. V kulturi nevronov se je pod pogoji odtegnitve povečalo število NMDA receptorjev. S tem se je povečal vnos kalcijevih ionov in živčna vzdražljivost (2).

Nekateri avtorji so vzpodbudili uvedbo fenomena netenja («kindling fenomen»), ki se je uveljavil na modelu epilepsije, v razumevanje razvoja odvisnosti od drog, med njimi od alkohola, barbituratov in benzodiazepinov. »Kindling fenomen« je bil leta 1960 prvič opisan na živalskih študijah (3). V raziskavi so s ponavljajočimi električnimi dražljaji v nekaterih predelih možganov povzročali razvoj vedenjskih in epileptiformnih EEG manifestacij.

Fenomen netenja so pozneje demonstrirali ne le po ponavljajoči električni stimulaciji, ampak tudi s ponavljajočim zdravljenjem z različnimi kemičnimi in senzornimi dražljaji (4).

V poskusih na miših so po več ciklikih dajanja alkohola in več odtegnitvah dokazali fenomene netenja (5). Z vsajenimi elektrodami so odkrivali trne in ostre valove. Spremembe in količina ostre aktivnosti so bile odvisne od trajanja izpostavljenosti alkoholu in številu odtegnitev.

Živali s ponavljajočimi odtegnitvami od alkohola so imele izrazitejšo spremembo EEG aktivnosti, ki so odražale abnormalne vzorce možganske aktivnosti (trni in ostri valovi) (6,7). EEG vzorci v nekaterih predelih so odvisni od pogostnosti odtegnitvene simptomatike, EEG aktivnost v drugih predelih pa od količine zaužitega alkohola pred odtegnitvijo (7,8). Najhitrejše spremembe so se pojavljale v hipokampusu, in sicer v CA1 področju, v odvisnosti od celokupne količine alkohola ter v CA3 področju v odvisnosti od števila odtegnitev.

ZLORABA ALKOHOLA PRI BOLNIKIHZ EPILEPSIJO

Epidemiološki podatki o problematičnem uživanju alkohola pri bolnikih z epilepsijo so nejasni. Med splošno populacijo naj bi bilo med 10 in 26 % problematičnih in potencialno problematičnih pivcev, med bolniki z epilepsijo pa so odkrivali 6 do 36 % oseb, ki so prekomerno pile alkoholne pijače (9). Johnson (10) je v svoji skupini odkril 20 % oseb z epilepsijo, ki so redno pile 80 gramov alkohola dnevno, 14 % pa enkrat tedensko. V skandinavskih državah je bolj v ospredju pitje koncem delovnega tedna, tudi pri bolnikih z epilepsijo (11).

Vzroki pojavov napadov pri bolnikih z epilepsijo so različni: najpogosteje prekinjanje jemanja protiepileptičnih zdravil, vpliv alkohola na znižanje plazemskih vrednosti zdravil in učinkov odtegnitve od alkohola. Problematicni pivci, ki imajo hkrati tudi epilepsijo, pogosto ne jemljejo zdravil v času pitja in naslednje jutro. Nekateri imajo zaradi pitja spominske težave in opustijo posamezne odmerke. Opisani so primeri napačnega razumevanja zdravnikovega navodila, češ da med pitjem ne smejo vzeti zdravil. Alkohol vzpodbuja jetrne encime, in s tem pospešuje presnovo protiepileptičnih zdravil iz krvi. Dve tretjini oseb, ki dnevno popijejo 70 do 100 gramov alkohola, imata povečano presnovo zdravil.

NAPADI, ODVISNI OD ALKOHOLA

Pojav napadov in zloraba alkohola sta kompleksno povezana. Raziskave na tem področju niso omogočile ustreznega soglasja pri oblikovanju terminologije in definicij (12). Zanimanje je usmerjeno v odtegnitvene napade, ki so po tipu generalizirani tonično-klonični in so del simptomov

alkoholnega odtegnitvenega sindroma. Sprva so menili, da so napadi, ki se večinoma pojavljajo v 7 do 48 urah po prenehanju pitja, del odtegnitve (13). Pozneje so Ng in sodelavci (14) med vzroki za napade, odvisne od alkohola, poleg odtegnitvenih fenomenov poudarili tudi druge mehanizme.

Po podatkih raziskav naj bi 5 % odvisnih od alkohola imelo napade v odvisnosti od razvoja odvisnosti, trajanja bolezni in načina uživanja alkohola (10). Ena tretjina sprejetih v sprejemno-detoksikacijske enote je imela pred sprejemom napade.

Brathen (12) je raziskoval vlogo tveganega pitja na pojav epileptičnih napadov. Spremljal je vse bolnike, ki so bili sprejeti zaradi akutnega pojavljanja epileptičnih napadov. Ena tretjina oseb z napadi je uživala po rezultatih vprašalnika AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) previsoke odmerke alkohola in 23 % napadov od vseh obravnavanih akutnih epileptičnih napadov je bilo odtegnitvenih. Rezultati so se skladali z ugotovitvami preteklih raziskav. Primerjave med raziskavami so sicer težke zaradi različno uporabljene terminologije (12).

ZAKAJ SE POJAVLJAJO NAPADI PRI BOLNIKU, ODVISNEM OD ALKOHOLA?

Poškodba glave je pri delu odvisnih od alkohola dejavnik tveganja za napade, delno zaradi poškodbe v preteklosti ali med intoksikacijo. Po podatkih raziskave je ena tretjina odvisnih z napadom imela poškodbe glave. Pri nekaterih so odkrili subduralni hematomi (10). Odtegnitveni simptomi lahko zakrijejo drugo zdravstveno motnjo, na primer intrakranialni hematomi, lahko pa tudi napadi po poškodbi ali cerebrovaskularnem insultu zakrijejo odtegnitveni sindrom.

Epileptični napadi pri odvisnem od alkohola so lahko posledica hude alkoholne okvare možganov, vključno encefalopatije. Pogosteje so združeni s terminalno obliko jetrne ciroze. Pri osebah z dolgoletno zgodovino odvisnosti najdemo pogosto atrofijo možganske skorje. Posledice atrofije so lahko strukturne spremembe, ki povzročijo epileptične napade. Raziskave danes potrjujejo vlogo »fenomena netenja« v razvoju napadov pri odvisnem od alkohola, pojavu, ki smo ga opisali v predhodnem poglavju.

Presnovne komplikacije, predvsem hipoglikemija, ki so se pojavljale po dalj časa trajajočem uživanju alkohola in neprimernem hranjenju, lahko povzročajo napade. Nizke vrednosti magnezija in natrija v plazmi, nastale ob intoksikaciji, odtegnitvenem sindromu ali izjemnem vnosu tekočine, povečujejo vzdražljivost CŽS. Magnezij ima ključno vlogo v regulaciji NMDA, in s tem vzdražljivosti CŽS.

Odtegnitveni napadi se pojavljajo v sklopu odtegnitvenega sindroma. Prvi napadi se najpogosteje pojavljajo po 40-em letu ter po vsaj 5-ih letih pitja. Starejši so bolj nagnjeni k napadom. Novejše klinične raziskave poudarjajo, da je v skupini tako imenovanih napadov, nastalih brez jasnega povoda (unprovoked seizures), ki so bili generalizirani tonično klonični, pomemben delež od alkohola odvisnih napadov (11). Odtegnitveni napadi so najpogosteje uvod v alkoholni bledež. Več kot 90 % alkoholnih odtegnitvenih napadov se pojavlja v 48-ih urah po prenehanju pitja. Manj kot 3 % napadov se razvije 5. do 20. dneh po zadnjem pitju. Napadi so praviloma generalizirani tonično-klonični, brez žariščnih znakov (15). Včasih se pojavljajo pri odvisnih od alkohola mišični krči, ki jih zamenjujejo za napade. Napadi, ki se pričnejo z žariščnimi znaki, nakazujejo vzporedno drugo obolenje, ki ga je potrebno raziskati.

Klub temu da imajo osebe, odvisne od alkohola, večinoma generalizirane napade, zadnje raziskave odkrivajo večji delež napadov, ki imajo elemente žariščnega draženja posebej med osebami s tveganim pitjem. Brathen je med osebami, ki so po AUDIT vprašalniku bile uvrščene med verjetno odvisne, našel pri 51 % žariščne znake v klinični sliki, žariščne spremembe v EEG ali na slikovnih preiskavah možganov. Vsi napadi so bili sekundarno generalizirani (12).

Pomemben napredek v razumevanju razvoja odtegnitvenih simptomov in napadov so prinesli podatki raziskav, da obstaja pozitivna korelacija med pojavljanjem napadov med AOS in zgodovino predhodnih detoksikacij (16,17). Klinični podatki kažejo na večjo verjetnost pojavljanja napadov ob odtegnitvi od alkohola po že prebolelih preteklih odtegnitvah in je odvisna od števila predhodnih OA (17). 48 % alkoholikov, ki so imeli napade med detoksifikacijo, so imeli v preteklosti 5 ali več odtegnitvenih epizod (18). Le 12 % alkoholikov brez napadov je imelo enako število odtegnitev.

Povezanost med pogostnostjo alkoholnih detoksikacij in razvojem odtegnitvenih simptomov, vključno z napadi, strokovnjaki razlagajo s

celokupnimi dolgoročnimi spremembami v vzdražljivosti možganskih celic, ki ga opisuje »fenomen netenja« (18).

Osebe, ki so imele številnejše AOS z napadi, imajo po kliničnih raziskavah slabšo prognozo, višjo smrtnost, v primerjavi z osebami, ki imajo napade neznanih vzrokov.

Pri osebah, ki so imele od alkohola odvisne napade, je postiktalno EEG najpogosteje normalen, z nizko amplitudo alfa aktivnosti in brez signifikantne počasne aktivnosti. Tudi dražilni postopki ne povzročijo abnormalnosti v EEG.

Pri bolnikih, ki so imeli napade v času pitja, je EEG pogosteje abnormalen in je lahko znak epileptične aktivnosti. V tej skupini se pogosteje v EEG pojavljajo abnormalnosti po odvzemu spanja. EEG spremembe pri alkoholni encefalopatiji so v odvisnosti od napredovale poškodovanosti CŽS različne – od nespecifične slabo lokalizirane počasne aktivnosti, peridčnih lateraliziranih epileptiformnih izbruhov do difuzne upočasnitve EEG aktivnosti (19).

ZDRAVLJENJE NAPADOV

Zgodnje prepoznavanje možne vloge zlorabe alkohola v diagnostiki akutnih epileptičnih napadov je ključnega pomena za nadaljnje svetovanje in zdravljenje novo pojavljajočih generaliziranih ali tudi žariščnih napadov. Ob odtegnitvenih alkoholnih napadih, posebej če se pojavljajo v serijah, svetujejo diazepam v rektalni obliki. Pri nekaterih osebah svetujejo ob razvoju odtegnitvenih znakov kratkotrajno zdravljenje, predvsem v primeru, če je imel že pred tem večkrat odtegnitvene napade, če ima možgansko okvaro, kombinirano odvisnost ali drugo telesno bolezen, kot so sladkorna, srčna ali pljučna obolenja. Klometiazol ima močan zaviralni učinek na CŽS. Benzodiazepine, predvsem diazepam, priporočajo v ameriški literaturi.

Več študij je dokazovalo enakovredno učinkovitost karbamazepina in valprojske kisline v zdravljenju OAS (15) Zdravili ne povzročata odvisnosti in imata antikonvulzivni in blago pomirjajoči učinek. Natančno ne poznamo načina delovanja.

Obe zdravili dvigujeta raven GABA v možganih bolnikov z napadi. Valprojska kislina zavira GABA razgradnjo in pospešuje GABA sintezo. Karbamazepin znižuje vsebnost glutamata v hipokampusu. Uporabo

karbamazepina in valprojske kisline v zdravljenju odtegnitvenih simptomov in napadov opravičuje delovanje zdravil na »fenomen netenja«. Zdravili imata kapaciteto, da zavirata »netenje«, in s tem razvoj AOS. Nov pristop k zdravljenju odtegnitvenih simptomov je že v uporabi v skandinavskih državah in nekaterih drugih evropskih deželah in naj bi bil sprejet v smernice zdravljenja od alkohola odvisnih napadov.

Literatura

1. Brailowsky S, Garcia O. Ethanol, GABA and epilepsy. Archives of medical research 1999; 30: 3-9.
2. Hu XJ, Ticku MK. Functional characterization of kindling-like model of ethanol withdrawal in cortical cultured neurons after chronic intermittent ethanol exposure. Brain Research 1997; 767: 228-34.
3. Goddard GV, McIntyre DC, Leech DC. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. Experimental neurology 1969; 25: 295-330.
4. Pinel JPJ. Alcohol withdrawal seizures: Implication of kindling. Pharmacology Biochemistry and behavior 1980; 13: 225-31.
5. Olsen RW. The kindling model of alcohol dependence: similar persistent reduction in seizure threshold to pentylentetrazol in animals receiving chronic ethanol or chronic pentylentetraz. Alcoholism: clinical and experimental research 1993; 19: 525-31.
6. Poldrugo F, Snead OC. Electroencephalographic and behavioral correlates in rats during repeated ethanol withdrawal syndromes. Psychopharmacology 1984; 83: 140-6.
7. Veatch LM, Gonzales LP. Repeated ethanol withdrawal produces side dependent increases in EEG spiking. Alcoholism: Clinical and experimental research 1996; 20: 262-7.
8. Gonzales LP. Electrophysiological changes after repeated alcohol withdrawal. Alcohol health and research world 1998; 21: 34-7.
9. Chan AWK. Alcoholism and epilepsy. Epilepsia 1985; 26: 323-33.
10. Johnson R. Alcohol and fits. British journal of addiction 1985; 80: 227-32.
11. Brathen G, Brodtkorb E, Sand T, Helde G, Bovim G. Weekday distribution of alcohol consumption in Norway: influence on the occurrence of epileptic seizures and stroke? European Journal of neurology 2000; 7: 413-21.
12. Brathen G, Brodtkorb E, Helde G, Sand T, Bovim G. The diversity of seizures related to alcohol use. A study of consecutive patients. European Journal of Neurology 1999; 6: 697-703.
13. Victor, Brausch RD. The role of abstinence in the genesis of alcoholic epilepsy. Epilepsia 1967; 8: 1-20.
14. Ng S, Hauser W, Brust J, Susser M. Alcohol consumption and withdrawal in new-onset seizures. New Eng J Med 1988; 338: 952-602.
15. Trevisan LA, Boutros N, Petrakis IL, Krystal JH: Complication of alcohol withdrawal. Alcohol health and research world 1998; 22: 61-6.
16. Lechtenberg R, Worner TM. Relative kindling effects of detoxification and non-detoxification admission in alcoholics. Alcohol and Alcoholism 1991; 26: 221-5.

17. Moak DH, Anton RF: Alcohol-related seizures and the kindling effect of repeated detoxifications: The influence of cocaine. *Alcohol and Alcoholism* 1996; 31: 135-43.
18. Becker HC. Kindling in alcohol withdrawal. *Alcohol health and research world* 1998;22: 25-33.
19. Bauer G. EEG, drug effects and central nervous system poisoning. In: Niedermayer E, Lopes da Silva F. *Electroencephalography*. Williams and Wilkins, Baltimore 1993: 631-51.

PROTIEPILEPTIČNA ZDRAVILA KOT STABILIZATORJI RAZPOLOŽENJA *ANTIEPILEPTIC DRUGS USED AS MOOD STABILIZERS*

Jože Grošelj

IZVLEČEK

Protiepileptična zdravila (PEZ) so v prvi vrsti sredstvo za preprečevanje epileptičnih napadov.

V vse večji meri pa se uporabljajo v psihiatriji tudi kot stabilizatorji razpoloženja. Najbolj uveljavljena sta karbamazepin in valproat, na pomenu pa vse bolj pridobivajo tudi gabapentin, lamotrigin in topiramate. Kot psihotropno zdravilo je precej v uporabi tudi klonazepam. Imajo različne mehanizme delovanja, predvsem vpliv na natrijeve, kalijeve in kalcijeve kanalčke, pomemben pa je vzpodbujevalni vpliv na GABA-ergični sistem in zaviralni učinek na glutamatergični sistem. Delujejo antimanično, anksiolitično, sedirajoče, nekateri (lamotrigin) tudi antidepresivno. Glavna indikacijska področja so bipolarni afektivni motnje, še zlasti hitro menjajoče se faze in mešane oblike. Učinkoviti pa so tudi pri agitiranih in agresivnostnih osebnostnih motnjah ter pri alkoholnem abstinenčnem sindromu. Opozoriti velja na morebitne resne stranske učinke (karbamazepin, valproat, lamictal), pa tudi na interakcije z drugimi zdravili, ki so odgovorni bodisi za zvišanje bodisi za znižanje ravni zdravila v krvi.

ABSTRACT

Antiepileptic drugs are primarily used in prevention of epileptic seizures. However they are also very useful in psychiatry as mood stabilizers. Carbamazepine and valproate are on the front line, but also Gabapentin, Lamotrigine and Topiramate become more and more popular. Clonazepam is also used as a psychotropic drug quite often. They have various mechanisms of action: they exert effect on sodium, potassium

and calcium channels, and they enhance GABA-ergic system but inhibit glutamatergic system, which result in antimanic, anxiolytic and sedated action. Some of them (Lamictal) have antidepressive effect. The main indication are bipolar affective disorder, especially rapid cycling phases and mixt forms. They are also effective in agitated and aggressive personality disorders and in alcohol withdrawal syndrome. We should pay attention of possible serious adverse effect (with Carbamazepine, Valproate, Lamictal), but also of interactions with other medication which could decrease or increase the blood level of the drug.

UVOD

Primarno indikacijsko področje protiepileptičnih zdravil (PEZ) je brez dvoma preprečevanje epileptičnih napadov. Vendar pa se vse pogosteje uveljavljajo tudi v psihiatriji, posebno kot stabilizatorji razpoloženja oz.v širšem smislu kot psihotropna zdravila. Širše indikacijsko področje omogoča zdravniku, da dostikrat lahko ubije dve muhi na en mah, kar ima vrsto prednosti, tako za bolnika kot tudi za bolniško blagajno. Za bolnika zato, ker se izognemo polipragmaziji, s tem pa se tudi zmanjša verjetnost, da bolnik zdravil ne bi jemal (non-compliance). Za bolniško blagajno pa pomeni manjšo finančno obremenitev.

Danes sta kot stabilizatorja razpoloženja že dobro uveljavljena karbamazepin (zaenkrat edino protiepileptično zdravilo, ki je pri nas registrirano tudi za to področje uporabe) in valproat. Glede na klinične izkušnje po svetu in tudi pri nas se vse bolj uveljavljajo tudi drugi novejši PEZ: gabapentin, lamotrigin, topiramate (1) in (pogojno) tudi klonazepam iz vrste benzodiazepinov. Slednjega sicer ni zraven, ko naštevajo stabilizatorje razpoloženja, vendar pa je pokazal ugoden vpliv na nekatere afektivne motnje, zato ga uvrščamo v naš prikaz. V prihodnosti pa je pričakovati, da utegne dober psihotropni učinek pokazati še kakšno zdravilo med naslednjimi novejšimi PEZ: okskarbamazepin, tiagabin, vigabatrin, evetiracetam, felbamat, zonisamid, progabid, remacemid, stiripentol, pregabalin (2).

Kot kažejo strokovna poročila se PEZ danes uporabljajo za zdravljenje različnih psihičnih motenj (1,2):

- različni podtipi bipolarnih motenj, vključno s ciklotimijo ter z antidepressanti sproženo manijo, ali distimična stanja;
- psihotične depresije;

- alkoholni abstinenčni sindrom;
- anksioznost, motnje prehranjevanja (z bipolarnim ozadjem);
- borderline;
- shizoafektivne, shizofrenske motnje

Pri nas so se PEZ kot stabilizatorji razpoloženja že dodobra uveljavili. Zlasti so v uporabi karbamazepin, vse več valproat, pa tudi lamotrigin in gabapentin. Kot psihotropno zdravilo neredko srečamo tudi klonazepam, pri katerem pa bi kazalo uporabiti več kritične presoje glede dobroti njegove uporabe na eni strani in morebitnih škodljivih posledic na drugi.

MEHANIZMI DELOVANJA

Nekatera PEZ kot npr. valproat, gabapentin, vigabatrin in tiagabin vzpodbujajo delovanje GABA-e in zavirajo vpliv glutamata. GABA-ergični učinek se kaže s sedirajočim, anksiolitičnim in antimaničnim vplivom. Drugi (lamotrigin, felbamat) pa delujejo anti-glutaminergično, in s tem aktivirajoče, anksigeno in antidepresivno. Zanimivo je, da topiramata povzema obe obliki delovanja (3).

GABA-ergična medikacija bi lahko negativno vplivala na samo depresijo zaradi sedacije, utrujenosti in psihične upočasnitve, vendar pa se pokaže (posebno pri valproatu) njen pozitiven učinek pri **prevenciji** depresije (4).

PEZ preprečujejo pojav visokofrekventnih ponavljajočih se električnih praznitev v možganskih celicah z neposrednim vplivom na membranske ionske kanalčke, in s tem povečajo stabilnost sistema (5).

Podrobnejše mehanizme delovanja posameznih PEZ opisujemo ob obravnavi njihovih farmakoloških lastnosti ter njihovi vlogi v kliniki (6,7,8,9,10).

KARBAMAZEPIN

Deluje zavirajoče na natrijeve, kalijeve in kalcijeve kanalčke. Ima GABA-ergični, adenosinergični, serotonergični in antiglutaminergični učinek. Modulira natrijevo in kalijevo ATPazo in proteinkinazo.

Najvišja koncentracija je v krvi dosežena v 2-8 urah, uravnoteženo stanje pa v 2-4 tednih, pri čemer moramo upoštevati tudi dejstvo, da pride do avtoindukcije.

Biološka razpoložljivost je 75-85 %. V 70-80 % se veže na serumske beljakovine. Biološki razpolovni čas je 12-22 ur - pri monoterapiji - oz. 8-11 ur ob dodatni terapiji, pri čemer je tudi potrebno upoštevati avtoindukcijo. Inducira citohrom P-450 (izoencim CYP3A4), kar povzroči znižanje koncentracije tega in tudi drugih zdravil v krvi. Aktivni metabolit je CBZ- epoksid.

Raven karbamazepina se v krvi zviša po dodatku klonazepama, klobazama, valproata, vigabatrina, pa tudi po antidepresivih fluoksetinu, fluvoksaminu, sertralinu in nevroleptiku haloperidolu. Zniža se po dodatku litija, fenobarbitona, femitona, primidona, v določenih primerih pa tudi po dodatku klonazepama in valproata.

Kot stabilizator razpoložnja se je pokazal učinkovit pri zdravljenju maničnih faz, posebno če so bile neodzivne na litij, pri hitrih menjavah faz afektivne motnje, pri agresivnosti, impulzivnosti (npr. pri shizofrenski osebnostni motnji), psihičnih motnjah v okviru epilepsije, posttravmatskem stres sindromu, in tudi pri alkoholnem abstinenčnem sindromu.

Dnevni odmerki: začetni 200- 400 mg, v akutni fazi je zvišanje na 600 do 1500 mg, vzdrževalni pa je 600 do 1000 mg.

Med stranskimi učinki so najresnejši aplastična anemija, agranulocitoza, trombocitopenija in pancitopenija. Potrebna je redna kontrola krvne slike in zdravilo je treba ukiniti, če levkociti padejo pod $3 \times 10^9 / L$, eritrociti pod $4 \times 10^{12} / L$, nevtrofilci po $1500 / \text{mm}^3$, trombociti pod $100 \times 10^9 / L$ in retikulociti po 0,3 % (1). Tudi pojav alergije je razlog za ukinitvev.

VALPROAT

Inhibira razgradnjo GABA-e, poveča nevronska občutljivost na GABA-o, možen pa je tudi vpliv na kalcijeve in kalijeve kanalčke.

Najvišjo koncentracijo v krvi doseže v 1-3 urah, pri retard obliki pa v 5 do 10 urah. Uravnoteženo stanje nastopi v 3-4 dneh. Biološka razpoložljivost je skoraj stoddstotna. Na serumske beljakovine se veže 90-96 %, vezava pa je znižana pri dodatku drugih zdravil. Razpolovni čas je 10-18 ur pri monoterapiji oz. 8-12 ur ob sočasnem jemanju nekaterih PEZ (karbamazepin, fenitoin, fenobarbiton). Metabolizira se v jetrih s konjugacijo in oksidacijo, sicer ne inducira jetrnih encimov. Znana sta dva aktivna metabolita: z beta oksidacijo se tvori 2-en VPA, z omega-1-oksidacijo pa 4-en-VPA, ki je hepatotoksičen.

Raven valproata se v krvi zviša ob hkratnem jemanju karbamazepina, klonazepama, lamotrigina, amitriptilina, klomipramina, fluoksetina, litiuma in haloperidola. Vendar pa v drugih primerih karbamazepin in lamotrigin povzročita tudi znižanje ravni valproata. Tak učinek imajo še topiramata, fenobarbiton in fenitoin.

Indikacijska področja so manične epizode, hitro menjavanje faz pri afektivni motnji, komorbidna stanja (migrena), vedenjske motnje, agitiranost, impulzivnost (po poškodbah glave). Dajejo ga tudi pri dementnem bolniku. Dobra učinkovitost je v kombinaciji z litijem in karbamazepinom.

Dnevni odmerki so v začetni fazi 250-750 mg, v akutni 750-2000 mg, vzdrževalni odmerek pa je 750-1500 mg.

Stranski učinki so (redko) trombocitopenija, pankreatitis, hepatitis, kognitivne motnje (12), tremor. Opozoriti velja na možnost teratogenosti, saj so evidentirani primeri spine bifide pri otrocih mater, ki so prejemale valproat. Posebno je tvegana kombinacija s karbamazepinom.

LAMOTRIGIN

Inhibira natrijeve in kalcijeve kanalčke v presinaptičnih nevronih, in s tem omogoča stabiliziranje nevronske membrane.

V krvi doseže najvišjo raven v 1-3 urah, uravnoteženo stanje pa v 2-15 dneh, kar je odvisno tudi od druge sočasne terapije. Biološka razpoložljivost je skoraj stoo odstotna, vezava na serumske beljakovine je 55-65 %. Razpolovni čas je pri monoterapiji 24-36 ur, skrajša se na 9-19 ur, če so hkrati ordinirani karbamazepin, fenobarbiton ali fenitoin, podaljša pa se na 48-75 ur ob dodatku valproata.

Metaboliziranje sprosti neaktivni metabolit 2-N-glucuronid. Lamotrigin ne inducira encima P-450, šibko pa inducira UDP-glukuronil transferazo.

Raven zdravila se zviša pri dodatku valproata, zato je potrebna previdnost in je treba visoke odmerke lamotrigina znižati. Znižanje ravni pa je pri dodatku PEZ, ki inducirajo jetrne encime: karbamazepinu, fenobarbitonu, fenitoinu.

Deluje antidepresivno (11,13), stabilizira bipolarno afektivno motnjo. Uporaben je posebno pri trdovratnih primerih, pa tudi pri hitrih menjavah faz. Negativni učinek je nespečnost (14).

Začetni dnevni odmerek je 12,5-25 mg, v akutni fazi se zviša na 100-200 mg, vzdrževalni je 100-200 mg. Odmerek se zvišuje postopoma - po 25 mg na 14 dni.

Od stranskih učinkov je razmeroma pogosten (10 %) »rush«, lahko pa se pojavijo tudi drugi dermatološki zapleti (Stevens-Johnsonov sindrom, angioedem). V nekaterih primerih je možna levkopenija, trombocitopenija, anemija in eozinofilija.

GABAPENTIN

Omogoča povečanje sinteze in koncentracije GABA-e v možganih, domnevajo pa tudi, da gre za vpliv na kalcijeve kanalčke. V krvi doseže najvišjo raven v 2-3 urah, uravnoteženo stanje pa v 1-2 dneh. Biološka razpoložljivost je 35-60 %, kar je odvisno od odmerka - gre za linearno zvišanje. Ne veže se na serumske beljakovine, se ne metabolizira in ne povzroča encimske indukcije. Razpolovni čas je 5-9 ur.

Dodatek lamotrigina zviša nivo gabapentina, zniža pa se ob zauživanju antacida.

Učinkovit je pri bipolarnih afektivnih motnjah s hitrimi menjavami faz in z mešanimi epizodami. Ima anksiolitični učinek, zmanjša agitacijo. Deluje sedirajoče in uravnava spanje. Lahko pa se pojavi tudi negativen učinek, predvsem v obliki agresivnosti pri otrocih (14) in pri dementnih bolnikih.

Začetni dnevni odmerek je 300 mg, v akutni fazi ga je treba zvišati na 900-3200 mg, vzdrževalni je 900-1800 mg. Odmerek je možno zviševati hitro - 100-300 mg na dan.

Stranski pojavi niso resni, gre največkrat za somnolenco, vrtoglavice, tremor, disartrijo, utrujenost in porast telesne teže.

TOPIRAMAT

Blokira natrijeve kanalčke, potencira GABA-ergično aktivnost, modulira GABA_A receptorje, vpliva pa tudi na AMPA receptorje.

V krvi doseže najvišjo raven v 1-3 urah, uravnoteženo stanje pa v 4-6 dneh. Biološka razpoložljivost je 81-95 %. Na serumske beljakovine se veže 9-17 %. Razpolovni čas je odvisen od tega, ali je zdravilo ordinirano samo ali v kombinaciji z drugim(i) PEZ. V prvem primeru je 20-30 ur, v drugem pa 12-15 ur (pri dodatku karbamazepina,

fenobarbitona, fenitoina ali primidona). Pri slednjem gre za zdravila, ki inducirajo jetrne encime. Topiramamat sam pa ni induktor.

V krvi se pojavlja njegov metabolit 10-OH-TPM, ki je neaktiven.

Raven topiramamata se zniža pri dodatku karbamazepina, fenobarbitona, fenitoina in tudi valproata.

Kot dodatno zdravilo ima dokazan učinek na hitre menjave faz in na mešane epizode bipolarnе afektivne motnje. Uporabljajo ga pri bolnikih, ki ne prenašajo antidepresivne terapije (in obstaja nevarnost sprožanja manije!). Priporočajo k topiramamatu dodati antidepresiv.

Začetni dnevni odmerek je 25-50 mg, v akutni fazi se zviša na 100-200 mg, vzdrževalni je 100-200 mg. Odmerki se sicer zvišujejo postopno - po 25 mg na 1 teden ali celo na 14 dni.

Od stranskih pojavov utegnejo biti nevšečne kognitivne motnje (12), tremor, parestezije, v nekaterih primerih tudi znižanje telesne teže (pri preobilnih je ta učinek celo dobrodošel!).

Zaradi inhibicije izoencimov karboanhidraze je možnost pojave ledvičnih kamnov. Opozarjajo tudi na potencialno možnost sprožanja prihoze.

KLONAZEPAM

Veže se na GABA_A receptorje in deluje kot agonist, s tem da poveča afiniteto receptorjev za GABA-o. Deluje tudi na natrijeve kanalčke.

Najvišja raven je v krvi dosežena v 1-3 urah, uravnoteženo stanje se vzpostavi v 4-8 dneh. Biološka razpoložljivost je skoraj stoo odstotna. Na serumske beljakovine se veže v 82-87 %. Razpolovni čas je 20-45 ur.

Klonazepam ne sproža encimske indukcije. V krvi se pojavlja njegov metabolit 7-acetamido-CZP, ki je neaktiven.

V krvi se njegova raven zniža pri dodatku karbamazepina, fenobarbitona, fenitoina ali lamotrigina.

Klonazepam sicer ne uvrščajo med stabilizatorje razpoloženja, vendar pa je kot dopolnilno zdravilo k nevroleptikom in litiju učinkovit pri akutni maniji, omogoča pa tudi znižanje odmerka nevroleptika v terapiji bipolarnе motnje.

Začetni dnevni odmerek je 0,5-1 mg, v akutni fazi ga je mogoče močneje zvišati, vendar ne sme preseči 20 mg, vzdrževalni odmerek je 3-6 mg.

Med stranskimi pojavi je v ospredju sedacija, pojav tolerance, pojav odvisnosti, povzročča odtegnitveni sindrom. Zmanjša učinkovitost elektro konvulzivne terapije (EKT).

ZAKLJUČEK

Prihodnost bo pokazala, kako potentni so drugi - na začetku prispevka naštetih - PEZ v smislu psihotropnih lastnosti oz. ali se bodo v to skupino uvrščala tudi tista, ki šele prestajajo klinična testiranja. Upati je, da bo vsaj kateri od njih pokazal še boljši terapevtski učinek na različne psihične motnje, hkrati pa bi se zmanjšala potreba po dodatni terapiji.

Literatura

1. Mihaljević-Peleš A., Šagud M., Jakovljević M. Antiepileptici kao stabilizatori razpoloženja. *Medicus* 2002; 11: 171-75.
2. Alao AO. The frontier of mood stabilizers in psychiatry. *Psychiatric times* 2003; 1-8. Kuo I. Use of anticonvulsants and Bipolar disorder- Expert review. *Medscape* 2003: 1-3.
3. Schmitz B. Depressive disorders in epilepsy. In: In: Trimble MR, Schmitz B. Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Clarius press Ltd 2002: 19-34.
4. Grunze H, Amann B, Walden J. How might anticonvulsant drugs work in bipolar affective disorder? In: In: Trimble MR, Schmitz B. Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Clarius press Ltd 2002: 117-30.
5. Perucca E. The new anticonvulsants. In: Trimble MR, Schmitz B. Seizures, affective disorders and anticonvulsant drugs. Clarius press Ltd 2002: 1-18.
6. Froscher W, Blankenhorn V, May TW, Neher KD, Rambech B. *Pharmakotherapie der Epilepsien*. Stuttgart; New York; Schattauer 2000.
7. Greist JH. Carbamazepine in Affective disorders. In: Modigh K, Robak OH, Vestergaard P. Anticonvulsants in Psychiatry. Wrightson Biomedical Publishing Ltd 1994: 9-28.
8. Licht RW. Experience with Benzodiazepines in the treatment of mania. In: Modigh K, Robak OH, Vestergaard P. Anticonvulsants in Psychiatry. Wrightson Biomedical Publishing Ltd 1994: 37-55.
9. Mcelroy SL, Keck PE. Experience with valproate in effective disorders. In: Modigh K, Robak OH, Vestergaard P. Anticonvulsants in Psychiatry. Wrightson Biomedical Publishing Ltd 1994: 57-71.
10. Shorvon SD. *Handbook of epilepsy treatment*. Blackwell Science 2000: 85-156.
11. Barclay L. Lamotrigine is helpful in preventing depressive relapses in Bipolar disorder. *Medscape* 2004; abstract 5.
12. Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsant. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 14): 27-33.
13. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine. A Review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003; 63 (19): 2029-50.
14. Schmitz B. The effect of antiepileptic drugs on behaviour. In: Trimble M, Schmitz B. *The neuropsychiatry of epilepsy*. Cambridge University press 2002: 241-55.

DIFERENCIALNA DIAGNOZA PSIHOZ PRI OSEBAH Z EPILEPSIJO

Saša Čelan Stropnik

IZVLEČEK

Pri bolnikih z epilepsijo se pogosto pojavljajo psihotične motnje, ki največkrat niso prepoznane in ustrezno tretirane. Epidemiološki podatki kažejo, da pogosta povezava med epilepsijo in psihozami vpliva na kakovost življenja oseb z epilepsijo. V tem članku opisujemo epidemiološke podatke, rizične dejavnike za nastanek psihoz v epilepsiji, posamezne klinične oblike in zdravljenje psihoz v epilepsiji. Opisujemo tudi povezavo med kirurškim zdravljenjem in psihozami ter vpliv antiepileptičnih zdravil na pojav psihoze pri osebi z epilepsijo.

ABSTRACT

Psychotic disorders frequently occur in patients with epilepsy, but the diagnosis is frequently missed and the disease is untreated. Epidemiological data show that frequent association between epilepsy and psychosis has impact on quality of life of these people. In this article we describe epidemiological data, risk factors for psychosis and epilepsy, clinical pictures and therapy. We also describe the connection between surgical therapy and occurrence of psychosis and the impact of AED.

UVOD

Čeprav večina oseb z epilepsijo živi normalno emocionalno in kognitivno življenje, pa psihiatrične komplikacije niso redke. Večina raziskav je potrdila, da se tovrstne motnje pojavljajo pri približno 50 % bolnikov, pogostejše bi naj bile pri osebah s temporalno epilepsijo (1).

Med motnjami, ki jim nevrologi in psihiatri posvečajo največ skrbi in pozornosti, so psihoze v epilepsiji. O povezavi med epilepsijo in psihozo so razpravljali v preteklem stoletju. Predlagali so koncept antagonizma

(zaščitna vloga napadov proti psihotičnim motnjam) ali koncept agonizma (facilitativna vloga napadov proti pojavu psihoz).

Leta 1854 sta Falret in Baillarger opisala intermitentno, periodično, fazično, psihotično stanje, ki so ga petdeset let obravnavali kot manifestacijo "larval epilepsy" in "grands maux intellectuels". Ta koncept je postal kasneje neprijetljiv in Kraepelin je opisal, da sta dementia praecox in epilepsija pogosto povezani. Von Meduna je uvedel konvulzivno terapijo v zdravljenju psihotičnih stanj. Landolt je obratno sorazmerje med epilepsijo in psihozo označil kot "forsirano normalizacijo". 1963 sta Slater in Beard izdala študijo o shizofreniji podobnih psihozah v epilepsiji. Problem povezave med epilepsijo in psihozo so kasneje obravnavali z druge perspektive. Epilepsija in konvulzija se ne pojavljata vedno istočasno, in če določene oblike epilepsije predisponirajo pojav določenih oblik psihoz, potem napadi konvulzij lahko ščitijo pred pojavi psihotične manifestacije. Torej bi bila teorija agonizma pravilna, kadar se nanaša na epilepsijo, pravilna pa bi bila tudi teorija antagonizma, če se nanaša na napade (1).

KLASIFIKACIJA PSIHOZ V EPILEPSIJI

Mednarodno sprejete sindromske klasifikacije psihoz v epilepsiji ni. Prav tako mednarodna klasifikacija epilepsij ne upošteva psihiatričnih vidikov epilepsij (2).

Do sprejema bolj vsestranskega klasifikacijskega sistema so predlagali:

- Epileptični sindromi in napadi naj se klasificirajo po predlogih ILAE.
- Psihoze klasificiramo po mednarodnem psihiatričnem klasifikacijskem sistemu DSM IV in ICD 10. Bolnike z epilepsijo in psihozo v DSM IV klasifikacijskem sistemu uvrstimo pod Organski duševni sindromi in motnje (3), po ICD 10 klasifikacijskem sistemu pa bolnika z epileptično psihozo uvrstimo pod šifro F06.8 Druge opredeljene motnje zaradi možganske okvare in disfunkcije ter telesne bolezni (4).

Iz pragmatičnih razlogov grupiramo psihoze v epilepsiji glede na njihovo časovno korelacijo z napadom (5,10):

- iktalne,
- postiktalne,

- pariktalne,
- alternantne in
- interiktalne.

EPIDEMOLOŠKI PODATKI

Prevalenca psihoze v epileptični populaciji je različna glede na preiskovalni vzorec. V splošni epileptični populaciji so našli psihotične motnje v 0,6–7 %. Različna prevalenca je odvisna od različnih dejavnikov (geografske variacije, časovni interval zbiranja podatkov, tip vzorca itd.). Glede na izbrani vzorec lahko prevalenca naraste celo na 19–27 % (bolniki v specializiranih epileptoloških centrih)(1,5,12).

Incidenca psihoze pri osebah z epilepsijo variira od 2–60 % v različnih populacijskih študijah. Študije incidence govorijo v prid dejstvu, da je riziko za pojav psihoze pri bolnikih z epilepsijo 6–12-krat večji kot v splošni populaciji (1).

RIZIČNI DEJAVNIKI

Visoka incidenca psihiatričnih motenj v epilepsiji odraža pri teh bolnikih povečan riziko za pojav psihopatologije. Riziko je odvisen od številnih dejavnikov (1):

- Klinični dejavniki:
 - starost ob nastopu epilepsije,
 - trajanje motnje,
 - tip in frekvenca napadov,
 - iktalne in
 - interiktalne EEG spremembe.
- Psihosocialni dejavniki:
 - kronična narava bolezni,
 - nizek socialno-ekonomski status,
 - nizek izobrazbeni nivo,
 - negativen kulturalni pristop k epilepsiji,
 - težave v prilagajanju na posledice bolezni,

- prevelika zaščita s strani družine,
 - socialna stigma,
 - strah pred napadi,
 - zakonske omejitve (vozniški izpit),
 - nizko samospoštovanje.
- Biološki dejavniki: nevropatološka okvara tistih regij, ki so povezane s psihološkimi funkcijami (6,7,8,9):
 - Amygdala,
 - limbični sistem,
 - bazalni gangliji,
 - frontalni korteks,
 - emocionalni in
 - kognitivni stranski učinki nekaterih antiepileptikov in forsirana normalizacija (1,10,11).

Večina študij rizičnih dejavnikov za pojav psihoze v epilepsiji se nanaša na interiktalne psihoze (1,5,13).

Rizični dejavniki so:

- začetek epilepsije pred dvajsetim letom starosti (običajno v času pubertete);
- trajanje epilepsije je daljše od 10 let (med začetkom epilepsije in izbruhom psihoze obstaja latentno obdobje 14 let);
- ženski spol;
- levoročnost;
- relativna odsotnost febrilnih konvulzij;
- kompleksni parcialni napadi v anamnezi;
- pojav napadov v klastrih;
- levostranski ali bilateralni temporalni fokus;
- histopatološke najdbe: gangliomi, fokalne nevropatološke lezije;
- socialna deterioracija;
- PEZ politerapija.

IKTALNE PSIHOZE

Nanašajo se na psihotično simptomatiko, ki je povezana z iktalnimi proženji.

Prolongirana fokalna in generalizirana nekonvulzivna epileptična aktivnost (trajajoča nekaj ur ali dni) se lahko klinično kaže s psihotičnimi simptomi.

1. Generaliziran nekonvulzivni status (absenca status, spike-wave stupor) karakterizira:

- spremenjena ali zožena zavest;
- pacient je dezorientiran in apatičen;
- kontakt z okoljem je deloma ohranjen;
- pacienti so običajno sposobni opravljati enostavne naloge;
- pozitivni psihotični simptomi (blodnje, halucinacije) pa so prisotni le pri nekaterih bolnikih.

EEG: generalizirani bilateralno sinhroni trn-val kompleksi s frekvenco med 1 do 4 Hz.

V prolongiranem generaliziranem nekonvulzivnem statusu je lahko EEG vzorec bolj iregularen in izgubi svojo simetrično sinhronost, zaradi česar ga je nemogoče ali težko ločiti od kompleksnega fokalnega statusa.

GNS se lahko konča s spontanimi generaliziranimi tonično kloničnimi napadi.

2. Kompleksni fokalni status (KFS, sinonim je status psihomotorikus).

Ločimo dva tipa:

- kontinuirano obliko (klinično se kaže z prolongirano epizodo - zmedenosti ali psihotičnega vedenja – anksioznost, motnje čustvovanja, blodnje, halucinacije);
 - je pogosteje frontalnega ali extratemporalnega izvora kot diskontinuirana oblika;
- diskontinuirano ali ciklično obliko (klinično se kaže s pogosto ponavljajočimi se kompleksnimi parcialnimi napadi), kjer lahko fenomenologija napada pomaga lokalizirati izvor statusa v mesialnem ali lateralnem temporalnem lobusu ali ekstratemporalno;
 - med napadi bolniki doživljajo (ali pa tudi ne) simptome enostavnih fokalnih napadov, stanje zavesti pa se lahko popolnoma normalizira.

EEG: fokalni ali bilateralni epileptiformni vzorci in upočasnjena osnovna aktivnost.

Na osnovno epileptično aktivnost nas včasih opozorijo blagi simptomi motoričnih napadov npr. drhtenje veke ali izbruhi miokloničnih sunkov v absenčnem statusu ali pa oralni avtomatizmi v kontinuiranem parcialnem statusu.

V obeh (absenca status, kompleksni parcialni status) se lahko pojavijo tudi motnje govora (blokada govora, mutizem, osiromašen govor).

3. Enostavni fokalni status (aura continua) pa lahko klinično daje:

- kompleksne halucinacije,
- motnje mišljenja in
- afektivne simptome.

EEG: kontinuirana epileptična aktivnost je omejena in jo ob običajnem snemanju pogosto ne registriramo. Bolnik ohrani uvid v svoje stanje (ima jasno zavest, kar lahko ovira prepoznavo iktalne etiologije)!

Patofiziologija iktalnih psihoz se najverjetneje nanaša na aktivacijo (pozitivni simptomi) in inhibicijo (negativni simptomi) različnih možganskih regij.

Prognoza: riziko ponavljanja psihoze je odvisna od kakovosti vodenja napadov.

Profilaksa: vodenje napada.

Terapija: antiepileptiki (5,21).

POSTIKTALNE PSIHOZE

So najpogostejša manifestacija psihoz v epilepsiji, predstavljajo 50 % epileptičnih psihoz.

Najpogosteje se pojavijo po seriji ali statusu generaliziranih tonično kloničnih napadov. Redkeje se pojavijo po enem grand mal napadu ali seriji kompleksnih parcialnih napadov (5).

Podatki o odnosu med postiktalno psihozo in tipom epilepsije so kontradiktorni

(po nekaterih avtorjih je frekvenca PIP višja pri generaliziranih epilepsijah, po drugih avtorjih pa pri fokalnih epilepsijah in kompleksnih fokalnih napadih) (14).

V literaturi so opisovali avtorji podobnosti in razlike med postiktalno psihozo in interiktalno psihozo (13).

Obema vrstama psihoz v epilepsiji je skupno:

- dolga latentna perioda med začetkom epilepsije in izbruhom psihoze;
- tesna povezava z epilepsijo temporalnega lobusa.

Razlike med obema vrstama psihoz:

- Bolniki s postiktalno psihozo so ob začetku epilepsije starejši kot bolniki z interiktalno psihozo.
- Pri postiktalni psihozi je latentna perioda med pojavom epilepsije in pojavom psihoze daljša kot v interiktalni psihozi.
- V postiktalni psihozi je odstotek bolnikov z nižjim IQ-jem manjši kot pri interiktalni psihozi.
- Povezava med psihotično psihozo in epizodo in TLE je pri postiktalni psihozi signifikantnejša kot v interiktalni psihozi.
- Bolniki s postiktalno psihozo imajo na MRI signifikantno pogosteje patološke spremembe temporalnega lobusa.
- Postiktalna psihoza je pogosteje v povezavi s kompleksnimi parcialnimi napadi kot interiktalna psihoza.
- Najpomembnejša razlika med obema vrstama psihoze je v psihopatološki fenomenologiji: v postiktalni psihozi so izrazitejša motnje čustvovanja, Schneiderjevi simptomi prvega ranga so občutno redkejši, petkrat pogostejše so religiozne blodnje, megalomanske blodnje, privzdignjeno razpoloženje, spolna indiskrecija (13).

Klinična slika: med serijo epileptičnih napadov oziroma epileptičnim statusom in začetkom psihoze obstaja lucidni interval (1 do 6 dni).

Psihopatologija je polimorfna:

- večinoma motnje čustvovanja in
- ozitivni psihiatrični simptomi (v glavnem paranoidne blodnje, megalomanske in verske blodnje, redkeje halucinacije);
- motnje zavesti (nekateri bolniki so med psihotično epizodo zmedeni, drugi imajo fluktuirajočo motnjo zavesti in orientacije, pri tretjih motnje zavesti ni (10,11,13-23).

Značilna psihopatološka slika postiktalne psihoze je sestavljena iz megalomanskih in religiozних blodenj, privzdignjenega razpoloženja in občutki mističnega združenja telesa z veseljem (13).

EEG: povečanje epileptične in počasne aktivnosti.

Osnovni mehanizem nastanka PIP ni povsem jasen. Po nekaterih avtorjih naj bi bil fenomen PIP primerljiv s TOD-ovo paralizo ali drugimi postiktalnimi manifestacijami (postiktalno afazijo, amnezijo) in naj bi šlo za izčrpanost nevronskega poola, ki je bil zaradi pogostih napadov hiperekscitiran. Po drugih hipotezah naj bi šlo za DA hipersenzitivnost ali pa za GABA mediiran mehanizem. Verjetno gre za kombinacijo več hipotez (5).

Prognoza PIP je ugodna. Večinoma pride do remisije psihotičnih simptomov v dveh do treh tednih in pogosto ni potrebna dodatna nevroleptična terapija. Pri dalj časa trajajoči psihozi ali intenzivnih simptomih priporočajo kratkotrajno nevroleptično terapijo. Terapija izbora so benzodiazepini (13). Opisovali so tudi prehod iz postiktalne v kronično interiktalno psihozo (27).

PARIKTALNE PSIHOZE

Psihotični simptomi se razvijajo postopoma s povečanjem frekvence napadov. Hiter razvoj te psihoze lahko opazujemo med prekirurško pripravo bolnikov z refraktorno epilepsijo, ko z ukinitvijo antiepileptične terapije sprovciramo serijo epileptičnih napadov.

Motnje zavesti so pogostejše kot v PIP. Trajajo dneve ali tedne. Rizični dejavnik so hude epilepsije. Profilaksa je dobra kontrola napadov in

monitoring psihiatričnih simptomov v predkirurški pripravi bolnika. Prenehajo ob uporabi antiepileptikov, nevroleptiki so redko potrebni (5).

ALTERNANTNE PSIHOZE

So povezane s tako imenovano forsirano normalizacijo. Landolt je opisal stanje, v katerem pride do izginotja kliničnih in subkliničnih epimanifestacij (spontano ali inducirano z zdravili), pojavijo pa se psihiatrični simptomi. Je v bistvu EEG fenomen (s pojavom psihotičnega stanja je EEG normalnejši ali popolnoma normalen v primerjavi s predhodnim ali naknadnim EEG-jem) (14).

FN naj bi bila pogostejša pri generaliziranih epilepsijah.

Patogeneza FP ni povsem jasna. Po nekaterih avtorjih naj bi bil med napadi hipokampus nesposoben inhibirati retikularni aktivacijski sistem, kar naj bi povzročilo prekomerno stimulacijo, vodečo v psihozo. Po drugih avtorjih gre za prekomerno DA ekscitacijo, ki ima za posledico psihotične simptome, kakor tudi inhibicijo napadov (5).

Alternantna psihoza je klinični korelat, ko bolniki postanejo psihotični, kadar so njihovi epileptični napadi pod kontrolo, z vrnitvijo pa se psihotični simptomi umaknejo. AP z lahkoto spregledamo, ker je psihopatologija variabilna, in ni nujno, da doseže obseg psihotičnega stanja, EEG korelat pa je prehoden.

Klinična slika: najpogostejše so paranoidno halucinatorne psihoze. Lahko pa se pojavijo manične epizode, depresivne epizode, hipohondrične ali histerične epizode ... Alternantna psihoza se začne običajno s prepsihotično disforijo (insomnija, anksioznosti, občutek potrtosti, socialni umik). Terapija sestoji iz kontrole spanja v zgodnjih fazah, uporabe antiepileptikov in nevroleptikov. Prognoza je na splošno dobra. Riziko ponavljanja psihoze je odvisen od uspešnega vodenja napadov. Zelo redek je kroničen potek z alterniranjem psihotične simptomatike in epi napadov (5,11,14,25).

INTERIKTALNE PSIHOZE

so psihotične epizode pri epileptičnih bolnikih, pri katerih psihotična simptomatika časovno ni vezana na pojavljanje napadov (5,24).

1. Prevalenca

- Podatki o prevalenci mešane psihoze in epilepsije so kontraverzni; po večini avtorjev je frekvenca psihoz pri epileptičnih bolnikih večja kot v splošni populaciji.

2. Latenca

- Epilepsije se značilno začno v zgodnejši starosti kot psihoze. Značilni interval med pojavom epilepsije in psihoze je daljši od 10 let, povprečno 15 let.

3. Tip epilepsije

- Večina primerjalnih študij poroča o višji frekvenci psihoz med parcialnimi epilepsijami v primerjavi z generaliziranimi epilepsijami. Parcialna epilepsija je imela v večini primerov izvor v temporalnem lobusu.

4. Mesto epileptičnega fokusa

- Večina avtorjev je našla povezavo med shizofrenijo podobnimi sindromi in fokusom v levem temporalnem lobusu. Poročajo pa tudi o frontalnem fokusu (30).

5. Rizični dejavniki:

- multipli napadi,
- epileptični status,
- refraktorna epilepsija,
- ženski spol,
- začetek epilepsije med 13. in 18. letom,
- shizofrenija v družinski anamnezi.

6. EEG spremembe

- Večina EEG, posnetih med psihotično simptomatologijo, ne pokaže epileptične aktivnosti. Posamezni avtorji pa so našli različne spremembe.

7. Neuroimaging – večinoma PET in SPECT
 - Najpogostejša sprememba je bila frontotemporalni hipermetabolizem. PET je pokazal zmanjšano O₂ perfuzijo v frontalni, temporalni regiji in regiji bazalnih ganglijev pri bolnikih z epileptično psihozo.
8. Nevropatologija
 - Ni enotnih nevropatoloških najdb.
9. Patofiziologija
 - Kindling model (26) pogosti epileptični napadi, ki prizadevajo mezialno temporalno regijo ali druge ekstratemporalne regije, naj bi vzburili poti, ki sprožajo psihotične simptome. Vendar pa mnogi bolniki s pogostimi in hudimi epileptičnimi napadi, ki nastajajo v teh regijah, ne razvijajo psihoze, kar pomeni, da so potrebni tudi drugi dejavniki, ki prispevajo k vulnerabilnosti epileptičnih bolnikov za razvoj psihoze.
 - Druga hipoteza govori o obstoju lezije, ki naj bi bila odgovorna za razvoj obeh motenj: epilepsije in psihoze. Tej hipotezi v prid govorijo opažanja, da obe motnji pogosto delita nekaj skupnih nevropatoloških najdb. Tako v mezialni temporalni epilepsiji, kakor v Sch so našli sinaptično reorganizacijo, migracijske motnje, heterotopijo itd. (čeprav so v slednji spremembe bolj razprostranjene kot v TLE). Tudi ta hipoteza ima pomanjkljivosti.

Najverjetneje gre za kombinacijo obeh hipotez.

10. Tip psihoze
 - Najpogostejši tip je Sch podobna psihoza. Večina avtorjev omenja jasne razlike med procesno Sch in Sch podobno psihozo v epilepsiji:
 - ohranjen topel afekt;
 - velika pogostnost blodenj, ki so slabše organizirane in pogosteje religiozno mistične vsebine;
 - negativni simptomi so redki;
 - formalnih motenj mišljenja in katatonih stanj ni,;
 - vidne halucinacije so izrazitejše kot slušne;
 - premorbidna osebnost je boljša (5,10,11,13,24);
 - deterioracija osebnosti je redka;
 - dolgoročna prognoza psihoze je boljša.

- Lahko se pojavi v akutni ali kronični obliki (po nekaterih avtorjih lahko najdemo kronično interiktalno psihozo le pri bolnikih s TLE).

PSIHOZE IN KIRURŠKO ZDRAVLJENJE EPILEPSIJE

Hill s sodelavci (1957) je bil eden prvih, ki je prepoznal, da se lahko po temporalni lobektomiji razvije depresija.

V literaturi je opisana povezava med prisotnostjo preoperativne postiktalne psihoze in pojavom postoperativnih motenj čustvovanja. Opisali so prehodna manična in hipomanična stanja, kakor tudi visoko incidenco samomorov v prvih nekaj letih po temporalni lobektomiji, zato je po operaciji izražena potreba za kontinuirano psihiatrično spremljanje teh pacientov (še posebej, kadar imajo v anamnezi prebolelo postiktalno psihozo). Psihoze po kirurškem zdravljenju refraktornih epilepsij so pogostejše pri bolnikih s kasnejšim začetkom napadov, pri tistih, ki imajo pogostejše de ja vu avro, ki imajo preoperativno dokazano bilateralno možgansko okvaro, ki imajo persistirajoče EEG abnormnosti ali persistirajoče napade (13).

V literaturi obstajajo deljena mnenja ali naj bolnike z TLE in interiktalno psihozo operirajo. Nekateri menijo, da je kirurško zdravljenje teh bolnikov kontraindicirano in se ob tem sklicujejo na različne dejavnike:

- poročila o postoperativni deterioraciji psihiatrične simptomatike;
- prisotnost psihoze naj bi poslabšala adekvatno preoperativno evaluacijo in postoperativno rehabilitacijo;
- skrb vzbujajoča je možnost, da lahko pride preko forsirane normalizacije s prenehanjem napadov do poslabšanja psihoze;
- sam operativni poseg pri večini bolnikov nima učinka nad psihozo.

Druga skupina avtorjev pa za bolnike z refraktorno epilepsijo in interiktalno psihozo priporoča kirurško zdravljenje, ker:

- psihosocialno funkcioniranje bolnikov postaja boljše;
- integracija bolnikov v psihiatrično obravnavo je boljša;
- z zmanjšanjem PEZ dosežemo večji compliance bolnikov, s tem pa se zmanjša riziko interakcij med zdravili in nevrotoksičnost;
- zmanjša se mortaliteta (28,29).

PSIHOZE IN PROTIEPILEPTIČNA ZDRAVILA

Psihoze predstavljajo redko komplikacijo vseh konvencionalnih tez. Mehanizem nastanka pripisujemo:

- forsirani normalizaciji,
- pomanjkanju folatov,
- intoksikaciji z zdravili,
- odtegnitvi zdravil.

Pojav psihoze v epilepsiji je povezan z biološko in genetsko predispozicijo vsakega posameznega bolnika.

Psihoze so pogosteje povezane s forsirano normalizacijo. Riziko za pojav psihoze pri zdravljenju z etosukcimidom je 2 % (otroci) – 8 % (odrasli).

Shizofreniji podobne psihoze so opisali tudi pri zdravljenju s fenitoinom. Pri novejših PEZ je forsirana normalizacija in pojav alternantne psihoze povezan predvsem z uporabo GABA-ergičnih substanc: vigabatrin, topiramata, tiagabina, felbamata (31).

V literaturi je opisan tudi pojav forsirane normalizacije po zdravljenju s stimulacijo vagusa (1,11,25).

ZAKLJUČEK

Psihiatrične motnje, med drugim psihoze, najdemo v vseh starostnih skupinah pacientov z epilepsijo in imajo velik vpliv na kakovost življenja oseb z epilepsijo. Pomembna je zgodnja prepoznavna, postavitve diagnoze in ustrezno zdravljenje. Da bi lahko to zagotovili, so potrebni tudi kontinuirani programi za izobraževanje strokovnjakov različnih profilov, kakor tudi izboljšanje sodelovanja med njimi.

Literatura

1. Torta and R. Keller: Behavioral, psychotic and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features and therapeutic implications. *Epilepsia* 40 Suppl. 10; 1999: 2-20.
2. Kanemoto K., Tsuji T., and Kawasaki J.: Reexamination of Interictal Psychoses Based on DSM IV Psychosis Classification and International Epilepsy Classification. *Epilepsia*; Blackwell Science, Inc; 42(1); 2001: 98-103.
3. Diagnostic Criteria from DSM IV. American Psychiatric association, 1994.
4. MKB 10-Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov, deseta revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja, 1995.
5. Bettina Schmitz: Psychiatric issues. In: D. Schmidt & S. C. Schachter: Ed's: *Epilepsy, problem solving in clinical practice*: 168-89.
6. Laura Marsh s sod.: Structure brain abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy and epilepsy with chronic interictal psychosis. *Psychiatry Research: Neuroimaging Section* 108; 2001: 1-15.
7. Renato Luiz Marchetti s sod.: Volumetric evidence of a laterality effect in epileptic psychosis. *Epilepsy and Behavior* 4; 2003: 234-24.
8. Trimble R. M. and Tebartz Van Elst L.: The Amygdala and Psychopathology Studies in Epilepsy. *Ann.N.Y.Acad. Sci.* 985; 2003: 461-68.
9. Davison K.: Schizophrenia-like Psychoses Associated with Organic Cerebral Disorders: A Review, *Psychiatric Development*, 1: 1-34.
10. Devinsky O.: Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy & Behavior* 4; 2003: 2-10.
11. Marsh L., Rao V.: Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review. *Epilepsy Research*; 49; 2002: 11-33.
12. Beghi E., Spagnoli P., Airoidi L., Fiordelli E., Appollonio I., Bogliun G., Zardi A., Paleari F., Gamba P., Frattola L., and Da Prada L.: Emotional and affective disturbances in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2; 2002: 255-61.
13. Kanemoto Kousuke: Postictal psychoses, revisited; In: Michael Trimble and Bettina Schmitz Ed's: *The Neuropsychiatry of Epilepsy*, Cambridge University Press; 2002: 117-31.
14. Janz Dieter: The psychiatry of idiopathic generalized epilepsy; In: Michael Trimble and Bettina Schmitz Ed's: *The Neuropsychiatry of Epilepsy*; Cambridge University Press; 2002: 41-61.
15. Bortz J.J.: Neuropsychiatric and Memory Issues in Epilepsy. Symposium on Seizures, Mayo Foundation for medical Education and research, 2003.
16. Longsdail S. J., Toone B. K.: Postictal psychosis. A clinical and fenomenological discription. *Br J Psychiatry* 152; 1988 Feb: 246-52.
17. G. Savard s sod.: Postictal psychosis after partial complex seizures: A multiple case study. *Epilepsia* 32 (2); 1991: 225-31.
18. Leutmezer F., Podreka I., Asenbaum S., Pietrzyk U., Lucht H., Back C., Benda N., and Baumgartner C.: Postictal Psychosis in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*; Blackwell Publishing, Inc. 44(4); 2003: 582-90.
19. Kanemoto K., Kawasaki J., Mori E.: Violence and Epilepsy: A Close Relation Between Violence and Postictal Psychosis. *Epilepsia*; Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; 40(1); 1999: 107-109.
20. Logsdail SJ, Toone BK. A clinical and fenomenological description. *Br J Psychiatry*. 152; 1988 Feb: 246-52.

21. Lancman M.: Psychosis and peri-ictal confusional states. *Neurology* 53 (5 Suppl 2); 1999: 33-8.
22. Kishi T., Kaku K., Uegaki J., Naganuma R., Horiguchi J.: Postictal psychosis coexisting with forced thinking. *Letters to the Editor / General Hospital Psychiatry* 25; 2003: 61-60.
23. Hsing-Cheng Liu, Chin-Hung Chen, I-Jin Yeh and Sing-Ming Sung: Characteristics of postictal psychosis in a psychiatric center. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 55; 2001: 635-39.
24. Lancman Marcelo: Psychosis and peri-ictal confusional states. *Neurology* 53 (Suppl 2): 1999; 33-38.
25. Angelopoulos E., Georgaculias N., Sigounas E., Jekins A.: Acute psychosis and EEG normalisation after vagus nerve stimulation. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*; 69; 2000: 274-83.
26. Smith P.F. and Darlington C.L.: The development of psychosis in epilepsy: a re-examination of kindling hypothesis. *Behavioral Brain Research* 75; 1996: 59-66.
27. A. Tarulli, O. Devinsky, K. Alper: Progression of postictal to interictal psychosis. *Epilepsia* 42 (11); 2001: 1468-71.
28. Marchetti R.L., Fiore L.A., Valente K.D., Gronich G., Nogueira A.B., and Tzu W.H.: Surgical treatment of temporal lobe epilepsy with interictal psychosis: results of six cases. *Epilepsy & Behavior* 4; 2003: 146-52.
29. Inoue Y. and Mihara T.: *Psychiatric Disorders and After Surgery for Epilepsy*. *Epilepsia* 42 (Suppl.6); Blackwell Science, Inc; 2001: 13-18.
30. Adachi N., Onuma T., Nishiwaki S., Murauchi S., Akanuma N., Ishida S. Takei N.: Inter-ictal and post-ictal psychoses in frontal lobe epilepsy: A retrospective comparison with psychoses in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 9; 2000: 328-55.
31. M. Mula, M. Trimble s sod.: Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 44 (5); 2003: 659-63.

EPILEPTIČNA DEMENCA - DA ALI NE?

Mojca Muršec

IZVLEČEK

Epilepsija se prehodno močno vpleta v zaznavanje, zaznavne funkcije in pomembno vpliva na sam spomin, zato je veliko starejših avtorjev domnevalo, da je pozna posledica epilepsije tudi demenca – epileptična demenca. Nova spoznanja tega niso potrdila. Demenca kot pozna posledica bolezni je lahko na eni strani posledica epileptičnih napadov in poškodb možganov, na drugi strani pa je možno nastanek sindroma demence pripisati številnim drugim dejavnikom, kot so tumorji, vnetja, bolezni CŽS, metabolične spremembe, endokrinopatije, degenerativne bolezni, in še številnim drugim. Pogosto je sindrom demence pri bolnikih z epilepsijo neželeni učinek zdravljenja za zdravljenje epilepsije. Drugo težavo predstavlja tudi dejstvo, da so napadi pri starejših z epilepsijo ali brez pogosti in jih je pogosto težko razlikovati. Ker se pri sindromu demence prepleta toliko najrazličnejših dejavnikov, tudi epilepsija, je dejansko epileptično demenco težko opredeliti, potrditi ali ovreči. V prihodnosti bodo nedvomno potrebna nova spoznanja in potrebne nove študije, ki bodo morda dale jasnejši odgovor, ali epileptična demenca kot bolezenska enota obstaja ali ne. Z odgovori na ta vprašanja pa se bo najverjetneje pojavila tudi smiselnost klasifikacije v obeh klasifikacijskih sistemih MKB-10 in DSM-IV.

ABSTRACT

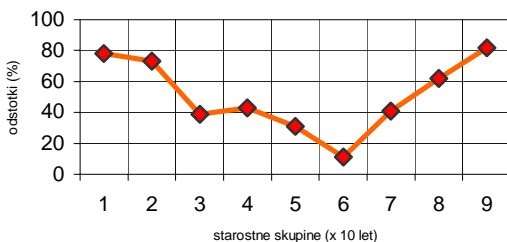
Epilepsy is a disorder that has much influence to the cognition, cognitive functions and so far to the memory. That is why many older authors believed that is the late complication of epilepsy also a dementia – epileptic dementia. New knowledge did not confirm that. Dementia as late complication of the disease could be a consequence of the epileptic seizures and damage of the brain and on the other hand outcome of the other brain disease and conditions like brain tumors, infections, metabolic disorders, hormonal changes, degenerative diseases and many others. Very often is the dementia an issue of antiepileptic drugs, specially the old ones. An important role for the diagnostic problems can

play the fact, that the epileptic seizures are more often at the older people with or without the dementia and so far there are many problems to distinguish between them. Because of interlace of many different causes for the dementia is really very difficult to confirm or to disprove epileptic dementia from other dementia syndromes. In the future there is need for new comprehension and studies witch will give new and clearer answers weather epileptic dementia as independence diagnostic unit exist or not. Most likely with answers on this question there will appears meaning of classification in both classification systems ICD-10 and DSM-IV.

UVOD

Epilepsija je pogosto nevrološko obolenje oz. širok kompleks najrazličnejših simptomov z značilnimi ponavljajočimi se napadi. Gre za specifične paroksizmalne epizode možganske disfunkcije s spremembami v vedenju. Epileptični napadi, ki so za bolezen najznačilnejši, so običajno posledica prekomerne sinhronne aktivnosti nevronov možganske skorje. Epileptični napadi so le eden izmed simptomov obolenja, so pa najznačilnejši in bistveno vplivajo na spremembe v vedenju.

Za epilepsijo trpi po vsem svetu preko 45 milijonov ljudi, od tega kar 85 % v nerazvitem svetu. Incidenca bolezni niha med 24 in 50 bolnikov na 100 000 ljudi in je najvišja v mladih starostnih skupinah in med starejšimi nad 65 let, najmanjša pa v odrasli dobi.



Slika 1.: Prevalenca epilepsije po starostnih skupinah (1).

Bolezen je težka in zahteva sodobno diagnostiko, s katero opredelimo vrsto in intenzivnost napadov na eni strani, na drugi pa tudi zaplete in posledice bolezni. Vzroki za nastanek epilepsije so številni in so lahko

znani (simptomatska epilepsija), nepojasnjeni in posledica strukturnih sprememb v možganih, verjetno zaradi genskega dejavnika (idiopatska oblika) ali pa nek vzrok sumimo, čeprav še ni znan, in razen napadov ni drugih manifestacij bolezni (kriptogena oblika epilepsije) (2,3). Enako kot še vedno niso povsem pojasnjeni vzroki za nastanek epilepsije, so oz. ostajajo nepojasnjeni tudi simptomi in zapleti bolezni. Pred samim napadom (prediktalni simptomi, aura) se pojavlja avtonomna simptomatika, zaznavne spremembe, afektivna stanja in avtomatizmi. V samem napadu se lahko pojavlja dezorganizirano, včasih agresivno, nasilno vedenje in kognitivna spremenjenost oz. popolna amnezija za dogajanje v samem napadu. Največ vprašanj in nejasnosti nedvomno vzbujajo interiktalni simptomi, kamor najpogosteje prištevamo osebne spremembe, psihotične epizode, nasilnost in nedistanciranost ter motnje razpoloženja (2). Če bolezen ustrezno zdravimo, je prognoza ugodna, žal pa še vedno pri približno 30 % bolnikov poteka bolezen počasi napredujoče s pogostimi napadi ter tako pomembno vpliva na življenje bolnikov (4). Ker je človek psihosocialno bitje, lahko bolezen posameznika prizadene na vseh področjih njegovega bivanja, na osebnotnem, družinskem, kakor tudi družbenem področju in se močno vpleta v kakovost življenja in doživljanja vsakega posameznika ter njegove ožje in širše družine.

KOGNITIVNE FUNKCIJE

Kadar govorimo o morebitni prepletenosti sindroma demence in epilepsije, ne moremo mimo opredelitve kognitivnih funkcij in spomina nasploh. Spomin sam po sebi je ena izmed kognitivnih funkcij, vendar je tesno prepleten z vsemi ostalimi kognitivnimi funkcijami, zato ga je najbolj smiselno opredeljevati skupaj z njimi. Kognitivne funkcije so tiste funkcije, ki zaznamujejo in oblikujejo življenje vsakega posameznika. Gre za medsebojno povezanost motivacijskih, intelektualnih in duševnih zmožnosti oz. zmožnost možganov, da natančno in vestno procesirajo informacije in načrtujejo ustrezno, prilagodljivo vedenje. Kje natančno v možganih so centri za kognitivne dejavnosti, je težko opredeliti. Gotovo ne gre za eno samo središče, kot je v preteklosti te funkcije ob še številnih drugih poskušala lokalizirati in opredeliti frenologija, katere ustanovitelj in zagovornik je bil Franz Gall. Enako težko je govoriti tudi, da so dejavnosti po holističnem načelu odvisne od hkratnega delovanja

celotnih možganov. Najverjetneje so možganske aktivnosti, ki opredeljujejo tudi kognitivne dejavnosti, lokalizirane in razpršene, ali povedano drugače - razpršeno lokalizirane in distribuirane. Med distribuirane kognitivne funkcije prištevamo pozornost in koncentracijo, možnost abstrahiranja in konceptualizacijo, duševno prilagodljivost, zmožnost reševanja problemov in iniciacijo, zmožnost povezovanja posameznih elementov vedenja v ustrezni vrstni red, zmožnost časovnega razvrščanja in ocenjevanja časovnih razsežnosti, socialno vedenje in osebnost v vsej svoji razsežnosti z motivacijo in inhibicijo. Med v levo hemisfero lokalizirane kognitivne funkcije sodijo govor, računanje, sposobnost veččega, smiselnega gibanja. V desni hemisferi pa so lokalizirane kognitivne funkcije orientiranost v prostoru, vidno percepcijska sposobnost, konstrukcijska sposobnost in prozodija (5). Nova spoznanja v nevropsihološkem razumevanju kognitivnih funkcij le-te razdeli v fundamentalne, ontogenetsko najstarejše in že prirojene funkcije, kamor sodijo spomin, učenje novih informacij in procesiranje, motivacija, razumevanje, časovno razvrščanje in čustva. Za nemoteno delovanje fundamentalnih funkcij je odgovoren prefrontalni korteks s subkortikalnimi pripadajočimi področji in povezavami. Ob motnjah na tem področju se razvije amotivacijski sindrom, zmanjša se pozornost in koncentracija, pojavijo se čustvene motnje, stanja jezavosti, upočasnjenost in težave pri izvajanju eksekutivnih funkcij, Eksekutivne funkcije so filogenetsko najmlajše in se do popolnosti razvijejo do zgodnje odraslosti. Eksekutivne funkcije omogočajo konkretno razmišljanje, abstrahiranje, logičnost, usmerjeno pozornost, predvidevanje in omogočajo življenje v družbi. Kadar pride do motnje na tem področju (dorzolateralna heteromodalna področja, dorzomedialna medialna talamična jedra), je prizadet konkreten spomin in ostale funkcije izvršilnih dejavnosti.

Filogenetsko nekje vmes med razvojem fundamentalnih in eksekutivnih funkcij so instrumentalne funkcije, odgovorne za jezik, prepoznavanje, računanje in večje gibanje, zato se motnje na tem področju odražajo kot apraksija, anozija, afazija in akalkulija. Ker so možganska področja povezana in distribuirano lokalizirana, se omenjene skupine funkcijskih enot medsebojno prepletajo, in tako vplivajo na pestrost kliničnega izražanja pri bolnikih (6).

Vse te funkcije in še številne druge, kot so osebnost in čustvovanje, torej oblikujejo zavedanje vsakega posameznika in dajejo svojevrstno raznolikost ljudi oz. človeštva nasploh. Kadarkoli so iz kakršnih koli

razlogov te dejavnosti okrnjene ali odsotne, to v znatni meri vpliva na kakovost življenja in posledično funkcioniranje s samim seboj in v skupnosti soljudi, kar nedvomno velja za številna nevrološke in psihiatrične motnje, tudi za epilepsijo in demenco.

EPILEPSIJA IN KOGNITIVNI UPAD

Še vedno ni povsem pojasnjeno, ali je kognitivni upad prisoten že pred pojavom epilepsije ali pa je posledica epilepsije kot del počasi napredujočega procesa, ki dolgoročno vodi tudi v spominski upad (8). Epileptični napadi so pogostejši pri duševno manj razvitih ljudeh, bolnikih z Downovim sindromom in pri bolnikih s poškodbo možganovine. Napadi so lahko povezani tudi s patološkimi spremembami možganov, kot pri hipotalamičnem hamartomu, kjer se pogosto pojavlja ob kognitivnem upadu gelastična epilepsija ali pri Rasmussenovem sindromu, kjer gre za poguben progresivni fokalni encefalitis. Izguba pridobljenih veščin spremlja Westov sindrom, Lennox-Gastautov sindrom in Landau-Kleffnerjev sindrom in še številne druge (Trimble – 3). Kognitivni upad je pogostejši tudi pri tistih bolnikih z epilepsijo, ki so slabo terapevtsko vodeni ali pa se sploh ne zdravijo.

Odvisen je od etiologije epileptičnih napadov, vrste napadov, pogostnosti, trajanja samega napada in trajanja bolezni. Kognitivni upad je težji, pri ponavljajočih se generaliziranih napadih, pri bolnikih, pri katerih se epilepsija pojavi zelo zgodaj v življenju, težji pa je tudi pri simptomatski epilepsiji (8,9). Vzroki za kognitivni upad so torej večplastni, sama bolezen s svojo značilno simptomatologijo in etiologijo, širše in ožje socialno okolje, od katerega je odvisna sprejetost bolnikov, genetski dejavniki, osebnostne lastnosti, ustreznost zdravljenja in še številni drugi.

Kognitivni upad se ne pojavi le pri starejših po večletnem trajanju bolezni, ampak je mogoč tudi pri otrocih in mlajših odraslih, pri katerih lahko vztraja kognitivna spremenjenost po napadu tudi do nekaj dni (9,10).

Pri mladih npr. lahko napadi ponoči povzročijo učne težave ves naslednji dan ali še nekaj dni kasneje. Podobne težave - kognitivni upad, slabšo sposobnost učenja novih informacij in slabši šolski uspeh - tranzitorni kognitivni upad so opazovali tudi pri subkliničnem epileptiformnem EEG praznjenju (11).

Kognitivni upad je najverjetneje povezan s kroničnimi metaboličnimi spremembami zaradi napadov in neželenimi učinki antiepileptikov, ki dolgoročno vodijo v patomorfološke spremembe na možganih (prisotnost reaktivne mikroglije, zmanjšanje gostote dendritov, nabrekanje dendritov, manjšanje gostote nevronov v hipokampusu in zmanjšanje hipokampalnega volumna), kar skupaj z izobrazbo in dolžino trajanja bolezni vpliva na kognitivni upad, zlasti še spomin (12). Pri ponavljajočih se napadih s poškodbami možganov so našli še povečano število neurofibrilarnih pentelj (13) in pri temporalni epilepsiji večje število senilnih plakov (14), ni pa še dokazana neposredna povezava med temi spremembami in med kasnejšo stopnjo kognitivnega upada. Zakaj ali kaj se v nevronih dogaja pri kognitivnem upadu, še ni pojasnjeno, je pa lahko kognitivni upad med drugim tudi posledica poškodbe nevronov zaradi spremenjenega delovanja številnih neurotransmiterjev v možganih (GABA, glutamat) in učinkov prostih radikalov v nevronih. Kognitivni upad pri epilepsiji pa ni le posledica bolezni same, ampak je tudi posledica neželenih učinkov antiepileptičnih zdravil. Starejša antiepileptična zdravila (fenobarbital, metilfenobarbital, primidon, fenitoin, manj karbamazepin in valproat), pogosto povzročajo sedacijo, ataksijo, motnje vida, vplivajo pa tudi na zmanjšanje pozornosti in koncentracije, upočasnitev miselnih procesov in oškodovanost predvsem kratkotrajnega spomina in spominskega priklica (15,16). Po novejših antiepileptičnih zdravilih (gabapentin, lamotrigin, topiramet), podobnih oškodovanosti kognitivnih funkcij niso opazovali (17,18). Kognitivni upad je navsezadnje povezan tudi s psihosocialnimi okoliščinami in je posledica stigmatiziranosti. Pri otrocih je slabši učni uspeh moč pripisati večji šolski odsotnosti, pogostim hospitalizacijam in manjšemu vključevanju otrok z epilepsijo v vsakdanje aktivnosti. Podobno je tudi pri odraslih, pri katerih se vsem podobnim dejavnikom pogosto priključijo še komorbidne duševne motnje, kot je npr. depresivna motnja, ki je pogosta ne le pri bolnikih z epilepsijo, ampak nenazadnje pri večini bolnikov s kroničnimi obolenji, ki že sama po sebi vpliva na kognitivni status in vodi v kognitivni upad (19).

TRANZITORNA EPILEPTIČNA AMNEZIJA

Temporalno epilepsijo vedno spremlja amnezija, ki se včasih odraža kot tranzitorna epileptična amnezija. Gre predvsem za deficite na področju

spomina, pozornosti, miselne okretnosti, odzivnosti in motnje v pridobivanju in skladiščenju novih podatkov (8). Amnestične epizode so lahko krajše ali daljše, vedno pa vodijo v popolno izgubo kratkotrajnega deklarativnega (pozabljanje dejstev, dogodkov) in izgubo avtobiografskega spomina (fokalna retrogradna amnezija), brez upada v anterogradnem spominu. Tranzitorna epileptična amnezija lahko dolgoročno vodi pri nekaterih bolnikih v hujši spominski upad, kar je najverjetneje posledica motene konsolidacije (20). Včasih se tranzitorna epileptična amnezija lahko pojavlja povsem neodvisno ali pa tudi povsem brez epileptičnih napadov v klasični obliki s krči. V literaturi so opisani primeri tranzitorne epileptične amnezije, ki se lahko pojavlja tudi pri bolnikih z Alzheimerjevo demenco (21). Pri bolnikih z demenco kognitivni status še poslabša. Pri bolnikih z demenco se lahko namreč ob napadih epizodično pojavlja tavanje s popolno dezorientiranostjo in epizodično amnezijo, različno kot je progresivna amnezija značilna za Alzheimerjevo demenco. Tavanje je najverjetneje posledica iktalnih dogodkov in postiktalnih zmedenostnih stanj. Diagnozo lahko potrjujejo tudi EEG spremembe – bilateralne interiktalne epileptiformne spremembe. Po prenehanju napada se simptomatika umiri, zato lahko opazujemo nihanje v kognitivnem statusu, kar lahko vodi tudi v napačne zaključke glede bolezni ali pa tipa demence. Opisane so tudi TEA, povezane s povišano temperaturo in specifičnimi EEG spremembami: bitemporalna asinhrona paroksizmalna z iktalnimi izbruhi ob normalnem interiktalnem EEG-ju (22).

DEMENCA IN KOGNITIVNI UPAD

Demenca ni bolezen sama po sebi, ampak je le sindrom, ki ga povzročajo različna bolezenska stanja. Bolezen posameznika ne prizadene le na kognitivnem področju, ampak tudi na čustvenem, osebnostnem, telesnem in socialnem področju ter se kot taka zelo močno vpleta v vsakdanje življenje in funkcioniranje vsakega posameznika.

Razlikovanje dementnih stanj je še vedno kontroverzna dihotomija, ki v bistvu poskuša razlikovati dementna stanja glede na nevroanatomska področja.

Povezave med različnimi področji v možganih še niso povsem pojasnjene, vendar nam delitev omogoča nekako razvrstiti simptome in olajša diferencialno diagnostiko.

Klinično razlikujemo:

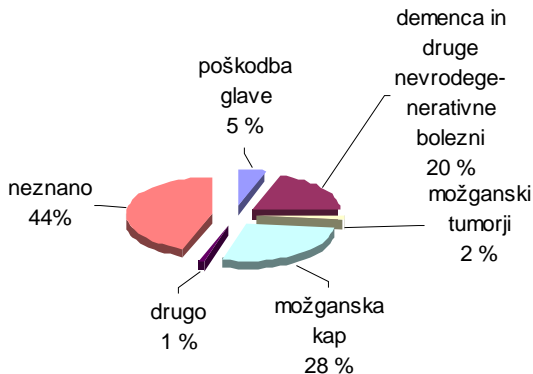
- kortikalne demence, za katere so značilne motnje v delovanju mediotemporalnih asociativnih kortikalnih področij (spominske motnje), posteriornih asociativnih kortikalnih področij (izguba višjih živčnih dejavnosti - afazija, apraksija in agnozija) in motnje v delovanju frontotemporalnih asociativnih kortikalnih področij (akalkulija, motnje abstraktnega mišljenja, motnje v presoji, načrtovanju);
- subkortikalne demence, pri katerih gre za moteno delovanje frontostriatnega sistema s posledično izrazito motorično upočasjenostjo, upočasjenost miselnih procesov, nefleksibilnost, nezbranost in pozabljivost zaradi slabše koncentracije z relativno hitrimi spremembami v čustvovanju (depresija, apatija) in
- mešane demence, ki prizadenejo možgansko skorjo in globoke možganske strukture.

Kognitivni upad je pri demencah zelo specifičen in je odvisen od globine demence ter od vrste dementnega procesa. Pri kortikalnih demencah prevladujejo motnje na področju instrumentalnih funkcij (jezik, prepoznavanje, praxis, računanje), pri subkortikalnih in frontalnih demenca pa so v ospredju motnje na področju eksekutivnih funkcij (konkretno razmišljanje, empatija, abstrakcija, usmerjena pozornost, predvidevanje). Pogosto se v obe prevladujoči skupini demence vpletajo še motnje fundamentalnih funkcij (spomin, učenje novih informacij in procesiranje, časovno razvrščanje, pozornost, motivacija, razpoloženje, čustva) v različni odzivnosti odvisno od prizadetosti in intenzivnosti okvare CZS (6).

Vsem oblikam demence je nedvomno skupen in prevladujoč simptom spominski upad. Gre predvsem za motnje na področju deklarativnega spomina, predvsem pri pridobivanju novih informacij ter kasneje vse bolj tudi težave pri spominskem priklicu, in v končni fazi popolne nezmožnosti spomina pri globokih oblikah dementnega procesa. Prav z upadom spomina je povezan upad vseh ostalih kognitivnih dejavnosti, kot so težave s pozornostjo in koncentracijo, težave pri presoji, logičnem razmišljanju, abstrahiranju ter s tem posledično težave z razreševanjem problemov. Kmalu z napredovanjem bolezni nastopijo še težave v jezikovnem sporazumevanju in vedenju, kar še dodatno oslabi kognitivno funkcioniranje bolnikov z demenco.

NAPADI PRI STAREJŠIH

Nasprotno s splošno veljavnim prepričanjem so krči pri bolnikih z demenco pogosti in znatno številnejši kot v splošni populaciji starostnikov. Čeprav se pojavljajo pri vseh etiološko različnih demencah, obstaja največ študij soprojavnosti pri Alzheimerjevi bolezni, ki je med demenčnimi stanji tudi najpogostejša. Prevalenca za pojavnost krčev pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo je 10–22 %. Incidenca katerih koli oblik napadov je 52–59/100 000 prebivalcev v starosti 52-59 let, pri starejših od 60 let pa že 127/100 000 in je večja pri bolnikih z zgodnjimi oblikami Alzheimerjeve bolezni, še zlasti, če je ta genetsko pogojena (presenilin I mutacija). V visokem deležu se krči pojavljajo še pri vaskularni demenci in Creutzfeld-Jacob-ovi bolezni (23). Navadno se pojavljajo generalizirani tonično klonični krči in v poznih obdobjih bolezni mioklonizmi (24). Krči se pri starejših ne pojavljajo le pri demenci, ampak tudi pri številnih drugih stanjih. Pogosti so pri možganskožilni bolezni, možganski poškodbi, tumorjih, zlorabi alkohola, hiponatrijemiji, febrilnih stanjih, hipoglikemiji ali kot posledica medikacije. Napade pri starejših je potrebno obravnavati z vso skrbnostjo, saj so pogosto razlog za poškodbe (zlom kolka, suduralni hematomi) in celo smrti. Po uvedbi antikonvulzivne terapije lahko pride do izboljšanja klinične slike (25).



Slika 2.: Etiologija prve pojavnosti epilepsije pri starejših kot 65 let (26).

EPILEPTIČNA DEMENCA

Epileptični napadi so pri bolnikih z demenco pogosti. Pogosto so posledica več dejavnikov hkrati ali pa so posledica nekega dogajanja v možganih, kot npr. inzulti s posledično hipoksijo, poškodbe, degenerativni procesi, metabolične spremembe in drugi.

Skozi zgodovino so se različni avtorji (Morel, Gowers, Maudsley, Berkley) v različnih obdobjih nagibali k temu, da je pozna posledica epilepsije med drugim tudi mentalni upad, ki vodi v demenco oz. v izgubo spomina – epileptično demenco. Šele v dvajsetem stoletju so se pojavili prvi dvomi o tem, ali epilepsija dolgoročno vodi v demenco ali pa je kognitivni upad posledica drugih sočasnih možganskih bolezni ali stanj, poškodb možganov ob padcih, sekundarnih sprememb cerebrovaskularnega pretoka ali posledica neželenih učinkov antiepileptikov. V zadnjih desetletjih prejšnjega stoletja so raziskave na področju genetike pripomogle k iskanju genskih razlogov za razvoj epileptične demence (27).

Pogosto se lahko najrazličnejše oblike demence razvijejo tudi povsem neodvisno od tega, ali imajo bolniki epilepsijo ali ne, ali pa se demenca razvije pri bolnikih z epilepsijo in ni posledica epilepsije. Tako je že Gowers domneval, da sta demenca in epilepsija dve ločeni obolenji, ki nastopata sočasno in da posamezen epileptični napad vodi le v prehodno kognitivno spremenjenost in v trajni upad s posledično demenco.

Nezdravljena ali slabo zdravljena epilepsija lahko vodi v hud kognitivni upad, podoben kognitivnemu upadu, ki ga vidimo pri Alzheimerjevi bolezni s podobnimi specifičnimi spremembami na MRI (široki ventrikli, kortikalna in hipokampalna atrofija) in spremembami v EEG-ju (upočasnitev alfa valov, s prevladujočo theta in delta aktivnostjo). Zaradi nespecifične slike so lahko epileptični napadi neprepoznavni ali pa epilepsija poteka brez napadov, v kompleksu EEG sprememb pa so lahko spregledani tudi šiljki aktivnosti temporalno. Prav zaradi hudega spominskega upada s spremembami na MRI in EEG lahko pride hitro do diagnostične napake, s tem pa bolnike prikrajšamo za ustrezno zdravljenje. Bolniki si lahko ob ustrezni terapiji vsaj delno opomorejo (28), opisan pa je tudi primer bolnika, ki si je po ustrezni antiepileptični terapiji spominsko povsem opomogel (29). Epileptično demenco so od drugih dementnih stanj poskušali razlikovati še z drugimi metodami. Cappa je s sodelavci poskušal z merjenjem pretoka v možganih ugotoviti razliko med bolniki s fokalno disfunkcijo temporalnega režnja in

bolniki z Alzheimerjevo demenco (30) in prišel do zaključkov, da je možganska cirkulacija difuzno slabša pri Alzheimerjevi demenci. Podobno tudi velja tudi za epilepsijo s fokusom v mediotemporalnih strukturah s hipokampalno sklerozo. Ta področja so pomembna za spomin, zato lezije v teh predelih vodijo v amnezijo, otežena je konsolidacija novih informacij, težave so z učenjem in priklicom, ostale kognitivne funkcije pa so relativno ohranjene (31). Fenitoin lahko povzroči sindrom demence neposredno ali posredno, saj se pomembno vpleta v metabolizem folata in tiamina. Z njunim nadomeščanjem lahko včasih izboljšamo spominski status oz. kognitivni status nasploh. Podobno je tudi s primidonom, ki lahko poslabša demenco in lahko včasih z ukinitvijo zdravila kognitivni status izboljšamo (32).

ZAKLJUČEK

Ne glede na številna prizadevanja avtorjev po vsem svetu še vedno obstaja odprto vprašanje o tem, ali epileptična demenca sploh obstaja. To, ali je spominski upad dejansko posledica epilepsije, ki lahko dolgoročno vodi v demenco, je v literaturi še vedno nasprotujoče si dejstvo. Po nekaterih študijah pri epilepsiji naj ne bi bilo kognitivnih sprememb, po drugih pa naj bi vendarle prihajalo do kognitivne spremenjenosti, oz. upada, zlasti na področju neverbalnih funkcij, miselne okretnosti, nespecifičnih intelektualnih funkcij in spomina, zlasti še epizodičnega spomina, ki je najverjetneje prizadet sekundarno, kot posledica slabše pozornosti (33). Velikokrat je spominski upad vendarle manjši, kakor težave opišejo bolniki sami in je v veliki meri odvisen od okolja in osebnostnih značilnosti bolnikov. Na drugi strani pa številni dejavniki, ki povzročajo epilepsijo, kot npr. alkohol, tumorji, cerebrovaskularne lezije, krvavitve in še drugi, že sami po sebi povzročajo kognitivni upad s prevladujočim spominskim upadom. Težko je govoriti, da je demenca in z njo povezan spominski upad dejansko posledica epilepsije, težko oz. nemogoče pa je to tudi ovreči. Ustreznih študij je še vedno premalo, težave pa so tudi v sami metodologiji. Ne glede na kontroverzne, včasih nasprotujoče si študije, pa je epileptična demenca še vedno klasificirana po obeh sistemih ICD-10 in DSM-IV. Epileptično demenco Mednarodni klasifikacijski sistem (ICD-10) klasificira v F02.8 - v demenco pri drugih opredeljenih boleznih, ki so uvrščene drugje, npr. pri epilepsiji (G40.-) (34). Podobno tudi DSM-IV, ki

epileptično demenco klasificira kot Demenca pri drugih splošnih zdravstvenih stanjih (294.1), epilepsijo pa opredeli po tretji osi klasifikacijskega sistema (35). Za ali proti opredelitve nozološke enote epileptične demence je v svetovni literaturi zaenkrat premalo relevantnih podatkov, zato bo morda v prihodnje potrebno razmisliti o smiselnosti klasifikacije ali pa jo morda klasificirati le kot zaplet osnovne bolezni s kognitivnim upadom, da ne bi bolnikov z epilepsijo po nepotrebnem še dodatno stigmatizirali.

Literatura

1. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester Minesota, 1935 – 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1-66.
2. Trimble H, Scmitz B. *The Neuropsychiatry of Epilepsy*. Cambridge University Press 2002: 135-151.
3. Engel J, Pedley TA. Introduction: what is epilepsy. In: Engel J, Pedley TA. *Epilepsy: A comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott Raven Publishers 1997: 1-7.
4. Hauser WA, Hesdorffer DC. Epidemiology of intractable epilepsy. In: *Epilepsy Surgery*.. Luders Ho, Comair YG. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001: 55-61.
5. Vodušek DV. Nevrologov pogled na motnje osebnosti, čustvovanja in spoznavnih sposobnosti. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 549-53.
6. Bogousslavsky J, Cummings JL. Behavior and mood disorders in focal brain lesions: Cambridge:University press 2000: 4-10.
7. Kälviäinen R, Äikiä M, Helkala EL, Mervaala E, Riekkinen PJ. Memory and attention in newly diagnosed epileptic seizure disorder. *Seizure* 1992; 1: 255-62.
8. Perrine K, Kiolbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology. *Neurology* 1999; 53 (2): 39–48.
9. Dodrill CB. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual neuropsychological, emotional and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27: 399-411.
10. Aldenkamp AP, Gutter T, Beun AM. The effect of seizure activity and paroxysmalele electroencefalographic discharge on cognition. *Acta neurol Scand* 1992; 86: 111-22.
11. Binie CD. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharge in children. *Brain Develop* 1993; 15: 23-30.
12. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg, Psychiatry* 1999; 67: 44 -50.
13. Geddes JF, Vowles GH, Nicoll JA, Revesz T. Neuronal Cytoskeletal changes are an early consequence of repetitive head injury. *Acta Neuropathol* 1999; 98: 171-8.
14. Mackenzie IR, Miller LA. Senile plaques in temporal epilepsy. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 505-10.
15. Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, Blennow G et al.: Withdrawal of Antiepileptic Medications in Children – Effect on Cognitive Function: The Multicenter Hornfrid Study. *Neurology* 1993; 43: 41–45.

16. Goldberg JF, Burdic KE. Cognitive effects of anticonvulsants. *Clin Psychiatry* 2001; 62 (14): 27-33.
17. Brunbech L, sabers A. Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: a Comparative review of newer versus older agents. *Drugs* 2002; 6 (4): 593-604.
18. La Roche SM, Helmers SL. The new antiepileptic drugs: clinical applications. *JAMA* 2004; 291 (5): 615-20.
19. Agoub M, Elkadiri M, Chihabeddine Kh, Slassi I, Moussaoui D. Depressive disorders among epileptic patients attending a specialised outpatient clinic. *Encephale* 2004; 30 (1): 40-5.
20. Zemna AJ, Boniface SJ, Hodges JR. Transient epileptic amnesia. A description of clinical and neuropsychological features in 10 cases and review of the literature. *J Neuro Neurosurg Osychiatry* 1998; 64: 435- 443.
21. Rabinowic al, Starstein SE, Leiguarda RC, Coleman AE. Transient epileptic amnesia in dementia: a treatable unrecognized cause if episodic amnesic wandering. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2000; 14 (4): 231-3.
22. Meo R, Bilo L, Striano S, Ruosi P, Estraneo A, Nocerino C. Transient global amnesia of epileptic origin accompanied dy fever. *Seizure* 1996; 4: 311-7.
23. Mario F, Mendez MF, Gerald TH. Seizures in elderly patients with dementia. *Epidemiology and management. Drugs Aging* 2003; 20 (11): 791-803.
24. Thomas RJ. Seizures and epilepsy in the elderly. *Arch Intern Med.* 1997; 157(6): 605 -17.
25. Timmons S, Hyland JM, O´Mahony D, Sweeney B, Twomey CB. New onset seizures in the elderly: Aetiology and Prognosis. *Ir med J* 2002; 95 (2): 47-9.
26. Hauser WA, AnnerggersJF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures ib Rochester, Minnesota1935 – 1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-68.
27. de MicheleG, Maltecca F, Carella M, Volpe G, Orio M, De Falco A, Gombia S, Servadio A, Casari G, Filla A, Bruni A. Dementia, ataxia, ekstrapyramidal features and epilepsy: Phenotype spectrum in two Italian families with spinocerebel ataxia type 17. *Neurol Sci.*2003; 24(3): 166-7.
28. Hogh P, Smith SJ, Shahill RI, Chan D, Harvey RJ, Fox NC, Rossor MN. Epilepsy presenting as AD: Neuroimaging, electroclinical features and response to treatment. *Neurology* 2002; 58: 298-301.
29. Walstra GJ, Teunisse S, van Gool WA, van Crevel H. Reversible dementia in elderly patients reffered to a memory clinic. *J Neurol* 1997; 244: 17-22.
30. Cappa A, Calcagni ML, Villa G. Brain perfusion abnormalities in Alzheimer´s disease: comparasion between patiens with focal temporal lobe dysfunction and patients with diffuse cognitive impairment. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 22-7
31. Helmstaedter C, Elger CE. The phantom of progressive dementia in epilepsy. *The Lancet* 1999; 354: 2133-4.
32. Koch HJ, Szcsecy A, Vogel M. Sedation caused by primidone may exacerate dementia. *Epilepsy and Behavior* 2003; 4: 592-3.
33. Helmstaedter c, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: A Longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003, 54: 425-32.
34. MKB-10 - Mednarodna klasifikacija bolezni in sorodnih zdravstvenih problemov za statistične namene, deseta revizija. Ljubljana: Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije, 1995: 318.
35. Diagnostic Criteria from DSM-IV. American Psychiatric association, 1994: 89-91.

EPILEPTIČNO SPREMENJENA OSEBNOST- DA ALI NE

Albin Gačnik

IZVLEČEK

V prispevku so opisane posamezne osebnostne značilnosti bolnikov z epilepsijo, ki so znane že več stoletij. Za skupino vedenjskih motenj, ki so bile natančno opisane, se je uveljavilo ime Geschwindov sindrom. Geschwindov sindrom epileptično spremenjene osebnosti ostaja vprašljiv kot specifična entiteta, enotno mnenje pa je, da se redko pojavlja. Obširnost, hipergrafija in lepljivost, hiposeksualnost in poglobljeno duševno življenje so glavni znaki sindroma, ki ga nedvomno srečujemo pri nekaterih bolnikih s temporalno epilepsijo. Možne so številne razlage sindroma, potrebne bodo natančno usmerjene raziskave, ki bodo potrdile ali ovrgle Geschwindov sindrom kot specifično epileptično psihiatrično motnjo.

ABSTRACT

This article reviews personality traits in patients with epilepsy, known for many centuries. The term Geschwind syndrome has been suggested as a name for group of behavioral disorders, based on carefully clinical signs. The Geschwind syndrome remains questioned and uncertain as a specific entity. It is generally agreed that the syndrome is not common. Circumstantiality, hypergraphia and viscosity, hyposexuality and intensification of cognitive and emotional behavior are major clinical signs of some patients with temporal epilepsy. There are many possible explanations of syndrome and carefully directed studies are needed to confirm or deny that the Geschwind syndrome represents a specific epilepsy/psychiatric disorder.

UVOD

Bolniki z epilepsijo imajo pogosto psihiatrične motnje in večina raziskav je tovrstne motnje potrdila pri približno 50 % bolnikov.

Časovna povezava z epileptičnimi napadi lahko psihiatrične motnje razdeli na preiktalne, iktalne, postiktalne in interiktalne. Iktalni psihiatrični simptomi so sestavni del epileptičnega napada ali pa predstavljajo napad. Preiktalni simptomi se pojavljajo neposredno pred napadom, po končanem napadu pa so pogoste postiktalne psihiatrične motnje. Preiktalne in postiktalne motnje z eno besedo imenujemo periiktalne motnje. Interiktalne psihiatrične motnje so prisotne v času med epileptičnimi napadi (1).

Najpogostejši interiktalni psihiatrični simptomi in znaki so motnje razpoloženja, anksioznost in psihoze. Naštete motnje so pretežno epizodne, pojavljajo se kot interiktalna zelo pleomorfna prehodna stanja. V interiktalnem obdobju lahko imajo bolniki z epilepsijo dokaj značilne, trajne in stabilne osebnostne poteze, značilnosti, ki so bile natančneje opisane predvsem v 19. in 20. stoletju. Vendar pa večina literature ni uspela natančno razlikovati psihiatričnih od osebnostnih motenj (2). DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) je osebnostne motnje opredelila kot trajni vzorec notranjih izkušenj in vedenja, ki opazno odstopa od pričakovanega vzorca v določenem okolju (3).

V 20. stoletju se je razvil pojem epileptično spremenjene osebnosti, ki še danes ni potrjen ali ovržen in še vedno povzroča neenotnost v strokovni javnosti. Interiktalne vedenjske spremembe ostajajo sporne, težko jih je definirati, ker nanje vplivajo številni dejavniki: vrsta epilepsije, sočasne možganske poškodbe, protiepileptična zdravila (PEZ) in psihosocialni problemi (4).

GESCHWIND-OV SINDROM

Izrazito negativna konotacija epilepsije skozi zgodovino je v drugi polovici 20. stoletja sprožila rehabilitacijo teh bolnikov, kar pa je hkrati pomenilo tudi zanikanje osebnostnih motenj pri epilepsiji. Tovrstne raziskave so bile nezaželene (5), vendar so najprej psihiatri (Kraepelin, Freud, Szondi) in kasneje nevrologi (Gastaut, Geschwind, Bear, Fedio) opažali in opisali določene vedenjske spremembe, predvsem pri bolnikih s temporalno epilepsijo (TE) (6).

Predvsem je Norman Geschwind v 60. letih 20. stoletja bistveno vplival na nadaljnje raziskave z opisom osebnostnih motenj pri bolnikih z epilepsijo. Opisal je štiri osebnostne značilnosti, ki predstavljajo motnjo osebnosti: hiperreligioznost, hipergrafija, hiposeksualnost in iritabilnost. Naštete značilnosti so kasneje doživele popravke, vendar je osnovna kombinacija osebnostnih motenj ostala enaka in jo še danes imenujemo Geschwindov sindrom.

Geschwindov učenec David Bear je po pregledu literature zbral 18 znakov, ki odražajo vedenjske probleme bolnikov z epilepsijo in skupaj s P. Fedia oblikoval vprašalnik za iskanje teh znakov pri bolnikih (tabela 1).

Tabela 1: Interiktalne vedenjske značilnosti (D.Bear in P.Fedia).

I. Čustvenost	III. Religioznost
Maničnost	Filozofski interes
Depresija	Usodnost
Pomanjkanje humorja	Odvisnost, pasivnost
	Paranoidnost
II. Motnje spolnosti	Moralizem
Jeza, sovraštvo	Občutek krivde
Agresivnost	Obsesivnost
	Obširnost
	Lepljivost
	Hipergrafija

Rezultati Bear-Fediove študije z vprašalnikom (Bear-Fedia inventory; BFI) so pokazali pogostejše vedenjske motnje pri bolnikih s TE kot pri zdravi populaciji. Rezultati so tudi pokazali razliko v odgovorih glede na stran epileptičnega žarišča v desnem ali levem temporalnem režnju. Študija je prinesla nov test in rezultate, ki so podpirali poseben sindrom, hkrati pa je vzbudila veliko nasprotovanja.

Sočasno je psihiater D. Blumer skozi lastna opažanja podal značilnosti epileptične osebnosti, ki delno korelirajo z opisi Geschwinda in Beara.

Nevrolog F. Benson je bil trdno prepričan o obstoju sindroma in je predlagal tri glavne osebnostne nenormalnosti:

1. obširnost, drobnjakarstvo, dolgoveznost, kar vključuje tudi hipergrafijo;
2. motnje spolnosti, predvsem kot hiposeksualnost;
3. poglobljena duševnost in emocionalnost.

V klinični sliki je najbolj očiten znak pretiravanje, kar se odraža kot obširno, nadrobno in dolgovezno izražanje. Izrazito potrebo po izražanju imenujemo lepljivost. Tesno povezana s pretiranim govorjenjem in lepljivostjo je hipergrafija, ki najverjetneje predstavlja podrobno izražanje v pisni obliki. Značilni so obširni dnevniki, pisma bralcev, pa tudi eseji in romani. Najboljši primer hipergrafije iz zgodovine je Dostojevski. Obširnost, izražena s pretiravanjem v izražanju, hipergrafijo in lepljivostjo je lahko izrazito nadležna lastnost, ki bi morala zdravnika opozoriti na možnost osebnotne motnje, povezane z epilepsijo.

Drugi glavni klinični znak je motnja spolnosti, ki se v večini primerov odraža s kronično globalno hiposeksualnostjo in predstavlja izgubo libida. Redkejša je hiperseksualnost, ki se običajno pojavi po uvedbi PEZ ali po kirurškem zdravljenju TE. Dodatne raziskave so pokazale, da je hiposeksualnost mnogo redkejša pri generaliziranih tonično kloničnih napadih (GTKN).

Poglobljena duševnost in čustvovanje se kot tretji glavni klinični znak odražata s hiperreligioznostjo in pretiranimi čustvi. Bolniki so izrazito pod vplivom religije, filozofije, resnice, lepote, patriotizma in drugih etičnih pojmov. Sprememba religije je pogosta in se lahko ponavlja. Čustva so pretirana, možna je izrazita jeza, žalost, maščevalnost, pa tudi kesanje. Opisane značilnosti se povezujejo predvsem s TE oziroma z epileptičnim žariščem v temporalnem režnju.

ARGUMENTI PROTI G. SINDROMU

Številne dodatne raziskave (7,8,9,10) niso uspele dokazati statistično pomembnih razlik osebnostnih motenj pri bolnikih z epilepsijo v primerjavi z drugimi kroničnimi obolenji, ki bi podprle zanesljivost Geschwindovega sindroma kot samostojne entitete. Tudi formalne psihološke študije s kliničnimi testi MMPI (Minnesota mulltifazni osebnostni test), WMS (Wechslerjev spominski test), WAIS (Wechslerjev inteligenčni test za odrasle) niso uspele prikazati specifične osebnostne motnje pri bolnikih s TE, čeprav so testi pokazali pogostejše psihiatrične motnje pri bolnikih z epilepsijo kot v splošni populaciji (11).

Osebnostne motnje so opisane tudi pri drugih vrstah epilepsije.

Generalizirana mioklonična in absenčna juvenilna epilepsija ter epilepsija frontalnega režnja so povezane z določenimi osebnostnimi motnjami, ki

se razlikujejo od Geschwindovega sindroma, vendar je bilo premalo raziskav, ki bi to potrdile. Spornost Geschwindovega sindroma pa ne sme prikriti pogoste psihopatologije med bolniki z epilepsijo (12).

Tudi ponovitev raziskav z modificiranim BFI ni potrdila razlik med TE, generaliziranimi epilepsijami in drugimi nevrološkimi ali psihiatričnimi vedenjskimi motnjami, ki bi sicer podpirale Geschwindov sindrom pri TE. Nobena raziskava do sedaj ni potrdila ali ovrgla kliničnih opažanj, da pri nekaterih bolnikih z epilepsijo obstaja enoten vedenjski vzorec ali sindrom epileptično spremenjene osebnosti v interiktalnem obdobju (6).

ARGUMENTI ZA G. SINDROM

Geschwindov sindrom ostaja negotov, splošno priznano pa je, da ni pogost med bolniki z epilepsijo. Posamezne vedenjske poteze lahko vidimo tudi pri neepileptičnih vedenjskih motnjah, vendar kombinacija določenih znakov podpira obstoj sindroma.

Podpira ga tudi primerjava s Klúver-Bucy-jevim sindromom. Slednji je posledica obojestranske poškodbe temporalnega režnja in se odraža s hiperseksualnostjo, spremenljivostjo, otopelostjo in kognitivnim upadom, kar so zrcalno nasprotni znaki Geschwindovega sindroma. Zato so Gastaut, Bear in Geschwind postavili hipotezo o senzori-limbičnem hiperkonekcijskem sindromu pri TE v nasprotju s hipokonekcijo pri Klúver-Bucy-jevem sindromu. Še več, fenomen netenja v temporo-limbičnem področju naj bi spremenil vedenje in osebnost, kar pa predstavlja povsem teoretično razlago.

Druge možne razlage epileptično spremenjene osebnosti upoštevajo še več drugih dejavnikov:

1. Okolje in osebni psihološki dejavniki.
2. Starost ob začetku napadov, trajanje epilepsije.
3. Antiepileptično zdravljenje (vrsta in število zdravil, trajanje zdravljenja).
4. Socialnoekonomski položaj bolnikov (v zasebnih ambulantah bolnikov z vedenjskimi motnjami ni).
5. Dedno-razvojne nenormalnosti.
6. Anatomske osnove.
7. Neodvisna psihiatrična motnja, ki pri bolnikih z epilepsijo povzroči osebnostno motnjo.

Tudi za vse naštete dejavnike so potrebne dodatne raziskave, ki bi potrdile njihov vpliv na motnjo osebnosti.

KLASIFIKACIJA

Epilepsija je nevrološka motnja in psihiatrične motnje pri epilepsiji niso posebej opredeljene v Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB 10). Različne psihiatrične motnje pri epilepsiji lahko opredelimo znotraj vseh skupin psihiatričnih in vedenjskih motenj od F0 do F9.

Osebnostne motnje lahko razvrstimo v skupino F6: motnje osebnosti in vedenja, in sicer v podskupino F60, ki vključuje specifične osebnostne motnje. Najustreznejša rubrika za epileptično spremenjeno osebnost je F60.8: druge specifične osebnostne motnje (13).

ZDRAVLJENJE

Vedenje bolnikov z izrazitimi znaki Geschwindovega sindroma je lahko socialno nesprejemljivo, zato je pogosto potrebno zdravljenje osebnostnih motenj.

PEZ večinoma zadostujejo za blažitev vedenjskih motenj. Potrebna pa je previdnost in natančen razmislek pri spreminjanju protiepileptičnih zdravil, tudi v smislu izboljšanja ali poslabšanja vedenjskih motenj.

Psihotropna zdravila so potrebna pri premagovanju epizodnih psihiatričnih motenj, pri trajnih osebnostnih motnjah imajo zelo malo učinka, uporabljamo antidepresive, anksiolitike, zelo redko nevroleptike. Lepljivost in obširnost sta na zdravila najbolj rezistentni lastnosti. Prav tako je učinek vedenjske in psihoterapije brez uspeha. Bolniki z Geschwindovim sindromom nočejo ali ne morejo sprejeti kritike ali nasveta glede svojega vedenja (5).

ZAKLJUČEK

Številne epidemiološke študije so odkrile pri bolnikih z epilepsijo bistveno več psihiatričnih motenj kot v splošni populaciji. Nekateri opisi v literaturi podpirajo tudi specifično epileptično osebnostno motnjo. Obširnost, hipergrafija in lepljivost, motnja spolnosti in poglobljeno duševno

življenje so lastnosti pri nekaterih bolnikih z epilepsijo, ki jih imenujemo Geschwindov sindrom. Sindrom še vedno ni dokazan, pa tudi ne ovržen. Najustreznejša šifra v Mednarodni klasifikaciji bolezni bi bila F60.8. Zdravljenje s PEZ, antidepresivi, psihotropnimi zdravili in psihoterapijo je samo delno učinkovita.

Epileptično spremenjena osebnost DA – glede na opisane osebnostne motnje, ki se vedno znova pojavljajo v enaki kombinaciji pri manjšem številu bolnikov z epilepsijo.

Epileptično spremenjena osebnost NE – glede na številne možne dejavnike, ki lahko vplivajo na nastanek stereotipnih osebnostnih sprememb pri nekaterih bolnikih z epilepsijo.

Literatura

1. Marsh L, Rao V. Psychiatric complications in patients with epilepsy: a review. *Epilepsy Research* 2002; 49: 11-33.
2. Swinkels W.A.M, Duijsens I.J, Spinhoven Ph. Personality disorder traits in patients with epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 587-94.
3. American Psychiatric Association, Committee on Nomenclature and Statistics. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, revised 4th edn. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994.
4. Torta R, Keller R. Behavioral, Psychotic, and Anxiety Disorders in Epilepsy: Etiology, Clinical Features, and Therapeutic Implications. *Epilepsia* 1999; 40: suppl 10: S2-S20.
5. Benson DF. The Geschwind Syndrome. In: Smith D, Treiman D, and Trimble M. *Advances in Neurology*, Vol. 55. New York: Raven Press, 1991: 411-21.
6. Blumer D. Evidence supporting the temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology* 1999; 53: suppl 2: S9-S12.
7. Mignone RJ, Donnelly EF, Sadowsky P. Psychomotor and non-psychomotor epileptics. *Epilepsia* 1970; 11: 345-59.
8. Hermann BP, Schwartz MS, Whitman S, Karnes WE. Psychopathology in epilepsy: relationship of seizure type to age at onset. *Epilepsia* 1980; 21: 15-23.
9. Mungas D. Interictal behavior abnormality in temporal lobe epilepsy. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:108-11.
10. Dikmen S, Hermann BP, Rainwater G, Wilensky AJ. Validity of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) to psychopathology in patients with epilepsy. *J Nerv Ment Dis* 1983; 171: 114-22.
11. Rodin E, Schmaltz S. The Bear-Fedio personality inventory and temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1984; 34: 591-6.
12. Devinsky O, Najjar S. Evidence against the existence of a temporal lobe epilepsy personality syndrome. *Neurology* 1999; 53: suppl 2: S13-S25.
13. Onuma T. Classification of Psychiatric Symptoms in Patients with Epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: suppl 9: 43-8.

VEDENJE ODRASLIH OSEB Z EPILEPSIJO *BEHAVIOUR OF ADULT PERSONS WITH EPILEPSY*

Dušan Butinar

IZVLEČEK

Izhodišča. Raziskave iščejo povezave med epilepsijo in psihopatologijo, medtem ko je povezanost epilepsije z motnjami vedenja še vedno v veliki meri neraziskana. Klinikom predstavlja vedenje osebe z epilepsijo izziv, vendar kljub temu vemo malo o povezanosti epilepsije z vedenjem. Posebej pogosto se javljajo motnje razpoloženja, motnje osebnosti in anksiozna stanja.

Rezultati. Avtor navaja izkušnje pri zdravljenju oseb z epilepsijami, odpornimi na zdravljenje z zdravili, zlasti na področju motenj razpoloženja, motenj osebnosti in anksioznih stanj. Omenja pa tudi vpliv slikovnih metod na spoznanja s področja psihopatologije in njihovo povezavo z epilepsijo.

Zaključki. Iz prikazanega lahko zaključimo, da v klinični praksi z izjemo popolne kontrole napadov in motenj postiktičnega vedenja, zdravljenje epilepsije same ne bo uspešno, če ne bomo zdravili tudi psiholoških motenj in motenj vedenja. V nasprotju s strahovi, ki jih ima veliko klinikov, je večina zdravil za zdravljenje motenj razpoloženja varna pri bolnikih z epilepsijo.

Ključne besede: osebe z epilepsijo, motnje vedenja

ABSTRACT

Aim. The research is looking for the correlation between the psychopathology and epilepsy whereas the association between the epilepsy and behaviour remains unknown.

To the clinicians the behaviour disorder is a challenge while they are working with somebody who has epilepsy. However there is little known

about the correlation of the behaviour and epilepsy. The most frequent are disturbances of mood, disturbances of personality and anxiety.

Results. *The author is presenting his experience with treatment of persons with medically refractory epilepsy, especially in the field of disturbances of mood, disturbances of personality and anxiety. He is describing also the influence of the imaging studies on knowledge in the field of psychopathology and their correlation to epilepsy.*

Conclusions. *We can conclude that in the clinical practice with the exception of seizure freedom and the disturbances of postictal behaviour, the treatment of epilepsy will not be successful if we will not treat associated psychological and behaviour disturbances. Contrary to the fear of many clinicians, most antidepressant drugs are safe in patients with epilepsy.*

Keywords: *persons with epilepsy, behaviour*

KOGNITIVNE MOTNJE PRI OSEBAH Z EPILEPSIJO

Alenka Sever, Boštjan Zupan, Sanja Šešok

UVOD

Epilepsija je eno najpogostejših nevroloških obolenj, saj prizadene skoraj 1 % populacije (1). Ker bolezen poleg nevroloških sprememb povzroča tudi kognitivne in čustvene spremembe, velja za dober model sistematičnega proučevanja funkcije človekovih možganov na različnih ravneh. Najobsežnejša nevropsihološka pozornost je v zadnjih letih usmerjena v proučevanje nevropsiholoških deficitov pri bolnikih s temporalno in frontalno epilepsijo.

KOGNITIVNI DEFICITI, POVEZANI Z EPILEPSIJO

Področje kognitivnih deficitov je zaradi njihove pogostnosti in življenjskih oviranosti, ki jih povzročajo, predmet številnih kliničnih študij (2). Raziskovanje epilepsij je danes osredotočeno na ugotavljanje, ali se nihanja in spremembe v kognitivnem funkcioniranju pri ponavljajočih se epileptičnih napadih povezujejo s spremembami v strukturi in funkciji možganov, ki jih kažejo slikovne metode (MR, PET). Avtorji tudi poudarjajo, da različni tipi epilepsij povzročajo različne kognitivne posledice. Zadnje raziskave s tega področja kažejo tudi, da dolgotrajni napadi poškodujejo možgane, hkrati pa izolirani, kratki napadi povzročajo negativne spremembe možganske funkcije, in tako obstaja večja možnost izgube specifičnih možganskih celic.

Iz ugotovitev raziskav lahko povzamemo tudi (2), da na splošno epilepsija ob ugodnem poteku na povzroča motečih kognitivnih motenj, kot je npr. znižano globalno intelektualno funkcioniranje. Odgovor na vprašanje, kaj povzroča spominske motnje pri epilepsiji, ni preprost, saj obstaja mnogo dejavnikov, ki v kombinaciji pomenijo vzrok tem težavam. Hermann in Whitman (2) sta vedenjske fenomene, ki so

povezani z epilepsijo, pojasnila s pomočjo hipotetično zastavljene sheme, ki vključuje tri temeljne dejavnike:

1. nevrobiološki vplivi, ki vključujejo neposreden vpliv abnormalne možganske funkcije in napade;
2. učinki zdravljenja, vključno z vplivom antiepileptičnih zdravil na mišljenje in vedenje;
3. učinek psihosocialnih dejavnikov, ki vključujejo tudi posameznikovo razpoloženje in samopodobo, kar prispeva k njihovemu zaznavanju kakovosti življenja.

Avtorja poudarjata, da je potrebno pri ugotavljanju, kaj povzroča kognitivne motnje, upoštevati vse tri dejavnike.

DEJAVNIKI, KI VPLIVAJO NA DUŠEVNE SPREMNENOSTI PRI BOLNIKI Z EPILEPSIJO

1. Poškodba možganov, ki povzroča epilepsijo, hkrati pa je vzrok kognitivnim in vedenjskim spremembam, kot npr.: tumorji v čelnem režnju, Alzheimerjeva bolezen, difuzne okvare možganov itd.
2. Duševne spremembe, ki so neposredno povezane z epileptičnimi napadi: pred epileptičnim napadom (aura) so bolniki lahko anksiozni, napeti, vzdražljivi ipd. Med samim napadom so lahko prisotne psihosenzorične, kognitivne in psihomotorične motnje. postiktalne spremembe z motnjo zavesti, zmedenostjo, postiktalna psihoza ter prehodne funkcionalne izgube.
3. Duševne motnje, ki niso povezane s samimi napadi, pač pa jih opazujemo pri osebah z epilepsijo, kot npr. bolniki z zariščem v temporalnem lobusom, ki vključujejo motnje osebnosti in vedenja, čustvene spremembe, kot npr. depresija (3).
4. Dodatno sodoločajo duševne spremembe. Najpogostejši neželeni učinki antiepileptične terapije se kažejo v prizadetih komponentah pozornostnega sistema, vigilonosti in psihomotoričnem temperamentu; te pa lahko posledično povzročajo težave v drugih, sicer ohranjenih kognitivnih sistemih. Učinki antiepileptične terapije so večji v začetku uvajanja, višanju odmerka in večtirn timerapiji (4).

SPOMINSKE MOTNJE

Prizadetost spomina je najpogosteje povezana s temporalno epilepsijo (TE); levostranska TE je povezana s prizadetostjo komponent verbalnega spominskega sistema, medtem ko pri bolnikih z žariščem v desni temporalni regiji ugotavljamo prizadetost komponent vizuospatialnega spomina (6,7,14). V obeh primerih ugotavljamo tudi prizadetost učenja, ki je pri unilateralnih poškodbah specifična glede na senzorno modaliteto (5). Ne glede na žarišče v temporalni regiji, pa pri bolnikih s temporalno epilepsijo ugotavljamo tudi »frontalno« pogojene motnje spomina, ki se kažejo predvsem v delovnem spominu, v priklicu informacij iz semantičnega in proceduralnega spomina zaradi prizadete mnestične strategije, kot tudi v prospektivnem spominu (»forget to remember«), kar se najpogosteje kaže v nerednem jemanju zdravil. Hkrati pa nam to pojasnjuje tudi dejstvo, da so osebe na psihometričnih testih mnestičnega sistema najpogosteje v mejah normale.

Nevronske mreže, ki so podlaga spominskemu kodiranju, shranjevanju in priklicu informacij, so kompleksne in dobro integrirane. Raztezajo se v mnoga področja možganov in le v zadnjem času so prepoznana kot pomembna za spominske funkcije. Za kodiranje in priklic novo naučenih informacij sta posebej pomembna hipokampus in sosednji parahipokampalni girus. Že Jasper (4) je pravilno ugotavljal, da je amnezija, ki je pogosta značilnost iktalnih avtomatizmov temporalnega režnja, najbolj verjetno posledica funkcionalne ali paralitične blokade normalnih funkcij hipokampusa in z njim povezanih nevronskega sistema, ki se zdijo ključni za mehanizme, ki beležijo takojšnje izkušnje. To odkritje je ključnega pomena za pripravo diagnostične obravnave bolnika, ki je predviden za kirurško zdravljenje epilepsije, kajti v mnogih primerih tako hipokampus kot tudi sosedni neokorteks ne prispevata enakovredno na celotno integracijo kompleksne nevronske mreže za spomin. Mnoge osebe z epilepsijo imajo unilateralno distribucijo spominskih funkcij, ki je posledica zgodnje lateralizirane možganske poškodbe. Pri osebah s temporalno epilepsijo so znani deficiti besednega spomina v vseh fazah spominskega procesiranja informacij (kodiranje, shranjevanje, priklic).

Raziskave ocenjevanja vidnega spomina pri bolnikih z epilepsijo so pokazale, da imajo bolniki z desno temporalno epilepsijo slabše dosežke

od tistih z levo temporalno epilepsijo pri nalogah priklica risanja kompleksnih slik, ravno tako težje prikličejo iz spomina zelo enostavne slike v primerjavi s tistimi bolniki, ki imajo epileptogeni fokus desno frontalno. Osebe z desno temporalno epilepsijo imajo včasih težave na nalogah takojšnjega priklica za obraze, kar tudi nakazuje vlogo desno inferotemporalnega korteksa pri višjem redu vidnega procesiranja.

Spominski defцитi temporalne epilepsije se kažejo tudi na bolj subtilne načine. Raziskave (7) kažejo, da napadi v levem temporalnem režnju poškodujejo sposobnost odkrivanja nadrednih pojmov, ki se skrivajo v določenih vrstah informacij, kot je na primer združevanje besed po kategorijah (npr. oblačila za krilo, plašč, hlače), kar olajša proces zapornitve in kasneje priklica teh besed, že združenih v pojmovne kategorije. Raziskava je odkrila tudi, da imajo bolniki z epilepsijo levega temporalnega režnja težave združevati besede v pojmovne kategorije tudi potem, ko so te besede že večkrat slišali. Tudi potem, ko so bile bolniku predstavljene kategorije in je besede sam še enkrat lahko združeval v kategorije, se njegov dosežek na testu ni izboljšal, medtem ko se je pri osebah z epilepsijo desnega temporalnega režnja rezultat izboljšal.

Barr (7) navaja deset najpogostejših pritožb bolnikov z epilepsijo, ki so vezane na spominske motnje, ki jih je zbiral na podlagi večletnega kvalitativnega beleženja. Nekatere teh pritožb se nanašajo na spominski sistem, medtem ko nekatere vključujejo tudi težave s pozornostjo in koncentracijo. Bolniki navajajo predvsem naslednje težave:

- kratkoročnega spomina; bolnik si ne zapomni stvari, ki so se zgodile včeraj, dolgoročni spomin pa deluje dobro;
- pozabljanje sestankov, kje in kdaj mora biti;
- nezmožnost sledenja pogovoru;
- nezmožnost priklicati besedo, ki jo ima na »koncu jezika«;
- pozabljanja, po kaj pride v določen prostor, kraj;
- pozabljanje imena dolgoletnih prijateljev;
- pozabljanje pri branju;
- pozabljanje števil (telefonskih in na splošno);
- želijo povedati določeno besedo, pa povedo kaj drugega, ali pa vedo, na katero črko se prične beseda, pa kljub temu ne vedo povedati ...

IZVRŠITVENE SPOSOBNOSTI

Oškodovanost kompleksnih komponent pozornosti in koncentracije je včasih težko ločiti od ostalih kognitivnih motenj, pogosto pa se z drugimi tesno prepletajo. Povzetki raziskav (6) pri osebah z epilepsijo nakazujejo predvsem motnje v ohranjanju vzdrževane pozornosti, fokusa pozornosti, razpršeni pozornostni kontroli, pogoste so perseverativne napake in nesposobnost inhibicije nepravlega odgovora. Pri osebah z epilepsijo, ki imajo generalizirane napade, so pogostejše motnje pozornosti in koncentracije kot tiste osebe, ki imajo fokalne epileptične napade (7). V primeru pozornostnih motenj pri osebah s fokalno epilepsijo najpogosteje ugotavljajo, da gre za fokus napadov v frontalnem režnju. Seveda pa so vse omenjene kognitivne lahko povezane tudi z antiepileptično medikamentozno terapijo, zato moramo biti pri diagnostičnih zaključkih še posebej previdni.

Raziskava (15) kaže, da je oškodovanost motoričnega programiranja in koordinacije, skupaj z oškodovano inhibicijo odgovorov pri bolj kompleksnih nalogah značilnost večine oseb s frontalno epilepsijo. Mnogo kognitivnih deficitov, tako v pozornosti, kot tudi besedni fluentnosti je značilnih tudi za osebe s temporalno epilepsijo, predvsem zaradi močnih funkcionalnih povezav med frontalnimi in temporalnimi ter temporomezialnimi strukturami.

Pojem izvršitvene sposobnosti ali funkcije opisuje set kompleksnega vedenja, ki je potreben, da oseba doseže cilj in se prilagaja spreminjanjočim zahtevam okolja. Te funkcije imajo supervizorski (»izvršitveni«) odnos do ostalih kognitivnih funkcij, vključno s percepcijo, pozornostjo in spominom (11). Izvršitvene funkcije vključujejo sposobnosti, ki so potrebne za organizacijo ostalih kognitivnih procesov, za izvršitev določene aktivnosti nasploh in izvajanje spremembe aktivnosti, ko je to potrebno. Vključujejo tudi našo sposobnost uvida v lastno vedenje in zavedanje njegove učinkovitosti. Predstavljajo pravzaprav najvišjo stopnjo človeške mentalne aktivnosti, vključno s samozavedanjem in sposobnostjo presojanja in svobodne volje. Najbolj pogosto lahko v okviru oškodovanosti izvršitvenega sistema govorimo o težavah z iniciativnostjo (nesposobnost začetenja aktivnosti), vzdrževano pozornostjo, načrtovanjem in organizacijo, miselnim

preskokom in nestabilnostjo kognitivnega seta, pojmotvornostjo ter pomanjkljivim samozavedanjem.

Mnogo oseb z epilepsijo ima tudi oškodovanosti na področju izvršitvenih funkcij (11). Vpliv možganske poškodbe na specifične kognitivne aktivnosti lahko povzroči vedenje, ki nakazuje težave z izvršitvenimi funkcijami. Na primer, posamezniki s tovrstnimi motnjami lahko delujejo bolj apatični ali pa bolj impulzivni od drugih. V mnogih primerih jih opisujejo, kot da ne razumejo bistva pogovorov in drugih socialnih aktivnosti. Kot pri ostalih kognitivnih funkcijah, je tudi stopnja oškodovanosti izvršitvenih sposobnosti pri osebi z epilepsijo odvisna od mnogih dejavnikov - tako od resnosti izražene možganske poškodbe, kako dobro so napadi kontrolirani in od vrste ali odmerka antiepileptičnih zdravil.

GOVOR

Na področju govornih funkcij ugotavljamo pri bolnikih z levo temporalno epilepsijo prisotnost disnomije (težave v poimenovanju objektov, tudi ljudi). Ravno tako osebe s fokusom levo temporalno ali frontotemporalno kažejo deficite v fluentnosti govorne produkcije, pa tudi prehodno afazijo kot posledico iktalnih dogodkov s fokalnim začetkom v perisilvični regiji (13).

Težave v poimenovanju pri osebah s kompleksnimi parcialnimi napadi pogosto vključujejo nesposobnost hitro poiskati ustrezno besedo, kar je posledica motenega delovanja govornih področij v možganih. Barr (13) povzema, da avtorji mnogih nevropsiholoških raziskav iščejo nevrobiološke mehanizme težav v poimenovanju. Raziskave oseb z levo temporalno epilepsijo in kompleksnimi parcialnimi napadi so potrdile dve teoriji. Po prvi naj bi bile motnje poimenovanja posledica priklica besede, po drugi pa naj bi bile te motnje povzročene z napačnim procesom shranjevanja in reprezentacije besednega znanja (semantična reprezentacija). Pogosto temporalna epilepsija prizadene strukture okoli hipokampusa in njegovih povezav, kar povzroča temeljne motnje priklica besed. Težave, ki jih imajo bolniki, se najpogosteje kažejo tako, da ne morejo priklicati prave besede, običajno pa vedo povedati, na katero črko se beseda prične, ali pa s katero besedo se rima, včasih jo lahko

celo nadomestijo s podobno besedo ali opisom. Dogaja se tudi, da uporabijo napačno besedo. Tovrstna napaka v priklicu besed se imenuje parafazija, pogosti pa sta naslednji dve obliki:

- semantična parafazija, pri kateri je pomen napačne besede povezan s pomenom prave;
- fonemska parafazija, pri kateri je napačna beseda s pravo povezana »zvočno«.

SPLOŠNO INTELEKTUALNO FUNKCIONIRANJE

Raziskave kažejo (6), da osebe z epilepsijo, pri katerih se napadi pričnejo že v zgodnjem življenjskem obdobju in gre hkrati tudi za daljše trajanje bolezni ter večjo pogostnost napadov, kažejo pomembno večje kognitivne disfunkcije v primerjavi s tistimi bolniki, pri katerih se je bolezen pojavila kasneje, traja krajši čas in je pogostnost napadov redkejša.

OSEBNOST

V literaturi še vedno zasledimo poskuse ugotavljanja obstoja »epileptične osebnosti«, vendar jo avtorji niso uspeli dokazati, saj gre predvsem za posledice disfunkcionalnih temporalnih in frontalnih sistemov (3). Bolniki s temporalno epilepsijo so bili opisani kot sumnjčave osebnosti, preokupirane z religijo in fiziozofijo ob konkretnem načinu mišljenja. Pri osebah z epilepsijo je večja incidenca psihiatričnih motenj kot pri osebah z drugimi kroničnimi boleznimi (6). Osebe z epilepsijo pogosto poročajo o depresiji, anksioznosti, zato lahko tudi razpoloženska motnja vpliva na kognitivno funkcioniranje.

NEVROPSIHOLOŠKA OBRAVNAVA

Nevropsihološka diagnostična obravnava oseb z epilepsijo predstavlja obsežno analizo kognitivnega, izvršitvenega sistema in osebnosti; struktura in kompleksnost pregleda je odvisna od diagnostičnega problema, v vsakem primeru pa mora dosegati ustrezno ekološko validnost.

Pri osebah z epilepsijo je nevropsihološki pregled inidiciran v naslednjih primerih:

- V procesu ugotavljanja bolezni in epileptogene lezije, kadar je ni mogoče določiti s standardnimi (strukturnimi) nevroradiološkimi metodami. Temeljnega pomena je pri osebah s frontalnim, frontotemporalnim in temporalnim fokusom, prav zaradi spremljajoče obsežne nevropsihološke oškodovanosti, ki sekundarno povzroča življenjsko oviranost, ki posega v psihosocialno integracijo osebe (6).
- Spremljanja dinamike bolezni, zlasti ob nepredvidenem poslabšanju bolezni.
- Spremljanju učinkov medikamentoznega zdravljenja.
- Ugotavljanju preostale delazmožnosti, oz planiranju različnih ukrepov (18).
- V fazi pripravljanja na nevrokirurško zdravljenje, nevropsihološke predikcije zdravljenja in spremljanja po-operativnega poteka stanja mentalnih sistemov (19).
- Nenazadnje se je nevropsihološka obravnava izkazala za koristno predvsem pri osebah, kjer je levo temporalna epilepsija prisotna že iz otroštva. Pri teh bolnikih so namreč našli relativno neobičajne lastnosti kortikalne organizacije, ki ni značilna za večino splošne populacije. Te lastnosti odražajo ali intra- ali interhemisferno kortikalno reorganizacijo (6). V primeru intrahemisferne reorganizacije se govorna reprezentacija odraža pogosto preko običajnih perisilvičnih področij leve hemisfere, v primeru interhemisferne reorganizacije pa je za govor najpogosteje dominantna desna hemisfera.

ZAKLJUČEK

Pri osebah z epilepsijo so kognitivne motnje pogosto prisotne. Odvisne so od mnogih dejavnikov, tako bioloških, kot tudi psihosocialnih ter začetka, poteka in načina zdravljenja bolezni.

Literatura

1. Elger, C.E.: Epilepsy: Disease and pathophysiology of Focal Epilepsies, Brain Pathol, 2002; 12:193-98.
2. Motamedi G, Kimford M. Epilepsy and cognition. Epilepsy & Behavior 2003; 4: 25-38.
3. Sander, J.W., Hart, Y.M.: Epilepsy, Merit, London, 1997.
4. Meador, K.J.: Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy, Neurology, 2002 Apr 23;58 (8 Suppl 5): 21-26.
5. Devinsky, O.: Diagnosis and treatment of temporal lobe epilepsy, Rev. Neurol Dis. 2004;1(1): 2-9.
6. Hermann BP, Whitman S. Behavioral and personality correlates of epilepsy: a review, methodological critique, and conceptual model. Psychological Bulletin 1984 May; 95(3): 451-97.
7. Snyder PJ. Epilepsy. In: Snyder PJ, Nussbaum PD eds. Clinical neuropsychology. 3rd ed. Washington: American Psychological Association, 2000: 304-25.
8. Selby MJ. Overview of neurology. In: Groth-Marnat G ed. Neuropsychological assessment in clinical practice. 1st ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2000: 48-93.
9. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 2003; 54: 425-32.
10. Connor M. Epilepsy: nature, management and memory, 1994. NAS Surrey Branch. Sneto 5.12.2002 s <http://www.mugsy.org/connor23.htm>
11. Barr W. Causes of memory problem. Epilepsy.com 2004. Sneto 12.4. 2004 s <http://www.epilepsy.com>
12. Sbordone RJ. The executive functions of the brain. In: Groth-Marnat G ed. Neuropsychological assessment in clinical practice. 1st ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2000: 437-56.
13. Barr W. Diagnosing problems with executive functions. Epilepsy.com 2004. Sneto 12.4. 2004 s <http://www.epilepsy.com>
14. Barr W. Diagnosing language problems. Epilepsy.com 2004. Sneto 12.4. 2004 s <http://www.epilepsy.com>
15. Elger CE. Epilepsy: Disease and model to study human brain function. Brain Pathol 2002; 12: 193-98.
16. Baker C. Storm in the brain. Sneto 12.04.2004 s http://www.memorylossonline.com/pastissues/winter2001/storminthebrain_printable.htm
17. Helmstaedter C, Kemper B, Elger CE. Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. Neuropsychologia 1996; 34: 399-406.
18. (http://www.epilepsy.com/epilepsy/thinking_cognitiverehabilitation.html)
19. Baxendale, S.: Neuropsychology – testing the brain http://www.eepilepsy.org.uk/pages/articles/show_article_fm?id=46)

OTROK IN MLADOSTNIK Z EPILEPSIJO IN PSIHIATRIČNO / PSIHOSOCIALNO MOTNJO MED NEVROLOGIJO, PSIHOLOGIJO IN PSIHIATRIJO – KAM PRI 19 LETIH?

*Uvodne misli pred delavnico Evropske Akademije za epilepsijo,
Maribor 2004*

Igor M. Ravnik, Vali Tretnjak, Ljubica Vrba, Vera Slodnjak, Majda
Gorišek, Lidija Magajna, Tereza Žerdin

UVOD

Avtor opisuje stanje na področju obravnave psiho-socialnih / psihiatričnih motenj pri otrocih in mladostnikih z epilepsijo v Sloveniji z namenom vzpodbuditi razpravo o pomembnosti celostnega obravnavanja oseb z epilepsijo nasploh. Opozarja na potrebo po usklajenih strokovnih rešitvah med nevrologijo, psihologijo, psihiatrijo in socialnimi službami. Opozarja na paradokсно nezadostno upoštevanje potreb na področju mentalnega zdravja za skupino kroničnih bolnikov, ki so v tem smislu posebej ogroženi, k čemur prispeva nezadovoljivo sodelovanje некоč povezanih strok (nevrologije in psihiatrije) in neustrezno vrednotenje strokovnega dela na tem področju. Podaja kratek pregled opravljenega dela strokovnih služb in nevladne organizacije. V kritičnem življenjskem obdobju za mladega človeka z epilepsijo, ki pri 19. letu zapuščā »pediatrično varno« strokovno obravnavo in se ob lastnem prehodu k odraslosti predaja v vodenje služb za odrasle, pa so le-te za njegove nemedicinske težave – kadar ne gre za klasične psihiatrične bolezni ali napotitev v nevrokirurško zdravljenje – domnevno organizirane še slabše kot za mladino.

Delavnica naj prispeva k spoznavanju pogledov predstavnikov različnih strok in k razmisleku o boljše organiziranemu in usklajenemu delovanju še posebej ob predaji bolnikov pri 19. letu.

SLUŽBE ZA OTROKE / MLADOSTNIKE Z EPILEPSIJO – PREDAJA SLUŽBAM ZA ODRASLE OSEBE Z EPILEPSIJO

Otrok (v naši rabi »otrok in mladostnik«) postane po definiciji WHO odrasli z dopolnjenim 18. letom. Medicinske ustanove v Sloveniji tedaj »predajajo« bolnike, ki so jih dotlej obravnavale na oddelkih in službah za otroke, oddelkom za odrasle.

Kritično obdobje v človekovem življenju - prehod iz otroštva v odraslost (zaključek šolanja, izbira poklica in / ali študija, osamosvajanje, vzpostavljanje partnerstev, načrtovanje družine) – v katerem je oseba z epilepsijo (biološko in socialno omejujočo in stigmatizirajočo boleznijo) še dodatno ranljiva, torej sovпада s časom, ko mora zamenjati tudi dotedanega terapevta ali – če jo je imel – terapevtsko ekipo.

Čeprav uporabljan v naslovih pediatričnih oddelkov in ginekološke ambulante, pojem adolescentne medicine – z izjemo psihiatrije – v Sloveniji nima prave institucionalne podstat: ni strukturiranih oddelkov za mladostnike ali tej skupini posebej prilagojene organizacije dela, čeprav so načelno obravnave prilagojene, kolikor razmere dopuščajo. Mladostnike z epilepsijo obravnavajo nevropediatrini na mešanih oddelkih in v ambulantah skupaj z otroki, posebnih, mladostnikom z epilepsijo namenjenih programov pa – z izjemo projektov Lige proti epilepsiji (skupinska srečanja, trening socialnih veščin) – v Sloveniji ni.

Predaja bolnika z epilepsijo epileptologu za odrasle poteka na bolj ali manj formaliziran način, s prenosom kopije dokumentacije, včasih s pisnim povzetkom poteka bolezni, telefonskim stikom med terapevtoma, izjemoma s skupnim konziliarnim pregledom, pri katerem sodelujeta dotedanji in novi terapevt. Najtesnejše sodelovanje enot se vzpostavi v primerih, ko ga terja izvedba zahtevnih medicinskih posegov, posebej nevrokirurškega zdravljenja. Tedaj ob epileptologih nevropediatru in nevrologu sodelujeta tudi nevropsiholog.

Formalizirana osebna predaja bolnika v obliki »skupnega srečanja bolnika z obema terapevtoma v ambulanti«, ki jo izvajajo v nekaterih britanskih ustanovah, je pri nas še predmet dogovorov - kot načrtovana strokovna storitev.

ODSOTNOST CENTRA ZA CELOSTNO OBRAVNAVO OSEB Z EPILEPSIJO V SLOVENIJI

Centra za epilepsije s strukturo, ki bi omogočala celostno (medicinsko, psihološko, socialno, rehabilitacijsko) obravnavo vseh oseb z epilepsijami, ki imajo te potrebe, v Sloveniji nimamo ne za otroke / mladostnike ne za odrasle. Načelom tovrstne obravnave se najbolj približuje program delovne skupine pri Centru za epilepsije Kliničnega oddelka za nevrologijo SPS Pediatrija s tedenskimi konziliji (zastopane stroke: nevrologija, nevrofiziologija, nevropsihologija, klinična psihologija; stalen stik z nevro radiologijo; občasno ali prehodno sodelovanje s psihiatrijo; občasni stiki z Inštitutom za rehabilitacijo), brez možnosti za dolgotrajnejšo institucionalno celostno obravnavo. Primanjkljaje (zlasti na področju psihološke in socialne rehabilitacije) skušajo isti strokovnjaki, ki delujejo v državnih ustanovah, deloma dopolniti s programi dela nevladne organizacije Liga proti epilepsiji Slovenije (predavanja za bolnike in svojce, srečanja svojcev, spodbuda nastanku skupin za samopomoč, izobraževanje o epilepsiji kadrov v šolstvu, zdravstveni negi in na področju zaposlovanja).

PSIHIATRIČNE MOTNJE, PSIHO – SOCIALNE MOTNJE, TEŽAVE V ŽIVLJENJU Z EPILEPSIJO

V klasični epidemiološki raziskavi (Rutter, Graham Yule, 1978) je pogostnost psihiatričnih motenj med otroci in mladostniki z epilepsijo brez dokazane organske prizadetosti možganov (28 % te populacije) približno štirikrat presegala pogostnost tovrstnih problemov med zdravimi vrstniki (7 %), dvakrat pogostnejše so bile pri njih te motnje v primerjavi z enako starimi kronično bolnimi otroci (14 %). Pri tistih z organsko okvaro možganov pa so bile psihiatrične motnje osemkrat pogostnejše (56 %). Začuda, nedavno opravljene raziskave v Veliki Britaniji kažejo, da pogostnost psihiatričnih motenj pri mladih z epilepsijo kljub trikrat boljši kadrovske zasedbi v otroški psihiatriji ni nič manjša kot pred skoraj trideset leti. V Sloveniji populacijske raziskave nimamo; ocene opravljene v Ljubljani ob multidisciplinarni raziskavi (EPSISOC) v 80-tih letih so pokazale podobno pogostnost motenj kot tuje raziskave.

Vendar tovrstne epidemiološke raziskave niso upoštevale zelo pogostih težav in problemov, ki jih imajo »v življenju z epilepsijo« otroci z epilepsijo, sorojenci, družine in širše okolje, ne dosegajo pa praga za definicijo psihiatrične motnje.

V naši praksi se jih je oprijelo poimenovanje »psiho-socialne motnje«, sprva kot širši pojem, privzet deloma kot eufemizem v izogib uporabi pojma »prave« psihiatrične motnje in pokrivač obo vidika: psihiatrične diagnoze in tudi spekter vsakršnih psiholoških (čustvenih, vedenjskih, učnih) ter socialnih (šolanje, zaposlovanje, eksistenčni problemi) težav oseb z epilepsijo in oseb v njihovem okolju. Zdi se, da je v svoji današnji rabi pojem danes izpraznjen, brez dodatne opredelitve pa presplošen, skorajda češ: Kaj pa pri ljudeh ni psiho-socialno opredeljeno? In: ker to vsi vemo, lahko vsi to tudi rešujemo. *(Kot spodbuda k razpravi na delavnici lahko služi citat uglednega kolega prof NN: »Kaj pa se ukvarjate s stvarmi, ki jih lahko reši vsaka socialna delavka?«).* Ker pojem slabo služi svojemu prvotnemu namenu, je zato – tudi če ga še uporabljamo kot krovni pojem – koristno vsakokrat problem, ki je predmet našega interesa, posebej opredeliti: kot psihiatrični, psihološki – čustveni, kognitivni, vedenjski; socialni.

Na pogostoma prezrti bivanjsko-eksistenčni vidik opozarja D. Taylor, ki razmišlja o človekovi bolezenski prizadetosti na ravni »bolezni« (disease – histološko opredeljena npr. displazija), »bolezni« (illness – npr. klinična motnja, disfunkcija: napadi) in življenjske zagate (predicament: živeti z epilepsijo v konkretnem času in prostoru); le-ta v določenem družinskem, družbenem, civilizacijskem kontekstu zares določa, kaj za posameznikovo življenjsko usodo pomeni nosilstvo določene tkivne okvare z določeno klinično simptomatologijo (stigma, sposobnost družine, šole, družbe, da se prilagodi na otrokovo epilepsijo, dostopnost zdravljenja itd.).

Ob koncu zdravljenja v pediatričnih ustanovah, ki za bolnika (in starše) praviloma poskrbe na drugačen način (zaščitno, po mnenju nekaterih pretirano zaščitniško) kot medicinske ustanove, namenjene le odraslim, se ta eksistenčna stiska ob prehodu v odraslost (= nujno razmišljanje o otrokovi samostojnosti, dosegljivi ali nedosegljivi) stopnjuje in se v pritožbah staršev pojavijo potlačene bojzani in skrbi, ki jih med dotedanjsimi obravnavami niso izražali (kaj bo z njim / njo, ko nas ne bo več); v ospredje stopijo čustvene zagate in težave v družinskih odnosih,

v katerih ozadju se pletejo pretirane skrbi in morda tudi dotlej prikrita zavračanja otroka z epilepsijo.

»Predaja« drugi ustanovi ima torej psihološko mnogo bolj zapleteno dinamiko, kot bi lahko sklepali le iz medicinskega poteka epilepsije v tem življenjskem obdobju.

Večina bolnikov ima epilepsijo iz zgodnjih otroških let ali predpubertete; le redke epilepsije začno v adolescenci. Nekatere – benigne žariščne denimo – so v tem času že izzvenele, druge (npr. idiopatske generalizirane) so v tem času večidel obvladane z zdravili, ali pa je bilo moč pri nekaterih že ukiniti zdravila ali zdravnik o tem razmišlja. V manjšem številu, a ne zanemarljivem, se epilepsija v tej starosti kaže kot trdovratna ali celo napreduje. Epileptični sindromi – vsak po svoje – nosijo s seboj tudi tveganje za kognitivne in vedenjske motnje.

Po mnenju nekaterih avtorjev neobvladana epilepsija otežkoča normalne psihološke procese dozorevanja (in povzroča osebne težave), zato epileptologija priporoča – če je le mogoče – razrešitev operabilnih trdovratnih epilepsij še pred puberteto; pri tem se kot pomembne napovedne dejavnike tveganja za mentalno zdravje navaja lokalizacijo epilepsije (lateralizacija levo / desno; možganski reženj), in starost ob začetku bolezni, ki lahko pogojuje pogostnot in vrsto patologije, predvsem pa kognitivno in afektivno raven problemov.

Po psihiatrični plati pa prinaša adolescenca še od epilepsije neodvisna dodatna tveganja.

KDO NAJ OBRAVNAVA OTROKA / MLADOSTNIKA S PSIHO – SOCIALNO ALI PSIHIATRIČNO MOTNJO? ODNOS MED NEVROLOGIJO / EPILEPTOLOGIJO – PSIHOLOGIJO – NEVROPSIHOLOGIJO – PSIHIATRIJO

V primeru epilepsije predstavljajo psihološke težave ob prilagajanju na bolezen in ob premagovanju stigme ter realnih družbenih ovir zelo pomembno življenjsko breme, s katerim se soočajo uporabniki in strokovne službe, ki niso kadrovsko, organizacijsko in z znanjem posebej pripravljene za tovrstno delo. Za težave, ki uporabnikom predstavljajo največji problem, so strokovnjaki – nevrologi, tako pediatrični kot za odrasle – najmanj izobraženi (Devinsky). Vendar po

naših raziskavah (Ravnik in sod, Cocachade) v številnih evropskih državah marsikje to delo pri otrocih in mladostnikih z epilepsijo vseeno opravijo. Najpogosteje bolj ali manj sebi prepuščeni – nevropediatri, z znanjem, temelječem na lastnih izkušnjah, in v časovni stiski, ki jo diktira zavarovalnica podobno kot obravnavo katerekoli somatske bolezni – in ne po merilih, ki bi veljala, denimo, za obravnavo istega problema na psihiatričnem oddelku (praviloma dolgotrajnejša, v timu s kliničnim psihologom in socialnim delavem, povezano s socialnim prostorom, šolo, skupnostjo).

Opazamo naslednji pojav: ko težavnost (medicinsko – psiho-socialnega) problema preseže izkušnje in osebnostno toleranco ali pade racionalno ocenjeno smiselno razmerje med napornostjo in učinkom dela, marsikateri od zdravnikov specialistov dotle klinično (npr. farmakoterapevtsko, ali objavljivo) zanimivega »težavnega bolnika in starše« raje prepusti »oddelku«, konziliju ali kolegu, ki se za »te (psihološke) reči bolj zanima« in opravi nujno strokovno zahtevno delo, ki pa ga zavarovalnica ne vrednoti (delovni izraz pri nas za to delo je »nestoritev«).

Tega dela ne vsebujejo sezname storitev, ki opredeljujejo finančne odnose ustanov z zavarovalnicami. Epidemiološko in storitveno neopredeljeno, torej = »nedelo«, ki pa mora biti in je pogosto vseeno opravljeno. Zanimiv pogled na isto vprašanje iz ZDA (Devinsky): zavarovalnico zanima, ali je bil med pregledom bolniku pregledan patelarni refleks (za večino oseb s kronično epilepsijo malo pomemben podatek), medtem ko pogovora in ocene tveganja za depresijo (najpogostnejši vzrok smrti samomor) časovno ne omogočajo.

Da je tako tudi v mlajši populaciji, lahko sklepamo tudi iz preliminarne ugotovitve raziskave, ki na pobudo Centra za epilepsije otrok in mladostnikov poteka v sodelovanju s Katedro za psihiatrijo in Ligo proti epilepsiji (še v delu): v skupini nevrološko redno obravnavanih 68 srednješolcev – mladostnikov z blažjo do srednje težko epilepsijo smo z vprašalniki ugotovili razmeroma pogosto pojavnost samomorilnih razmišljanj / in tudi poskusov samomora, ne da bi o tem karkoli vedeli lečeči nevropediatr in starši. Preventivni potencial tega dela je na dlani. Čas za pregled, ko ga določa zavarovalnica – za pogovor z adolescentom in/ali starši – največkrat porabijo starši (matere), čeprav naše in tuje izkušnje (Appleton) opozarjajo na pomen pravočasnega vzpodbujanja

mladostnikove samostojnosti v zvezi z boleznijo in zdravljenjem in bi bilo zato načeloma potrebno zagotoviti čas za obravnavo mladostnika kot (postopno sicer vse manj) za pogovor s starši.

Izkušnje našega tedenskega epileptološkega konzilija pri Centru za epilepsije (od 1995) potrjuje, da se s težko epilepsijo pogosto družijo kognitivne, čustvene in vedenjske motnje mladega bolnika in staršev (predvsem depresije), pa tudi huda stiska družine kot podpornega sistema. Obravnave kompleksnih problemov teh bolnikov in družin po težavnosti / zahtevnosti dosegajo najtežje primere, ki se sicer srečujejo npr. v otroški onkologiji in psihiatriji.

Ob sorazmerno zelo skromnem zanimanju otroške psihiatrije za tovrstne multikavzalno nastale probleme zaznavamo tudi nepripravljenost uporabnikov, da bi otroka / mladostnika vodili še k psihiatru, tudi tedaj, ko napadi niso (več) ključni za nastanek in reševanje določenega problema, ali kadar je v ospredju celo psihiatričen problem, nepovezan z epilepsijo.

Srečali smo tudi obratne situacije, ko se starši in strokovnjaki ob multikavzalno pogojeni motnji – a nedvomno v povezavi z organsko okvaro možganov in epilepsijo s specifičnimi kognitivnimi izpadi – raje oklepajo psihološke razlage in postopkov, in zavračajo uvedbo zdravila, ki ga otrok ob spregledanih napadih gotovo potrebuje.

Eminentno »nevro-psihiatrični« problem tj. posledica zapleteno součinkujočih bio-psiho-socialnih dejavnikov pa zaradi pragmatične redukcije na eno stroko (pri epilepsiji ima strokovno prednost zdravljenje napadov, torej nevrologija) ob odsotnosti tekočega sodelovanja med nekoč tesno povezanimi strokami, in ob kadrovanju, ki izhaja iz potreb splošne pediatrije, ostane vprašanje bolj ali manj naključnega zanimanja ali nezanimanja, komaj kdaj predmet poglobljenega interesa otroškega nevrologa. Če ima srečo, mu je na voljo sodelovanje – za probleme epilepsije praviloma ne posebej izobražen – klinični psiholog v regijski bolnišnici ali v zdravstvenem domu, v Sloveniji le izjemoma tudi nevropsiholog.

Strokovne izkušnje narekujejo, da se pri otroku in mladostniku s težjim epileptičnim sindromom ali s trdovratno epilepsijo, opravi ključno pomembna nevropsihološka diagnostična obdelava in sledenje.

Odsotnost teh znanj je v slovenskem prostoru kritična; potrebe v nevropsihološki diagnostiki in rehabilitaciji so velike, nedvomno veliko večje, kot bi sklepali iz sedanje statistike storitev – ki jih danes opravlja ena sama oseba (številni bolniki niso sledeni nevropsihološko, nevropsihološka rehabilitacija je le sporadična in improvizirana).

Za namen te učne delavnice je potrebno omeniti klinične izkušnje, ko so čustvene in vedenjske motnje (ob neprepoznanih nevropsiholoških primanjkljajih, ali celo neprepoznanih nevrofizioloških motnjah in diskretnih napadih) premotile diagnostika nevrologa, in še bolj psihiatra), ki utegne usmeriti strokovno pomoč v povsem napačno smer (sindrom trajnega trn-vala v spanju, sindrom epileptične afazije, druge oblike epilepsij s kognitivno simptomatologijo). Navajamo primer neprepoznanega sindroma epileptične afazije, obravnavan dve leti z ortodoksno psihoanalitično terapijo matere; bolnik je prišel na pregled za drugo mnenje iz tuje države.

Pilotna študija (Ravnik, Slodnjak) v 80-tih letih je pokazala, da so za napotitve otroka z epilepsijo v obravnavo psiho-pedagoške-psihiatrične ekipe najbolj odločilni osebni pogledi in nagibi zdravnika – nevropediatra, manj pa objektivna stopnja in narava otrokovih težav.

Za večino otrok in mladostnikov z epilepsijo bi zadoščala obravnava pri skupnostnih službah (npr. kakovostno ciljno izobraženi multidisciplinarni ekipi mentalno-higienskega oddelka ali regijskega svetovalnega centra, povezanega s pedagoško mrežo) ob dobrem sodelovanju s »centrom za epilepsije«. Slednji bi deloval svetovalno, tudi z občasno prisotnostjo svojih članov na kraju samem (npr. vrtcu, šoli). Njegova ekipa bi prevzemala najzahtevnejše multidisciplinarne obravnave oseb z zapletenimi sindromi, s hudimi epilepsijami, predkirurško diagnostiko, priprave otroka in staršev na nevrokirurški poseg (vključno s specifičnimi psihološkimi in psihiatričnimi ukrepi) ter rehabilitacijo po posegih.

V Sloveniji se socialni problematiki oseb z epilepsijo – ki predstavlja »trdo jedro« življenjske stiske odraslih oseb z epilepsijo (zaposlovanje, prikrita diskriminacija) posebej ne posveča noben socialni delavec. Center za epilepsije otrok in mladostnikov in Liga proti epilepsiji spodbujata pripravo diplomskih nalog na to temo in občasne ankete med bolniki, s katerimi se tudi pri nas potrjuje kritično stanje na tem področju.

Zelo koristno se je v tej situaciji izkazala v nekaterih otroških ustanovah razvita pediatrična psihologija, čeprav tudi to specialistično izobraževanje ne zagotavlja specifičnih znanj, potrebnih za obravnavo psih-socialnih problemov otrok in mladostnikov z epilepsijo.

Liga proti epilepsiji Slovenije se je vključila v projekt Evropske akademije za epilepsijo za podiplomsko izobraževanje zdravstvenih sodelovcev (angl. PAM – professions allied to medicine), ki je predložen za financiranje EU ob mednarodnem spoznanju, da cela vrsta zdravstvenih profilov – vključno s psihologi, pedagogi, ekipami razvojnih ambulant, socialnimi delavci - v rednem izobraževanju ne pridobi strokovnih znanj za sodobno celostno obravnavo z epilepsijo povezanih problemov.

Zdravniki v epileptologiji ocenjujejo prednosti sodelovanja s psihologi v primerjavi z otroškimi psihiatri zlasti v večji pripravljenosti prvih za problemsko usmerjeno timsko delo, lažjo dostopnost, metodološko dopolnjevanje znanj (nevropsihološke metode, zlasti na področju ocenjevanja kognitivnih motenj, specifičnih učnih težav in predkirurške diagnostike), obvladanje terapevtskih metod za pomoč otroku, staršem in družini (trening socialnih veščin, družinska terapija, kognitivno vedenjske metode), prilagodljivost psihologov strokovnim izzivom »v življenju« (npr pregled otroka v šoli, doma).

Iz enakih razlogov je razumljiva tudi večja pripravljenost uporabnikov za obravnavo pri psihologu kot pri psihiatru. Upoštevati je potrebno stigmatizacijo, ki v nekaterih okoljih še izhaja iz dejstva, da je nekdo obravnavan pri psihiatru, a predvsem tudi čisto praktični vidik: staršem, ki vodijo otroka na obravnave zaradi zapletenega epileptičnega sindroma ali trdovratne epilepsije v eno ustanovo, ne ostane dovolj časa, da bi mu sočasno organizirali še psihološke ali psihiatrične obravnave v drugi; odločijo se po prioriteti, ki jo narekuje logika: pri epilepsiji zdravimo najprej napade. Zato je potrebno prilagoditi shemo multidisciplinarnih obravnav tako, da so v korist uporabnika kar najbolj povezane (časovno, prostorsko) z delom epileptološkega medicinskega jedra (ambulanta, oddelek, EEG laboratorij). Vseh teh zahtev naše službe dandanes ne izpolnjujejo. Mogoče bi jih bilo izpolniti z obstojem strukturiranega, ne le (kot danes) postuliranega »Centra za epilepsije otrok in mladostnikov«; pedopsihiater je nujni član tima (v našem primeru v preteklosti zahvaljujoč posebnemu razumevanju vodstva Psihiatrične klinike).

Najbolj so uporabniki motivirani za sodelovanje z otroškim psihiatrom v primeru potrebe po psihofarmakološkem zdravljenju, precej manj pa, kadar jim druga ustanova ponudi psihološko pomoč, družinsko terapijo ali druge oblike nemedicinske obravnave; seveda tudi v redkih primerih pojava psihoze (predvsem pri adolescentu).

V Sloveniji se tudi otroci z epilepsijo ali drugo nevrološko boleznijo in akutno hudo (in z zdravili neobvladano) psihiatrično motnjo zdravijo na psihiatričnih oddelkih za odrasle, kar je po mnenju Sekcije za pedonevrologijo Slovenskega zdravniškega društva neustrezna strokovno-organizacijska rešitev.

Se pa – podobno kot v svetu nasploh – tudi pri nas kaže večji interes za psihiatrijo epilepsije v psihiatriji odraslih; za razliko od otroškega obdobja, ki je tradicionalno v rokah pediatrov, je zlasti v vzhodnoevropskih državah psihiatrija dolgo celo »držala roko« nad celotno epileptologijo odraslih. Včasih tudi bolnikom v škodo z zanemarjanjem sodobnejših izsledkov nevroloških ved.

Bolniki se z apriorno »psihiatrizacijo« epilepsije ne strinjajo; skupine bolnikov z epilepsijo in svojcev za samopomoč upravičeno in izrazito odklanjajo poskuse enačenja epilepsije z duševno boleznijo (ponekod še vedno prisoten predsodek), čeprav po ogroženosti mentalnega zdravja sodijo med kronično bolnimi na prvo mesto.

Razrešitev navidezne dileme je v obratu pogleda: ta del populacije je potrebno obravnavati z največjo mero razumevanja in prednostno, ko gre za preventivne programe zaščite in krepitev duševnega zdravja.

V strukturi SZO epilepsijo »pokriva« Oddelek za mentalno zdravje; v praksi mnogih evropskih držav, vključno s Slovenijo, s strani ustanov za varstvo duševnega zdravja posebne skrbi za duševno zdravje oseb z epilepsijo ni čutiti. Na tem mestu je dobrodošlo dejstvo (P Genton, osebna informacija), da Mednarodna Liga proti epilepsiji dopolnjuje svojo definicijo epilepsije (doslej omejeno na nevrološko motnjo, izhajajočo iz nepravilnega delovanja nevronov) z izrecnim omenjanjem njenih kognitivnih, psiholoških in socialnih posledic.

Velik pomen pa tem vprašanjem posveča nevladna strokovno-humanitarna organizacija Liga proti epilepsiji Slovenije.

Tudi iz tega razloga smo predlagali to temo za podiplomsko izobraževanje (delavnica v Mariboru) pod okriljem Evropske akademije

za epilepsijo, drugo leto pa načrtujemo podobno izobraževanje iz psiholoških in psihiatričnih vidikov otroške in mladostniške epilepsije.

Nekoč tesne povezave med otroško nevrologijo in otroško psihiatrijo (zgodovinsko: nekdanja skupna organizacijska enota nevropsihiatrična služba) so popustile. Konceptualne razlike med osamosvojenimi enotami so ob postuliranem nastanku »liaisonske psihiatrije« privedle do vzpostavitve za našo problematiko učinkovitejših povezav med otroško nevrologijo in Svetovalnim centrom za otroke, mladostnike in starše v Ljubljani, multidisciplinarno ustanovo z razvejanimi stiki predvsem v šolskem prostoru. V osemdesetih letih smo tako ob skupnem raziskovalnem delu razvili večpanožno delovno skupino, ki je zmoгла obravnavati števile probleme (učne, čustvene, vedenjske) pri otrocih in mladostnikih z epilepsijo. Ponovno se kaže potreba po tovrstnih stikih zaradi boljši povezav Svetovalnega centra s šolsko mrežo in kadrovske obremenitve obstoječih psihologov z diagnostiko in rehabilitacijo najtežjih bolnikov z epilepsijo – kandidatov za kirurško zdravljenje.

Razlogi za manjše zanimanje psihiatrov za psihiatrične probleme v otroški in adolescentni epileptologiji niso jasni. Odnosi med nevrologijo in psihiatrijo razvojnega obdobja so predmet kritičnega pretresa tudi v tujini; skupna je ugotovitev, da na področju, ki ga obravnavamo danes, obstaja velika vrzel v sodelovanju med strokami.

V Sloveniji tako kot na področju nevropsihologije kritično primanjkuje znanja pediatrične biološke psihiatrije (ponekod po svetu imenovane še po starem nevropsihiatrija, ponekod – v izogib novim vojnam med strokami in ustanovami – vedenjska (behavioralna) nevrologija).

Nedvomno težave v komunikaciji med strokama obstajajo tudi pri nas.

»Ogrevalni« namen tega prispevka za razpravo v delavnici Evropske akademije za epilepsijo dovoljuje svobodnejšo primerjavo, da vsaj v posameznih primerih stanje med otroško nevrologijo in psihiatrijo v Sloveniji lahko primerjamo s komunikacijskimi težavami ločenih nekdanjih zakoncev, ki pogosto niso v prid otroku, v našem primeru pa ne bolniku.

V želji, da se postopoma tudi pri nas razvije nekoč že uveljavljen način dela, si kot spomin za nedavno – a upajmo preteklo zgodovino – dovolimo navesti zgled nekoč prevladočega izključno psihodinamskega razumevanja motenj in zaničanja bioloških osnov:

- kolega je ob načrtovanju nevrokirurškega zdravljenja z odstranitvijo gliotičnega tkiva pri psihiatrično motenem mladostniku s trdovratno frontalno epilepsijo pred več kot 15 leti doživel očitke, da kot »lečeči nevropediater predlaga psihokirurgijo ... ob dokazani psihodinamski pogojenosti bolnikovih napadov«;

oziroma zgled skrajno ozko shematičnega pojmovanja motenj in nerazumevanja potrebe po skupni strokovni strategiji:

- ob hudi vedenjski motenosti otroka brez epileptičnih napadov, hospitaliziranega na nevrološkem oddelku, zavrjen predlog za sprejem na psihiatrični oddelek, češ da »ima trn-val v EEGju in je torej nevrološki«;
- ob kliničnih pojavih sumljivih za psihozo pri dedno obremenjenem (psihoza obeh staršev) predpubertetniku s hudim epileptičnim sindromom, psihiater A svetuje uvedbo nevroleptika med hospitalizacijo, psihiater B pa »dokler ima protiepileptična zdravila«, psihofarmakov ni pripravljen uvesti in svetuje odpust iz ustanove za varstvo in usposabljanje v domače okolje; zadevo reši pedonevrolog regijske bolnišnice s sprejemom ustanovo istega tipa, ki je bližja (neustreznemu) domu in uvede pripročeni nevroleptik, ki je učinkovit. Poskusi usklajevanja stališč s strani epileptološkega konzilija trajajo več mesecev.

Čim bolj zapletena je strokovna problematika, tem zahtevnejša je njena obravnava, tem bolj verjetno je, da terja usklajeno sodelovanje strok, ki vnašajo svoje znanje in izkušnje ter omogočajo nastanek novega znanja in izkušenj (transdisciplinarno). Tem bolj verjetno se pojavijo v odnosih med strokami (in ljudmi v njih) motnje, ki lahko – tudi dolgoročno – ogrozijo ali zavro učinkovito strokovno komuniciranje.

V ilustracijo strokovnjakom, ki se ukvarjajo le z odraslimi bolniki, navajamo nekaj podatkov o tem, kako se je Center za epilepsije otrok in mladostnikov skupaj z nevladno strokovno-humanitarno organizacijo loteval teh problemov.

V 80-ih letih:

- raziskave psihosocialnih motenj v populaciji;
- pilotna ocena kakovosti sočasne obravnave istih bolnikov v dveh ustanovah (očitna neusklajenost med nevrologijo in svetovalnim centrom);

- večpanožna obravnava, skupna ocena in večsna klasifikacija psihiatričnih motenj pri 107 bolnikih z epilepsijo (Center za epilepsije in Svetovalni center);
- razvoj skupne večpanožne delovne skupine s Svetovalnim centrom;
- tečaj socialnih veščin za mladostnike;
- raziskava samopodobe;
- razvoj skupine za samopomoč;
- tečaj družinske terapije;
- družinska obravnava bremena življenja z epilepsijo.

V 90-ih letih:

- psihološka in nevropsihološka obravnava kandidatov za kirurško zdravljenje v Sloveniji in med hospitalizacijo v tujini;
- psihološka podpora staršem hudo bolnih otrok med kirurškim posegom v tujini;
- psihološko vodenje hudo psihiatrično motenih bolnikov s težko epilepsijo in staršev;
- netenje skupin za samopomoč v manj razvitih predelih Slovenije;
- srečanja mladostnikov;
- srečanja staršev novodiagnosticiranih otrok z epilepsijo;
- predavanja in svetovanja pedagogom in ravnateljem OŠ;
- predavanja osnovnošolcem.

V zadnjih letih:

- raziskava tveganega vedenja med srednješolci;
- vključitev (začasna) psihiatra v epileptološki konzilij.

Razpravi namenjamo še naslednje ocene današnjih razmer v Sloveniji, ki opredeljujejo stanje »pred predajo bolnika« službam za odrasle:

- nobenega otroškega psihiatra, ki bi se posebej zanimal za epilepsijo;
- pol kliničnega psihologa, ki je usposobljen za to delo;
- edini nevropsiholog za otroško epilepsijo pred odhodom v pokoj;
- potreba otroške nevrologije po stalnem »nevropsihiatričnem« sodelavcu;
- nobenega socialnega delavca za področje epilepsije;
- vzpostavljene raziskovalne povezave (CzE ter Katedra za psihiatrijo);
- prijazen odziv Psihiatrične klinike na prošnjo za sodelavcem v epileptološke konziliju (v preteklosti);

- načrtovano sodelovanje adolescentnega psihiatra Oddelka za adolescentno psihiatrijo v projektu Lige za mladostnike z epilepsijo;-
- odsotnost doktrinarnega pristopa psihiatrije k tej tematiki (?);
- skromno sodelovanje otroške nevrologije in psihiatrije v Ljubljani;
- tesna povezava otroške nevrologije s psihiatrijo v Mariboru, brez posebnega poglobljanja v probleme, povezane epilepsijo.

KOMU, KDAJ, KOGA NAPOTITI PO 19. LETU? Odgovor naj pomaga najti delavnica.

MINI SEMINAR SPONZORJEV

Sanofi Synthelabo
GlaxoSmithKline

VALPROAT V ZDRAVLJENJU EPILEPSIJE

VALPROAT IN EPILEPSY TREATMENT

Dušan Butinar

IZVLEČEK

Izhodišča: Valproat je klasično protiepileptično zdravilo in zdravilo I. reda za vse vrste epilepsij, predvsem pa za idiopatske generalizirane epilepsije, absence, mioklonične in fotosenzitivne epilepsije. Je na tržišču že vrsto let – od 70-ih in je o njem že vse več ali manj znano.

Rezultati: Avtor prikazuje farmakokinetiko, farmakodinamiko, načine delovanja zdravila, navaja njegove prednosti in slabe strani, kot tudi prednosti zdravila s počasnim sproščanjem. Pri tem uporablja rezultate iz literature in svoje izkušnje.

Zaključki: V pričujočem preglednem predavanju avtor podaja najnovejše raziskovalne, pa tudi terapevtske izsledke s področja zdravljenja z valproatom. Poudarek je na zdravljenju z zdravilom s počasnim sproščanjem depakinu chrono. Poudarjene so zlasti njegove prednosti pred običajnim apilepsinom, to je enkratno oziroma dvakratno odmerjanje dnevno, velika učinkovitost in odsotnost vrhov v koncentraciji zdravila v krvi, in s tem odsotnost veliko neželenih učinkov.

Ključne besede: epilepsija, valproat, depakine chrono

ABSTRACT

Aim: Valproic acid is a classical 1st line antiepileptic for all kind of seizures, especially for idiopathic generalized seizures, absences, mioclonic and photosensitive epilepsies. It is available since 70's and it is more or less all known about the drug.

Results: The author is presenting the pharmacokinetic, pharmacodynamic, the mode of action of the drug, he is also showing the advantages and disadvantages of the drug, as well as the

advantages of the chrono form of the drug. He is using the results from the literature as well as his own experience.

Conclusions: *In the present lecture the author is giving the recent knowledge in research and treatment with valproate. The treatment with the slow release – Depakine Chrono form is accentuated. The advantages of the medication in contrast to classical Apilepsin are given – administration once or twice daily, a high efficacy and the absence of the peaks in the blood concentration connected to less side effects.*

Key words: *epilepsy, valproate, Depakine Chrono*

ZDRAVLJENJE BIPOLARNIH MOTENJ S STABILIZATORJI RAZPOLOŽENJA

Urban Groleger

IZVLEČEK

Bipolarne motnje so pogosta in kronična motnja, ki jo je mogoče uspešno zdraviti. Najpogosteje se v poteku bipolarne motnje pojavljajo depresivne in manične epizode v različno izraženih oblikah od blagih do hudih, možne pa so tudi vmesne oblike. Poleg čistih depresivnih in maničnih epizod poznamo tudi mešane epizode, v poteku pa posebej obravnavamo obliko s hitrimi obrati faz. Značilnost zdravljenja bipolarne motnje je hkratno zdravljenje akutnih izbruhov bolezni (depresije, manije ali mešane slike) ter preprečevanje ponavljanja bolezni. Zato pri zdravljenju pogosto uporabljamo kombinacije različnih zdravil. Akutno bipolarno depresijo zdravimo z antidepresivi, akutno manijo z antipsihotiki, uporabljamo pa tudi stabilizatorje razpoloženja. Ti so edina skupina zdravil, ki jih učinkovito uporabljamo za zdravljenje akutnih izbruhov bolezni, kot tudi za preprečevanje ponavljanja posameznih epizod bolezni. V Sloveniji je registriranih več stabilizatorjev razpoloženja, njihove indikacije in način uporabe pa se razlikujejo. Predstavljena bo uporaba stabilizatorjev razpoloženja, podprta z dokazi iz raziskav in različnih priporočil ter smernic. Predstavljena bodo tudi druga vprašanja, ki so povezana z zdravljenjem bipolarne motnje. Uspešnost zdravljenja vsake kronične motnje je povezana z našim znanjem o bolezni in s sodelovanjem bolnikov, na oboje pa lahko najbolj vplivamo sami.

UPORABA LAMOTRIGINA V PSIHIATRIJI

Rok Tavčar

IZVLEČEK

Lamotrigin je že dobro uveljavljeno zdravilo za zdravljenje epilepsije. V zadnjih letih se kopičijo spoznanja o uporabnosti lamotrigina tudi pri zdravljenju duševnih motenj. Avtor podaja pregled literature o uporabi lamotrigina v psihiatriji. Lamotrigin se uporablja kot stabilizator razpoloženja, v Združenih državah Amerike je bil registriran tudi za zdravljenje depresije v okviru bipolarnе motnje razpoloženja, v zadnjem času pa se pojavljajo opisi uspešne uporabe še pri nekaterih drugih duševnih motnjah.

ABSTRACT

Lamotrigine is a well-established drug for treating epilepsy. In last years there are numerous reports also on its use for treatment of mental disorders.

The author reviews literature data on the use of lamotrigine in psychiatry. Lamotrigine can be used as mood stabiliser, in the United States it was recently registered for treatment of bipolar depression and there are several reports on the effective use of lamotrigine in some other mental disorders.

UVOD

Lamotritin je na tržišču že vrsto let in je dobro uveljavljeno zdravilo za zdravljenje epilepsije (1). Prav iz zgodnjih raziskav o zdravljenju epilepsije izhaja tudi ideja o uporabi lamotrigina v psihiatriji. Te raziskave so namreč pokazale zanimiv »stranski učinek« (tu namenoma uporabljamo izrazi stranske in ne neželeni učinke), in sicer izboljšanje razpoloženja, občutek veselja in sreče ter občutek boljšega notranjega nadzora (2). Seveda bi lahko tudi ugovarjali, da pri bolniku z epilepsijo manj epileptičnih napadov pomeni že samo po sebi več veselja za

bolnika. Kasneje so uporabnost lamotrigina v psihiatriji sistematično proučevali tako na ravni receptorjev kot v klinični rabi.

DELOVANJE NA NEVROTRANSMITERSKE SISTEME

Ugotovili so, da lamotrigin deluje na vrsto nevrotransmiterskih sistemov. Iz tega bi teoretično lahko izhajali tudi učinki na duševne motnje. Zaviranje sproščanja glutamata bi bilo lahko koristno pri zdravljenju rezistentne shizofrenije, predvsem kot dodatek (zlasti k atipičnim) antipsihotikom. Pri zdravljenju depresije in bipolarnih motenj razpoloženja bi lahko uporabili učinke lamotrigina na zmanjšanje sproščanja aspartata in GABA ter delovanje na kalcijeve kanalčke. Glutamat je namreč vpleten v regulacijo stresnega odziva, zlasti sproščanje kortizola in ravnega hormona (3). Pri zdravljenju bipolarnih motenj bi lahko uporabili tudi nevroprotektivno delovanje lamotrigina (4). Poleg navedenega je lamotrigin tudi šibak inhibitor serotonergičnih 5-HT₃ receptorjev (5), v višjih odmerkih pa tudi zavira opovni privzem noradrenalina, dopamina in serotonina, a je klinični pomen slednjih ugotovitev vprašljiv (6).

Prednost lamotrigina (7) je tudi, da ne slabša spoznavnih (kognitivnih) funkcij, ki so že tako okvarjene pri nekaterih duševnih motnjah (depresija, shizofrenija). Prav tako lamotrigin nima interakcije z litijem, antidepresivi in antipsihotiki (8). Spomniti velja, da je treba zaradi farmakokinetičnih interakcij ob kombinaciji z valproatom razpoloviti odmerke lamotrigina, ob kombinaciji s karbamazepinom pa je treba odmerke lamotrigina podvojiti (9).

UPORABA PRI BIPOLARNI MOTNJI RAZPOLOŽENJA

Pri zdravljenju bipolarnih motenj razpoloženja se pojavlja več problemov: pri tipu I bolniki navadno večino časa preživijo v depresivni fazi, ne v maniji (10), v depresivni fazi je visoka samomorilnost, po drugi strani pa ravno antidepresivi pogosto sprožijo obrat faze iz depresije v manijo, zaradi česar lahko sčasoma pri nekaterih bolnikih pride tudi do pospešitve cikla (11, 12).

Obstoječe rešitve zgoraj opisanih težav niso bile najboljše: litij začne delovati zelo počasi in sploh ne deluje pri mešanih epizodah, hitrem menjavanju faz (rapid cycling) ter pri komorbidni odvisnosti. Znano je tudi, da litij in valproat ne preprečita dobro prehoda v depresivno fazo (veliko bolje preprečujeta prehod v manijo) (11).

Lamotrigin je edini stabilizator razpoloženja, ki ga je Ameriška uprava za hrano in zdravila odobrila za zdravljenje depresije pri bipolarni motnji oziroma vzdrževalno ali preprečevalno zdravljenje bipolarnе motnje, in sicer zlasti za preprečevanje prehoda v depresivno fazo. Je tudi edini iz skupine B stabilizatorjev razpoloženja (to so tisti, ki bolje preprečujejo prehod v depresijo). Zaradi naštetih prednosti so lamotrigin v univerzitetnih medicinskih centrih v ZDA že več let pred uradno odobritvijo s strani regulatornih organov uporabljali pri zdravljenju bolnikov z bipolarno motnjo, zlasti tistih s hitrim menjavanjem faz in z manijo, ki so jo sprožili antidepresivi (13).

KAKO SO PROUČEVALI UČINEK LAMOTRIGINA PRI BIPOLARNI MOTNJI?

Več raziskav je primerjalo lamotrigin s placebom in litijem. Merili so čas do prve afektivne epizode (katere koli), čas do prve manične ali depresivne epizode in obstanek v zdravljenju. Posebej so analizirali zgornje podatke tudi glede na vrsto predhodne epizode.

V dveh 18 mesecev trajajočih raziskavah (14,15) se je pokazalo, da je bil lamotrigin (ne pa litij!) unkovitejši od placeba glede daljšega časa do prve (katere koli) afektivne in do depresivne epizode, ne pa do manične epizode, kjer je imel prednost litij. Calabrese (14) v svoji raziskavi npr. opisuje, da so bolniki, ki so nedavno preboleli depresivno epizodo, ostali v remisiji povprečno 200 dni, če so bili zdravljeni z lamotriginom, 170 dni po litiju in le 93 dni po placebu. Na splošno so bile depresivne epizode trikrat pogostejše od maničnih. Po enem letu je bilo brez depresije 57 % bolnikov na lamotriginu, 46 % bolnikov na litiju in 45 % tistih, ki so prejeli placebo. Brez manične epizode po enem letu je bilo 77 % bolnikov, ki so prejeli lamotrigin, 86 % bolnikov na lamotriginu in 72 % tistih na placebu. Bowden (15) pri bolnikih, ki so nedavno preboleli manično ali hipomanično epizodo, ugotavlja, da so bili brez ponovne epizode (katere koli) 141 dni, če so prejeli lamotrigin, 292 dni na litiju in le 85 dni na placebu. Ugotovili so še, da lamotrigin ne povzroča obrata

faze oziroma prehoda v manijo. V enem letu je doživelo depresivno epizodo 14 % bolnikov na lamotriginu, 23 % tistih na litiju in 30 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Manično epizodo je v enem letu doživelo 34 % bolnikov na lamotriginu, 18 % tistih na litiju in kar 41 % bolnikov na placebo. Ko so združili podatke iz obeh raziskav, se je še pokazalo, da tudi lamotrigin podaljša čas do prve manične epizode glede na placebo, vendar je bil litij še nekoliko učinkovitejši.

Posebej so proučevali uporabo lamotrigina pri oblikah bipolarnе motnje s hitrim menjavanjem faz. Lamotrigin (275 mg na dan) je bil učinkovitejši od gabapentina (4000 mg na dan) pri »rapid cycling« oblikah bipolarnе motnje (16). V drugi raziskavi (17) lamotrigin ni pokazal večje učinkovitosti od placeba glede časa v remisiji, pač pa so bolniki na lamotriginu dlje časa obstali v zdravljenju (14 tednov), kot tisti na placebo (8 tednov). Vendar pa raziskovalci hkrati tudi menijo, da je učinek lamotrigina morda boljši pri bipolarni motnji tipa II.

Raziskovalci poročajo tudi o ugodnem učinku na depresijo v okviru bipolarnе motnje, kjer je bil lamotrigin po eni ali dveh ocenjevalnih lestvicah učinkovitejši od placeba (16,18). McElroy (19) ugotavlja, da je 81,4 % bolnikov z bipolarno depresijo, zdravljenih z lamotriginom, doseglo remisijo (opredeljeno kot največ 11 doseženih točk na MADRS lestvici). Pač pa lamotrigin ni učinkovit pri zdravljenju akutne manične epizode (20).

Vse naštetost se odraža tudi v najnovejših smernicah Ameriškega psihiatričnega združenja (11), ki priporočajo naslednja zdravila glede na vrsto faze:

- manične ali mešane epizode: litij ali valproat + antipsihotik;
- depresivne epizode: litij ali lamotrigin;
- »rapid cycling« oblike in vzdrževalno zdravljenje: litij ali valproat, lamotrigin je alternativa.

Prednost lamotrigina je, da ne povečuje telesne teže, saj je debelost pogosta in predstavlja resen problem pri bolnikih z motnjami razpoloženja, še posebej pri tistih z bipolarno motnjo (21).

Med ostalimi, zaenkrat še neregistriranimi možnostmi uporabe, je največ podatkov o zdravljenju rezistentne shizofrenije. Ugotovili so, da je bil dodatek lamotrigina h klopazpinu koristen za zmanjšanje izraženosti psihopatološke simptomatike, zlasti pozitivnih in splošnih simptomov (22,23). Druga raziskava je prav tako potrdila ugoden učinek

kombinacije lamotrigina in klopazina, medtem ko kombiniranje lamotrigina z risperidonom, olanzapinom ali s haloperidolom oziroma flupentisolom ni bilo učinkovito (24). Lamotrigin je bil učinkovit tudi pri zmanjševanju nevropatske bolečine (25) ter pri zdravljenju patološkega joka ali smejanja po možganski kapi (26). Opisano je tudi delovanje lamotrigina v smislu preprečevanja in zdravljenja afektivnih simptomov ter izboljšanja spoznavnih funkcij pri bolnikih, ki so dolgo časa prejeli kortikosteroide (27). Lamotrigin naj bi deloval zaščitno proti nastanku psihiatričnih neželenih učinkov ob zdravljenju z antiepileptikom levetiracetamom (28). Prav tako je opisan ugoden učinek lamotrigina pri zdravljanju epileptične psihoze (29).

ZAKLJUČEK

Lamotrigin je nova možnost za zdravljenje bipolarnе depresije in stabilizacijo razpoloženja v vzdrževalni / preprečevalni fazi zdravljenja bipolarnе motnje. Zlasti zelo učinkovito preprečuje prehod v depresijo. Lahko ga kombiniramo z drugimi stabilizatorji razpoloženja.. Priporočeno je postopno višanje odmerka.

Literatura

1. Fitton A, Goa KL. Lamotrigine: an update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995; 50: 691-713.
2. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine. A review of its use in bipolar disorder. *Drugs* 2003; 63: 2029-50.
3. Makatsori A, Duncko R, Moneck F, Loder I, Katina S, Jezova D. Modulation of neuroendocrine response and non-verbal behavior during psychosocial stress in healthy volunteers by the glutamate release-inhibiting drug lamotrigine. *Neuroendocrinology* 2004, 79: 34-42.
4. Li X, Ketter TA, Frye MA. Synaptic, intracellular, and neuroprotective mechanisms of anticonvulsants: are they relevant for the treatment and course of bipolar disorders?. *J Affect Disord* 2002; 69: 1-14.
5. Leach MJ, Baxter MG, Critchley MAE et al. Neurochemical and behavioral aspects of lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl 2): S4-8.
6. Southam E, Kirkby D, Higgins GA et al. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol* 1998; 358: 19-24.
7. Goa KL, Ross SR, Chrisp P et al. Lamotrigine: a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 152-76.
8. Chen C, Veronese L, Yin Y. The effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of lithium. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 193-5.

9. Böttiger Y, Stähle L. Lamotrigine drug interactions in a TDM material. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 568.
10. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 530-7.
11. Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 2003; 5: 421-33.
12. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ et al. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159 (Suppl 4): 1-50.
13. Marangell LB, Martinez JM, Ketter TA et al. Lamotrigine treatment of bipolar disorder: data from the first 500 patients in STEP-BD. *Bipolar Disord* 2004; 6: 139-43.
14. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 69: 1013-24.
15. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 392-400.
16. Frye MA, Kettler TA, Kimbrell TA et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607-14.
17. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL et al. A double-blind placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 841-50.
18. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 79-88.
19. McElroy SL, Zarate CA, Cookson J et al. A 52-week, open label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 204-10.
20. Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Spotlight on lamotrigine in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2004; 18: 63-7.
21. Keck P, McElroy SL. Bipolar disorder, obesity, and pharmacotherapy-associated weight gain. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1426-35.
22. Tiihonen J, Hallkainen T, Ryyanen OP et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1241-8.
23. Hosak L, Libiger J. Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. *Eur Psychiatry* 2002, 17: 371-8.
24. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 297-301.
25. Chandramouli J. Newer anticonvulsant drugs in neuropathic pain and bipolar disorder. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2002; 16: 19-37.
26. Ramasubbu R. Lamotrigine treatment for post-stroke pathological laughing and crying. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 233-5.
27. Brown ES, Frol A, Bobadilla L, Nejtek VA, Perantie DC, Dhillon H. Effect of lamotrigine on mood and cognition in patients receiving chronic exogenous corticosteroids. *Psychosomatics* 2003; 44: 204-8.
28. Mula M, Trimble MR, Yuen A, Liu RS, Sander JW. Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy. *Neurology* 2002; 61: 704-6.
29. De Leon OA, Furmaga KM. Effect of lamotrigine in epileptic psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 1999, 19: 186-8.

LAMICTAL V ZDRAVLJENJU EPILEPSIJE NOVOSTI IN PREDNOSTI

Sandra Pestar

IZVLEČEK

Lamictal (lamotrigin) se v zdravljenju epilepsije učinkovito uporablja že več kot desetletje. S prihodom novih protiepileptičnih zdravil (PEZ) imajo bolniki več možnosti. Pri zdravljenju epilepsije poudarek ni več le na zmanjšanju števila napadov oziroma kontroli nad napadi. Za bolnike z epilepsijo je izjemnega pomena kakovost njihovega življenja. Pomemben podatek pri izbiri PEZ je zato tudi farmakokinetika, interakcije z ostalimi zdravili in stroškovna učinkovitost (1). Na pojavnost in pogostnost neželenih učinkov lahko vplivamo z izbiro ustreznega PEZ. Lamictal se še posebej v ženski populaciji zaradi ugodnega profila neželenih učinkov že vrsto let uporablja kot zdravilo izbora.

ABSTRACT

Lamictal (lamotrigine) has been used as effective antiepileptic drug (AED) for more than a decade. Arrival of newer AED's brought patients with epilepsy a new opportunity. The reduction of seizures or complete seizure freedom is not the only characteristic we would expect from AED. For patients with epilepsy the quality of life is of exceptional importance. Occurrence and frequency of adverse effects can be reduced by choosing appropriate AED. Lamictal has been used as a first line therapy because of safety profile especially for the population of women for a number of years.

UVOD

Epilepsija je zelo pogosta bolezen, ki prizadene od 1–5 % populacije. Gre za najbolj pogosto nevrološko motnjo, ki jo lahko bolj ali manj uspešno zdravijo medikamentozno.

Pred več kot desetimi leti je prišlo na plan novo zdravilo za zdravljenje epilepsije lamictal, ki ga poleg učinkovitosti odlikuje ugoden profil neželenih učinkov. Lamictal je pri odraslih indiciran za zdravljenje epilepsije kot dodatno ali samostojno zdravilo (pri otrocih kot dodatno zdravilo) za zdravljenje parcialnih in generaliziranih napadov, vključno s tonično-kloničnimi napadi in napadi, povezanimi z Lennox-Gastautovim sindromom.

PREDNOSTI LAMICTALA

Pri izbiri ustreznega protiepileptičnega zdravila ni pomembna le učinkovitost. Za bolnike z epilepsijo je ključnega pomena to, da lahko kljub svoji bolezni živijo kar se da normalno življenje. Posebej pri ženskah moramo biti pozorni še na mnoge dejavnike, ki so za njih izjemnega pomena. Ena izmed njih je telesna teža in seveda zunanji izgled. Lamictal v primerjavi z valproatom dokazano ne povzroča povečanja telesne teže in indeksa telesne mase (2). Poleg tega ne inducira nastanka kozmetičnih sprememb na koži. Lamictal ne vpliva na menstruacijski cikel in nima interakcij z oralnimi kontraceptivi. Zdravje ženske v rodni dobi je lahko precej odvisno od tega, s katerim PEZ se zdravi. Tako je pogostnost pojava sindroma policističnih ovarijev pri ženskah, ki se zdravijo z valproatom, močno povečana (v primerjavi s karbamazepinom in lamictalom). Ker je nosečnost in materinstvo poslanstvo marsikatere ženske, je pri njih še posebej pomemben izbor ustreznega PEZ. Mnogi nosečnostni registri kažejo, da lamictal med PEZ predstavlja najmanjše tveganje za ženske, ki načrtujejo družino. Tudi v kasnejši življenjski dobi je izbira PEZ zelo pomembna. Okoli 50 % žensk in moških z epilepsijo ima zaradi encimsko induktivnih PEZ (karbamazepin, fenitoin) težave s kostno gostoto. Ljudem, zdravljenim z lamictalom, ni treba skrbeti glede kostne gostote.

VPLIV LAMICTALA NA PSIHOFIZIČNO ZDRAVJE BOLNIKOV Z EPILEPSIJO

V zadnjem času je na tujih kongresih o epilepsiji vedno več govora o kakovosti življenja ljudi z epilepsijo tudi z vidika vpliva te bolezni na psihofizično zdravje bolnikov. Številne študije kažejo, da lamictal nima

vpliva (oziroma ima celo pozitiven vpliv) na kognitivne funkcije in je tudi zaradi te karakteristike lahko zdravilo izbora za vse od otroške dobe do starostnikov (3). Ljudje z epilepsijo so zaradi svoje bolezni lahko močno obremenjeni in se počutijo odrinjeni. Komorbidnost depresije in epilepsije je zelo pogosta (4). Tudi pri ženskah v rodni dobi, ki imajo epilepsijo, je depresija pogostejša, kot v splošni populaciji žensk. To lahko vpliva na pomanjkanje motivacije in resnost epilepsije. Depresija lahko posledično vpliva na povečanje števila napadov (5). Monoterapija lamictala izboljša kakovost življenja pri bolnikih z epilepsijo (v smislu percepcije zdravstvenega stanja, energije, socialne izolacije in koncentracije) (6). Zaradi ugodnega vpliva na razpoloženje so ljudje, zdravljeni z lamictalom, bolj srečni in zadovoljni.

Literatura

1. The ideal characteristics of antiepileptic therapy: an overview of old and new AEDs. Steinhoff BJ, Hirsch E, Mutani R, Nakken KO. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 87–95.
2. V Biton, W mirza, G Monouris, A Vuong, AE Hammer, PS Barret. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy.
3. DW Loring, KJ Meador. Cognitive and behavioral effects of epilepsy treatment. *Epilepsia*, 42 (suppl. 8); 2001: 4-32.
4. Agoub M, El-Kadiri M, Chihabeddine Kh, Slassi I, Moussaoui D. Depressive disorders among epileptic patients attending a specialised outpatient clinic.
5. Beghi E, Roncolato M, Visona G. Depression and altered quality of life in women with epilepsy of childbearing age. *Epilepsia*. 45(1); 2004 Jan: 64-70.
6. JC Sackellares, WJ Kwong, A Vuong, AE Hammer, PS Barrett. Lamotrigine monotherapy improves health-related quality of life in epilepsy: a double blind comparison with valproate. *Epilepsy and behaviour* 3; 2002: 376-82.

Založila in izdala:	SPLOŠNA BOLNIŠNICA MARIBOR, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor
Ureja:	Uredniški odbor
Oblikovanje, računalniški prelom in tisk:	TABULA, Tadej Kajzer s.p.
Naklada:	500 izvodov