

Psychosen en epilepsie

W.M.A. VERHOEVEN, W.B. GUNNING, J.H.A.M. TUERLINGS,
J.I.M. EGGER, S. TUINIER

SAMENVATTING De laatste decennia is veel onderzoek gedaan naar de verhoogde psychiatrische comorbiditeit bij epilepsie. Aan de hand van een beschrijving van een patiënte met postictale psychosen wordt de psychiatrische differentiële diagnostiek van psychosen in het kader van epilepsie uiteengezet en wordt ingegaan op de frequente psychiatrische bijwerkingen van anti-epileptica. De samenhang tussen epilepsie en psychiatrische symptomen is complex en de neuropsychiatrie van epilepsie heeft betrekking op unieke syndromen die niet passen binnen de huidige psychiatrische classificatiesystemen.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)10, 809-814]

TREFWOORDEN anti-epileptica, epilepsie, psychosen

Als gevolg van de ontwikkeling van een idioom, geschikt voor de beschrijving van psychiatrische symptomen en subjectieve belevingen, ontstaat vanaf het midden van de negentiende eeuw belangstelling voor de associatie tussen epilepsie en psychopathologie (Berios 1979). In de eeuwen daarvoor was epilepsie wel als ziekte onderkend, maar niet afgegrensd van andere hersenaandoeningen (Temkin 1971). Tissot beschreef in 1770 een reeks patiënten met allerlei vormen van epilepsie waaruit blijkt dat depressieve en kortdurende psychotische verschijnselen niet ongebruikelijk waren.

In zijn beroemde hoofdstuk over epilepsie in de *Dictionnaire des Sciences Médicales* uit 1815 geeft Esquirol een uitvoerige verhandeling over de samenhang tussen epilepsie en psychiatrische morbiditeit. Falret (1860-1861) stelde de eerste classificatie van psychiatrische stoornissen bij epilepsie voor, waarbij hij de 'accès de délire' indeed in drie groepen: peri-ictaal, interictaal en postictaal met een geprotraheerd beloop. Jackson schreef in 1875 dat 'epileptic mania' kon optreden in aansluiting op of in plaats van een epileptisch insult. In de tweede helft van de negentiende eeuw werd in Duitsland door

onderzoekers als Samt en Gaupp gewezen op het voorkomen van psychiatrische symptomen voorafgaande aan, tijdens en langdurig na toevallen.

Vanaf Kraepelin gaat de discussie over de relatie tussen epilepsie en psychosen, in het bijzonder schizofrenie. Later wordt duidelijk dat het hier gaat om schizofrenieachtige psychosen met een pleiomorfe verschijningsvorm waarbij, naast verwardheid, affectieve, psychotische en katatonie symptomen voorkomen (Trimble 1991). De laatste vijftig jaar zijn vele onderzoeken gedaan naar de psychiatrische comorbiditeit bij epilepsie waaruit is gebleken dat het risico op zowel stemmings- en angststoornissen als psychosen sterk verhoogd is in vergelijking tot de normale populatie en dat deze aandoeningen vooral peri- en interictaal voorkomen (Gaitatzis e.a. 2004). Daarnaast is vanaf de start van het gebruik van anti-epileptica duidelijk geworden dat psychiatrische symptomen ook geassocieerd kunnen zijn met het gebruik daarvan (Besag 2004).

De valkuilen bij de psychiatrische diagnostiek bij epilepsie worden toegelicht aan de hand van de beschrijving van een patiënt.

GEVALSBESCHRIJVING

Een 27-jarige patiënte werd voor nadere diagnostiek verwezen naar de kliniek neuropsychiatrie van het ziekenhuis. Op 4-jarige leeftijd deden zich de eerste insulten voor en de diagnose partiële epilepsie werd gesteld. In de daaropvolgende jaren werd zij met meerdere anti-epileptica behandeld. Op de leeftijd van 17 jaar werd een totaal IQ van 103 (*Wechsler Adult Intelligence Scale*) vastgesteld. Op 18-jarige leeftijd volgde een eerste psychiatrische opname wegens een stagnerende ontwikkeling waarbij behalve een dysfore stemming geen psychiatrische symptomen werden vastgesteld. Drie jaar later had zij nog steeds last van nachtelijke epileptische aanvallen ondanks onderhoudsbehandeling met drie anti-epileptica.

Op 24-jarige leeftijd kwamen de epileptische aanvallen ook overdag terug. Hierop werd topiramaat in een aanvangsdosering van 25 mg per dag toegevoegd aan 1200 mg oxcarbazepine en 30 mg clobazam. Een MRI-scan van de hersenen liet geen afwijkingen zien. Drie maanden na de start van topiramaat ontstonden de eerste psychotische verschijnselen en een verslechtering van het gedrag. Topiramaat werd gestaakt en kortdurend werd haloperidol voorgeschreven. Zes weken later bleek er sprake van een toename van de psychotische verschijnselen met hallucinatoire belevingen en paranoïde ideatie. De daaropvolgende 2 jaar werd zij in verband daarmee meermalen opgenomen en behandeld met verschillende antipsychotica. De diagnose werd gesteld op een psychotische stoornis Niet Anderszins Omschreven en een onderhoudsbehandeling met risperidon werd doorgevoerd.

Bij opname in onze kliniek bestond de behandeling uit 1500 mg oxcarbazepine, 20 mg clobazam en 4 mg risperidon. Nachtelijke insulten kwamen enkele malen per maand voor. Een MRI-scan liet wederom geen afwijkingen zien. De eerdere psychose in aansluiting op topiramaat werd gekenmerkt door stoornissen in de impulsregulatie, paranoïdie, beïnvloedingsgedachten, betrekkingswanen en hallucinatoire belevingen. Daarnaast

deed zich het laatste jaar onder behandeling met risperidon tweemaal een kortdurende postictale psychose voor met paranoïde belevingen, visuele hallucinaties, heftige angsten en desoriëntatie in tijd, plaats en persoon, bij een helder bewustzijn. Gedurende de opname werd het gebruik van risperidon gestaakt en deden zich nog enkele nachtelijke insulten voor met postictaal gedurende enkele uren tot een dag paranoïde ideatie. Het anti-epilepticabeleid werd niet gewijzigd.

Neuropsychologisch onderzoek toonde een gemiddeld intellectueel niveau aan (IQ volgens de Groninger Intelligentietest 2: 93; Raven IQ Test: 99; Nederlandse Leestest voor Volwassenen: 108). Er werd een sterk vertraagde informatieverwerking waargenomen. Voorts konden cognitieve functiestoornissen worden vastgesteld. Tevens viel op dat patiënte moeite had met het hanteren van abstracte taal. Haar persoonlijkheidsprofiel werd gekenmerkt door enerzijds een afhankelijke, passief vermijdende stijl en gevoelens van benadeling, anderzijds een hoog verwachtingspatroon van zichzelf en de omgeving.

Patiënte werd ontslagen met als diagnoses: voorheen door topiramaat geïnduceerde psychose met een voortschrijdend beloop; op dit moment epilepsie en kortdurende postictale psychosen.

LITERATUUR

De prevalentie van psychosen bij epilepsie wordt geschat op 2-7% (Gaitatzis e.a. 2004), waarvan een kwart postictaal is (Torta & Keller 1999) en 10-30% interictaal (Trimble e.a. 2000). Als risicofactoren worden genoemd: bepaalde typen epilepsie, in het bijzonder complex partiële aanvallen, debuut van de epilepsie op jonge leeftijd, ernst van de epilepsie, therapieresistentie, gebruik van meerdere anti-epileptica (Gaitatzis e.a. 2004; Sachdev 1998), mogelijk hyponatriëmie (Kanner e.a. 1996), verlaagd foliumzuur en verhoogd homocysteïne (Monji e.a. 2005). In 2 grote onderzoeken naar interictale en postictale psychosen werd geen associatie gevonden tussen respectievelijk psychose en epilepsietype (Adachi e.a. 2002) of tussen psy-

TABEL 1 Vormen van psychosen bij patiënten met epilepsie

	Ictaal	Postictaal	Alternative psychosis	Interictaal
Bewustzijn	Gestoord	Normaal tot gestoord	Normaal	Normaal
Duur	Uren tot dagen	Dagen tot weken	Dagen tot weken	Maanden
eeg	Status epilepticus	Toename epileptische en langzame activiteit	Genormaliseerd	Onveranderd
Behandeling	Anti-epileptica	Meestal spontaan herstel	Verlagen dosis anticonvulsivum	Antipsychoticum

Naar Trimble & Schmitz 1997

chosen en een voorgeschiedenis of familiale belasting met psychotische stoornissen (Alper e.a. 2001). De prevalentie van epilepsie bij schizofrenie verschilt niet van die in de normale populatie (Gélisse e.a. 1999).

Klinische manifestaties van epilepsie kunnen als het ware worden vervangen door gedragsafwijkingen met inbegrip van psychotische symptomen. Dit fenomeen wordt aangeduid als 'alternative psychosis' of 'forced normalization' en is vooral in relatie gebracht met normalisering van het eeg onder polytherapie met anti-epileptica (Prüter & Pohlmann-Eden 2002). Het bestaan ervan is nog steeds onderwerp van discussie (Akanuma e.a. 2005; Krishnamoorthy & Trimble 1999).

Een onderscheid moet worden gemaakt tussen post- en interictale psychosen. De postictale psychosen zijn de meest voorkomende (25%) en treden op kort na een toeval met soms een vrij interval van enkele uren tot dagen. Ze worden gekenmerkt door verwardheid, automatismen, on-aangepast gedrag, intact of omneveld bewustzijn, hallucinatoire ervaringen op diverse sensorische gebieden, paranoïde belevingen, stemmingsontregeling met vooral (hypo)mane (rondom religieuze en mystieke thema's) en soms ook depressieve verschijnselen. De symptomen verdwijnen geleidelijk binnen een aantal dagen zonder behandeling met antipsychotica en er bestaat een amnesie voor de psychotische episode. De interictale psychose komt weinig voor (naar schatting 5%) en wordt gekenmerkt door een meestal niet-chronisch beloop en schizofrenieachtige, schneiderpositieve symptomen zoals paranoïde wanen met frequent een religieuze inhoud, beïnvloedingsgedachten, akoustische hallucinaties met als regel

een bedreigend karakter en soms formele denkstoornissen. Het affect blijft intact en van een geleidelijke verslechtering, ook bij een jarenlang beloop, is geen sprake (Gaitatzis e.a. 2004; Kanemoto e.a. 1996; Prüter & Pohlmann-Eden 2002; Swinkels e.a. 2005; Trimble 1991). In tegenstelling tot bij de postictale psychosen, zijn antipsychotica hier wel geïndiceerd, echter uitsluitend bij een voortschrijdend beloop en nadat eerst de behandeling met anti-epileptica is geoptimaliseerd (Kanner 2004). Daarnaast bestaat de ictale psychose waarvoor primair een behandeling met anti-epileptica is aangewezen (Trimble & Schmitz 1997).

Zie voor de diverse vormen van psychose bij epilepsie tabel 1.

Het is opmerkelijk dat nog steeds onzekerheid bestaat over nagenoeg alle aspecten van de psychopathologie bij epilepsie. De International League Against Epilepsy (ILAE) beschouwt psychiatrische stoornissen bij epilepsie als unieke neuropsychiatrische syndromen die onafhankelijk van de DSM en de ICD moeten worden geclassificeerd (Malmgren e.a. 2003).

Het gebruik van anti-epileptica leidt in een beperkt aantal gevallen tot psychiatrische bijwerkingen (zie tabel 2), die moeten worden onderscheiden van enerzijds aan epilepsie gerelateerde psychiatrische symptomen, en anderzijds onttrekkings- en intoxicatieverschijnselen met de daarbij behorende delirante reacties.

Bij topiramaat wordt de idiosyncratische psychose gekenmerkt door een subacuut begin met enerzijds verwardheid, hallucinaties, paranoïdie en stemmingsschommelingen, en anderzijds agitatie, agressie en cognitieve problemen (Verhoeven e.a. 2002).

TABEL 2 Stofnaam	Psychiatrische bijwerkingen van anti-epileptica			
	Psychose	Depressie	Verwardheid	Agitatie
Benzodiazepinen	-	+	+	+
Carbamazepine	+	-	+	+
Ethosuximide	+	+	-	+
Felbamaat	+	+	-	+
Fenobarbital	-	+	+	+
Fenytoïne	+	-	+	+
Gabapentine	-	-	-	+
Lamotrigine	-	-	+	+
Levetiracetam	++	+	-	+
Oxcarbazepine	-	-	-	-
Tiagabine	-	+	-	-
Topiramaat	++	+	+	+
Valproïnezuur	-	-	-	+
Vigabatrine	+	+	+	+
Zonisamide	+	+	-	+

Samengesteld uit Besag 2001; Glauser 2004; Schmitz 1999

BESPREKING

Bij de beschreven patiënte is sprake van terugkerende postictale psychotische episodes waarvoor een behandeling met antipsychotica niet primair is geïndiceerd. Voorts is van belang dat de jarenlange gedeeltelijk therapieresistente epilepsie en/of het gebruik van meerdere anti-epileptica heeft geleid tot een ontwikkelingsachterstand en tot een interferentie met het cognitief functioneren.

Deze gevalsbeschrijving illustreert de complexe samenhang tussen epilepsie en psychiatrische symptomen, in het bijzonder de verschillende typen van psychotische stoornissen en de inadequaatheid van het hanteren van het DSM-diagnostische systeem in dergelijke gevallen. Het mag duidelijk zijn dat voor de differentiële diagnostiek en de behandeling een grondige neuropsychiatrische kennis is vereist.

LITERATUUR

- Adachi, N., Onuma, T., Hara, T., e.a. (2002). Frequency and age-related variables in interictal psychoses in localization-related epilepsies. *Epilepsy Research*, 48, 25-31.
- Akanuma, N., Kanemoto, K., Adachi, N., e.a. (2005). Prolonged postictal psychosis with forced normalization (Landolt) in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 6, 456-459.
- Alper, K., Devinsky, O., Westbrook, L., e.a. (2001). Premorbid psychiatric risk factors for postictal psychosis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 13, 492-499.
- Berios, G.E. (1979). Insanity and epilepsy in the nineteenth century. In M. Roth & V. Cowie (Red.), *Psychiatry, Genetics and Pathography* (pp. 161-171). Londen: Gaskell Press.
- Besag, F.M. (2001). Behavioural effects of the new anticonvulsants. *Drug Safety*, 24, 513-536.
- Besag, F.M. (2004). Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update. *Expert Opinion on Drug Safety*, 3, 1-8.
- Esquirol, J.E.D. (1815). Epilepsie. In *Dictionnaire des Sciences Médicales*, Paris (pp. 510-545).
- Falret, J.P. (1860-1861). Epilepsie. *Archives Générales de Médecine*, 18, 423-443.
- Gaitatzis, A., Trimble, M.R., & Sander, J.W. (2004). The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110, 207-220.
- Gélisse, P., Samuelian, J.C., & Genton, P. (1999). Is schizophrenia a risk factor for epilepsy or acute symptomatic seizures? *Epilepsia*, 40, 1566-1571.
- Glauser, T.A. (2004). Behavioral and psychiatric adverse events associated with antiepileptic drugs commonly used in pediatric patients. *Journal of Child Neurology (Suppl. 1)*, 19, S25-S38.
- Kanemoto, K., Kawasaki, J., & Kawai, I. (1996). Postictal psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses. *Epilepsia*, 37, 551-556.
- Kanner, A.M. (2004). Recognition of the various expressions of anxiety

- ety, psychosis, and aggression in epilepsy. *Epilepsia*(Suppl. 2), 45, S22-S27.
- Kanner, A.M., Stagno, S., Kotagal, P., e.a. (1996). Postictal psychiatric events during prolonged video-electroencephalographic monitoring studies. *Archives of Neurology*, 53, 258-263.
- Krishnamoorthy, E.S., & Trimble, M.R. (1999). Forced normalization: clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia*(Suppl. 10), 40, S57-S64.
- Malmgren, K., Flink, R., Guekht, A.B., e.a. (2003). ILAE Commission of European Affairs Subcommittee on European Guidelines 1998-2001: The provision of epilepsy care across Europe. *Epilepsia*, 44, 727-731.
- Monji, A., Yanagimoto, K., Maekawa, T., e.a. (2005). Plasma folate and homocysteine levels may be related to interictal 'schizophrenia-like' psychosis in patients with epilepsy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25, 3-5.
- Prüter, Ch., & Pohlmann-Eden, B. (2002). Die Epilepsiepsychosen. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 70, 303-312.
- Sachdev, P. (1998). Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *The American Journal of Psychiatry*, 155, 325-336.
- Schmitz, B. (1999). Psychiatric syndromes related to antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 40(Suppl. 10), S65-S70.
- Swinkels, W.A., Kuyk, J., Van Dyck, R., e.a. (2005). Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 7, 37-50.
- Temkin, O. (1971). *The falling sickness. A history of Epilepsy from the Greeks to the Beginnings of Modern Neurology. Second Edition.* Baltimore/London: Johns Hopkins Press.
- Torta, R., & Keller, R. (1999). Behavioral, psychotic and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features and therapeutic implications. *Epilepsia*, 40(Suppl. 10), 2-20.
- Trimble, M.R. (1991). *The Psychoses of Epilepsy.* New York: Raven Press.
- Trimble, M.R., Ring, H.A., & Schmitz, B. (2000). Epilepsy. In B.S. Fogel, R.B. Schiffer & S.M. Rao (Red.), *Synopsis of Neuropsychiatry* (pp. 469-489). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Trimble, M.R., & Schmitz, B. (1997). The psychoses of epilepsy/schizophrenia. In J. Engel & T.A. Pedley (Red.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Volume II.* (pp. 2071-2081). New York: Lippincott-Raven.
- Verhoeven, W.M., Boermans, J.A., van der Heijden, F.M., e.a. (2002). Psychosen door behandeling met topiramaat. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 146, 2093-2095.

AUTEURS

W.M.A. VERHOEVEN is zenuwarts en opleider en werkzaam bij het Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie te Venray en bijzonder hoogleraar bij de afdeling psychiatrie van het Erasmus MC te Rotterdam.

W.B. GUNNING is neuroloog en kinder- en jeugdpsychiater en werkzaam bij het Epilepsiecentrum Kempenhaeghe te Heeze.

J.H.A.M. TUERLINGS is arts in opleiding tot psychiater en klinisch geneticus en werkzaam bij het Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie te Venray.

J.I.M. EGGER is klinisch neuropsycholoog/gz-psycholoog en werkzaam bij het Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie te Venray.

S. TUINIER is als psychiater/researchcoördinator werkzaam bij het Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie te Venray. Correspondentieadres: W.M.A. Verhoeven, zenuwarts, Opleider Medisch Specialisten, Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie, Stationsweg 46, 5803 AC Venray.

E-mail: wverhoeven@vvgi.nl.

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 16-3-2006.

SUMMARY

Psychoses and Epilepsy. A case study – W.M.A. Verhoeven, W.B. Gunning, J.H.A.M. Tuerlings, J.I.M. Egger, S. Tuinier –

Over the last few decades much research has been done into the raised level of psychiatric comorbidity in epilepsy. On the basis of a case study of a patient suffering from post-ictal psychoses we explain the psychiatric differential diagnosis within the framework of epilepsy and we investigate the frequent psychiatric side-effects of anticonvulsants. It is concluded that the links between epilepsy and psychiatric symptoms are complex and that the neuropsychiatry of epilepsy is concerned with syndromes that are unique and do not fit into modern psychiatric classification systems.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 48(2006)10, 809-814]

KEY WORDS anticonvulsants, epilepsy, psychotic disorders