

ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΨΥΧΩΣΗ

Κυζιρίδης Θ.Χ., Θεοφυλίδης Α., Νηματούδης Ι.Αλ.
Γ΄ Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η επιληψία, νόσος γνωστή από την αρχαιότητα, αποτελεί συχνή νευροψυχιατρική πάθηση. Οι ψυχιατρικές διαταραχές που συνυπάρχουν σε αυτούς τους ασθενείς καλύπτουν σχεδόν όλο το φάσμα της ψυχοπαθολογίας και αποτελούν αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας και μελέτης.

Οι ψυχώσεις μπορούν να εμφανιστούν τόσο ως μεσοκρισικές ψυχωτικές διαταραχές όσο και ως ψυχωτικά φαινόμενα σε άμεση χρονική συσχέτιση είτε με το επεισόδιο της επιληπτικής κρίσης ή με την αντιεπιληπτική αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής.

Η αναγνώριση και η κατανόηση των ψυχώσεων στους ασθενείς με επιληψία βοηθά στην έγκαιρη διάγνωση και στην καλύτερη αντιμετώπιση. Με αυτό τον τρόπο, προλαμβάνεται η επιδείνωση της υγείας και της ποιότητας ζωής των ασθενών και εξοικονομούνται χρήματα από την αποφυγή της νοσηλείας τους. Επιπλέον, η συνεργασία νευρολόγου και ψυχιάτρου σε αυτές τις περιπτώσεις εξασφαλίζει την παροχή πληρέστερης, απαρτιωμένης φροντίδας των ασθενών με επιληψία σε ένα ολιστικό, βιοψυχοκοινωνικό πλαίσιο.

Η εργασία αποτελεί ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και στοχεύει στην περιγραφή της συχνότητας, της κλινικής εικόνας και της αιτιοπαθογένεσης των ψυχώσεων που μπορεί να εμφανιστούν στους ασθενείς με επιληψία. Ιδιαίτερη βαρύτητα δίνεται στη μεσοκρισική και στη μετακρισική ψύχωση λόγω της συχνότητας, της βαρύτητας και της επίδρασής τους στη ζωή των ασθενών και των οικογενειών τους.

Λέξεις ευρητηρίου: Επιληψία, μεσοκρισική ψύχωση, μετακρισική ψύχωση, νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, ψύχωση

EPILEPSY AND PSYCHOSIS

Kyziridis T.Chr., Theophylidis A., Nimatoudis I.A.I.
3rd Department of Psychiatry, AUTH, AHEPA University Hospital of Thessaloniki

Abstract

Epilepsy, a disorder known since antiquity, is a common neuropsychiatric disease. Comorbidity psychiatric phenomena in these patients cover literally the whole spectrum of psychopathology and are the object of intensive research and study.

Psychoses in epilepsy may manifest as interictal disorders as well as psychotic phenomena that have a close time relationship either with the seizure episode or with the antiepileptic treatment.

Recognition and understanding of psychosis in patients with epilepsy is of great help for proper diagnosis and better treatment. This way, prevention of deterioration of the health status and the quality of life of patients may be achieved. Furthermore, economic gains may ensue due to the reduction of hospitalizations for these problems. Co-operation between neurologists and psychiatrists for the medical care of these patients is of great importance since it ensures that provision of full and better care in a holistic, biopsychosocial matrix takes place.

We present a literature review and we describe the frequency, clinical manifestations and etiopathogenesis of psychoses in patients with epilepsy. We focus on interictal and postictal psychoses due to their higher frequency rate, their severity and their adverse effects for the life of patients and their families.

Key words: Epilepsy, interictal psychosis, neuropsychiatric manifestations, postictal psychosis, psychosis

Εισαγωγή

Η ψύχωση στους ασθενείς με επιληψία είχε αναγνωρισθεί από την αρχαιότητα και είχε περιγραφεί με λεπτομέρειες στα μέσα του 19^{ου} αιώνα (1). Ο Γάλλος ψυχίατρος Esquirol είχε διαπιστώσει την ύπαρξη παροδικής σχέσης μεταξύ «τρέλλας» και επιληπτικών κρίσεων και είχε περιγράψει την «επιληπτική μανία», η οποία μπορούσε να εμφανιστεί πριν ή μετά το επεισόδιο των επιληπτικών κρίσεων αλλά και ανεξάρτητα από αυτό (2).

Ένας άλλος Γάλλος ψυχίατρος, ο Morel, είχε δημοσιεύσει το 1860 σειρά περιπτώσεων με παροξυσμικές διαταραχές συμπεριφοράς, τις οποίες θεωρούσε ισοδύναμα της επιληψίας. Πίστευε ότι επρόκειτο για συγκεκριμένες μορφές επιληψίας, που μπορούσαν να εμφανιστούν χωρίς την εκδήλωση επιληπτικών σπασμών, και τις θεωρούσε τα βασικά χαρακτηριστικά της «επιληπτικής τρέλλας» (2). Την ίδια χρονιά, ο, επίσης, Γάλλος ψυχίατρος Falret διαχώρισε τις επιληπτικές ψυχώσεις σε τρεις ομάδες: στις παροδικές περιφερικές, στις χρόνιες και στη γνήσια επιληπτική ψύχωση (3).

Για αιώνες η επιληψία εθεωρείτο ψυχιατρική πάθηση. Στις αρχές του 20^{ου} αιώνα, όμως, επικράτησε η άποψη ότι δεν υπήρχε αιτιολογική σχέση μεταξύ επιληψίας και ψύχωσης και έτσι η πρώτη έπαψε να θεωρείται ψυχική νόσος. Υπήρχε μάλιστα η πίστη ότι τα ψυχωτικά συμπτώματα ήταν σπάνια στους ασθενείς με επιληψία κάτι που οδήγησε στην άποψη ότι επιληψία και ψύχωση ανταγωνίζονταν η μία την άλλη (4). Η ανακάλυψη του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (HEG) στα μέσα του 20^{ου} αιώνα οδήγησε σε αναθεώρηση της σκέψης γύρω από αυτή τη σχέση (5).

Οι ασθενείς με επιληψία φαίνονται γενικότερα ευάλωτοι στην εκδήλωση μείζονων ψυχιατρικών διαταραχών, όπως οι ψυχώσεις. Η χρόνια ψύχωση, που εκδηλώνεται στα μεσοδιαστήματα των επεισοδίων επιληπτικών κρίσεων, και οι επεισοδιακές ψυχώσεις ανήκουν σε αυτή την ομάδα, αν και ορισμένες μορφές των τελευταίων μάλιστα δεν κατατάσσονται εδώ καθώς πρόκειται περισσότερο για οξείες ψυχωτικές καταστάσεις (6). Η αναγνώρισή τους είναι απαραίτητη για την έγκαιρη αντιμετώπισή τους. Προς αυτή την κατεύθυνση είναι σημαντική η συνεργασία νευρολόγου και ψυχιάτρου, ιδιαίτερα σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου.

Γενικότερα, με βάση πολλές μελέτες, υπάρχει αυξημένη συχνότητα σχιζοφρενικόμορφων ψυχώσεων σε πάσχοντες από επιληψία (7-11). Η συχνότητα της ψύχωσης στην επιληψία είναι υψηλότερη σε νοσηλευόμενους ασθενείς ψυχιατρικών τμημάτων και χαμηλότερη σε εξωτερικούς ασθενείς νευρολογικών ιατρείων. Οι ψυχωτικές διαταραχές, που εκδηλώνονται στα μεσοδιαστήματα των επιληπτικών κρίσεων, ανευρίσκονται σε 7-9% των ασθενών με επιληψία στην κοινότητα και ο επιπολασμός της ψύχωσης στην επιληψία, μεταξύ νοσηλευόμενων σε ψυχιατρικά τμήματα, φθάνει στο 19-25% (8, 12).

Επιληψία και ψύχωση μπορεί να προκύπτουν από

κάποια μορφή εγκεφαλικής δυσλειτουργίας που είναι κοινή και στις δύο παθήσεις (η πιθανότερη εκδοχή) ή η δεύτερη μπορεί να είναι συνέπεια της επιληπτογόνου δραστηριότητας. Οι περισσότερες μορφές επιληπτικών ψυχώσεων συμβαίνουν συχνότερα στις εστιακές επιληψίες, ιδιαίτερα στις σύνθετες (6).

Δομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες σε ασθενείς με ψύχωση, και ειδικότερα με σχιζοφρένεια, θα μπορούσαν να συμβάλλουν σε αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης επιληπτικών κρίσεων: οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό συννόησης με επιληψία κατά 11 φορές (13, 14). Υπάρχει σημαντική αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των δύο νόσων όσον αφορά κλινικο-επιδημιολογικά, παθολογοανατομικά και νευροεπιχειριστικά δεδομένα (13, 15).

Ψυχώσεις της επιληψίας

Τα ψυχωτικά φαινόμενα στους ασθενείς με επιληψία ταξινομούνται σε αυτά που σχετίζονται με τις επιληπτικές κρίσεις και σε αυτά που σχετίζονται με την αντιεπιληπτική θεραπεία (Πίνακας 1) (1, 17):.

- Τα φαινόμενα κατά το επεισόδιο των επιληπτικών κρίσεων συνήθως εκδηλώνονται με ντελίριο, ανταποκρίνονται στην αντιεπιληπτική αγωγή και σχετίζονται με τη συνεχιζόμενη επιληπτική δραστηριότητα.
- Τα μετακρισικά επεισόδια συμβαίνουν συνήθως 24-48 ώρες μετά από ένα επεισόδιο επιληπτικών κρίσεων και είναι βραχυχρόνια. Τα ψυχωτικά συμπτώματα περιλαμβάνουν παραληρητικές ιδέες και ψευδαισθήσεις με θρησκευτικό περιεχόμενο και παρανοϊκότητα.
- Οι μεσοκρισικές ψυχώσεις έχουν χρόνια πορεία με σχιζοφρενικόμορφη συμπτωματολογία και, συνήθως, απουσία σχέσης με τα επεισόδια των επιληπτικών κρίσεων.
- Βίαιη ομαλοποίηση (forced normalization) ή εναλλακτική ψύχωση (alternative psychosis).
- De novo ψύχωση μετά από χειρουργική επέμβαση για την αντιμετώπιση της επιληψίας.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται συνοπτικά τα βασικά χαρακτηριστικά στις διάφορες μορφές ψυχώσεων της επιληψίας.

Χρόνια μεσοκρισική ψύχωση

Ανευρίσκεται σε 2-10% των ασθενών με επιληψία (10) και στο 10-30% σε μη επιλεγμένες σειρές περιπτώσεων ασθενών (19). Οι μεσοκρισικές ψυχώσεις είναι λιγότερο συχνές από τις περιφερικές αλλά, κλινικά, περισσότερο σημαντικές από απόψεως βαρύτητας και διάρκειας (18).

Οι ασθενείς έχουν 2 ως 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης σχιζοφρένειας ή σχιζοφρενικόμορφης ψύχωσης (9, 20) και αυτή η σχιζοφρενικόμορφη ψύχωση είναι 6-12 φορές περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με επιληψία παρά στον γενικό

Πίνακας 1. Διάκριση των ψυρώσεων σε ασθενείς με επιληψία (16)

1.	Χρόνια μεσοκρισική ψύχωση
2.	Επεισοδιακή/παροδική ψύχωση της επιληψίας Επεισοδιακή μεσοκρισική ψύχωση Ψύχωση σχετιζόμενη με το επεισόδιο επιληψίας
3.	Ψύχωση της κρίσιμης φάσης
4.	Μετακρισική ψύχωση Ψύχωση σχετιζόμενη με τη θεραπεία της επιληψίας
5.	Ψύχωση σχετιζόμενη με την αντιεπιληπτική αγωγή
6.	Εναλλασσόμενη ψύχωση/βίαιη ομαλοποίηση
7.	Ψύχωση μετά από χειρουργική της επιληψίας
8.	Ψύχωση και επιληψία δευτεροπαθώς στα πλαίσια άλλης νευρολογικής νόσου <ul style="list-style-type: none"> • Αγγειακή εγκεφαλική νόσος • Τραύμα εγκεφάλου • Νεοπλασματική νόσος εγκεφάλου • Φλεγμονώδη/λοιμώδη νοσήματα • Μεταβολικά/γενετικά νοσήματα • Νευροεκφυλιστικά νοσήματα • Εξωγενή τοξικά αίτια

πληθυσμό (10). Ιστορικό εμπύρετων σπασμών, που τελικά οδηγούν σε επιληψία, σχετίζεται με 3ηλίσιο κίνδυνο εκδήλωσης σχιζοφρένειας (21). Ο κίνδυνος εκδήλωσης ψύχωσης έχει σχετιστεί τόσο με γενικευμένες όσο και με εστιακές επιληψίες, και όχι μόνο με την κροταφική επιληψία, και ιδιαίτερα αυτήν του αριστερού κροταφικού λοβού (22, 23). Η χρόνια μεσοκρισική ψύχωση εκδηλώνεται 10 χρόνια ή και περισσότερο μετά την επιληψία (22, 24-26) και μακροχρόνιο ιστορικό μη ελεγχόμενων επιληπτικών κρίσεων οδηγεί σταδιακά σε αυτή τη χρόνια κατάσταση (1).

Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνονται η βαρύτητα και η συχνότητα της επιληψίας καθώς και παράμετροι σχετιζόμενες με εισαγωγή σε νοσοκομεία λόγω της νόσου, όπως η αυξημένη ηλικία πρώτης εισαγωγής σε νοσοκομείο για επιληψία (8, 9, 19, 27), πιθανώς η ηλικία έναρξης, χωρίς πάντως να είναι σταθερά τα ευρήματα (8, 27, 28), πιθανώς η βλάβη του κυρίαρχου λοβού σε ασθενείς με κροταφική επιληψία (29-32), αν και, αναφορικά με το τελευταίο, υπάρχουν και αρκετά αρνητικά ευρήματα (8, 19, 27, 28, 33, 34), και οικογενειακό ιστορικό ψυχιατρικών διαταραχών (9, 27, 35, 36).

Ατομικό ιστορικό επιληψίας αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης σχιζοφρένειας όταν δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ψύχωσης (9). Όσον αφορά τη γενετική προδιάθεση, με λιγοστές εξαιρέσεις, δεν έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα ψυχικών διαταραχών σε συγγενείς αυτών των ασθενών (9, 29), ούτε αυξημένη συχνότητα στις γυναίκες (27, 37). Οι ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για ψύχωση στην επιληψία σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου (38).

Αυτή η ψύχωση έχει γενικά περιγραφεί ως σχιζοφρενικόμορφη ψύχωση της επιληψίας (24, 39): στην κλινική πράξη είναι πολλές φορές εξαιρετικά δύσκολο να γίνει διαφορική διάγνωση και να καθορίσει κάποιος με ακρίβεια αν πρόκειται για σχιζοφρένεια ή όχι. Σε αυτό το πλαίσιο, σημαντική είναι η μελέτη των Slater et al. (39), η οποία κατέδειξε ως μέση ηλικία έναρξης της ψύχωσης τα 30 έτη και ως μέση διάρκεια της επιληψίας τα 14 έτη με όλα τα βασικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας να είναι παρόντα. Το χρονικό διάστημα μεταξύ έναρξης επιληψίας και μεσοκρισικής ψύχωσης είναι αξιοσημείωτα σταθερό, στο εύρος των 11-15 ετών (38).

Σε σύγκριση με τους ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια, αυτοί με τη σχιζοφρενικόμορφη ψύχωση της επιληψίας τείνουν γενικά να μην παρουσιάζουν τα προνοσηρά χαρακτηριστικά προσωπικότητας των πρώτων (39), να παρουσιάζουν περισσότερες συναισθηματικού τύπου διαταραχές (40), με λιγότερα αρνητικά συμπτώματα και να ανταποκρίνονται σε χαμηλότερες δόσεις αντιψυχωτικών φαρμάκων (41), αν και έχουν παρόμοια νευροψυχολογικά προφίλ και πολλές φορές συμπτωματολογία ταυτόσημη (40, 42). Συγγραφείς έχουν παρατηρήσει γενικά απουσία διαταραχών του ειρμού της σκέψης και κατατονικών συμπτωμάτων, υπεροχή των οπτικών έναντι των ακουστικών ψευδαισθήσεων, λιγότερο καλὰ συστηματοποιημένα παραληρήματα και μικρότερη αναγκαιότητα για αντιψυχωτική αγωγή (43-46).

Η μακροχρόνια πρόγνωση της μεσοκρισικής ψύχωσης θεωρείται καλύτερη έναντι της αντίστοιχης για τη σχιζοφρένεια (45, 47), αν και γενικά απουσιάζουν μακροχρόνιες μελέτες (18).

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά των ψυχώσεων σε σχέση με την επιληπτική δραστηριότητα (18)

	ΜΕΣΟΚΡΙΣΙΚΗ	ΚΡΙΣΙΚΗ	ΜΕΤΑΚΡΙΣΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΡΙΣΙΚΗ	ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ
Σχετική συχνότητα	Περίπου 20%	Περίπου 10%	Περίπου 50%	Περίπου 10%	Περίπου 10%
Επίπεδο συνείδησης	Φυσιολογικό	Διαταραγμένο	Διαταραγμένο ή φυσιολογικό	Διαταραγμένο	Φυσιολογικό
Τυπικά χαρακτηριστικά	Σχιζοφρενικόμορφη ψυχοπαθολογία	Ήπια κινητικά συμπτώματα	Φωτεινό διάλειμμα	Συχνά συμβαίνει κατά την προεγχειρητική εκτίμηση	Αρχικό σύμπτωμα αποτελεί η αύπνια
Διάρκεια	Μήνες	Ώρες ως ημέρες	Ημέρες ως εβδομάδες	Ημέρες ως εβδομάδες	Εβδομάδες
ΗΕΓ	Αμετάβλητο	Εικόνα επιληπτικού status	Αυξημένη επιβράδυνση, αυξημένη επιληπτόμορφη δραστηριότητα	Αυξημένη επιβράδυνση, αυξημένη επιληπτόμορφη δραστηριότητα	Ομαλοποιημένο
Πρωταρχική θεραπεία	Αντιψυχωτικά	Ενδοφλέβια αντιεπιληπτικά	Βενζοδιαζεπίνες, έλεγχος επιληπτικών κρίσεων	Βενζοδιαζεπίνες, έλεγχος επιληπτικών κρίσεων	Ρύθμιση ύπνου, ελάττωση αντιεπιληπτικών

Επεισοδικές ψυχώσεις της επιληψίας

Πρόκειται κατά κανόνα για βραχεία ψυχωτικά επεισόδια (48), τα οποία ταξινομούνται με βάση τη χρονική τους συσχέτιση με το επεισόδιο της επιληπτικής κρίσης. Η ψύχωση κατά το επεισόδιο της επιληπτικής κρίσης δεν είναι ιδιαίτερα συχνή. Εκδηλώνεται με αντιληπτικές διαταραχές (οπτικές και ακουστικές ψευδαισθήσεις) που συνδυάζονται με συναισθηματικά συμπτώματα και γνωστικές διαταραχές (1).

Οι παραληρητικές ιδέες και οι ψευδαισθήσεις σε αυτά τα επεισόδια μπορούν να παρατηρηθούν υπό διαφορετικές οπτικές γωνίες (38, 49, 50), τις δε αυτές «επιληπτικές ψευδαισθήσεις» ο Gastaut θεωρούσε σύνθετες αισθητηριακές εκδηλώσεις ή αντιλήψεις (51). Οι παραληρητικές ιδέες εμφανίζονται λιγότερο συχνά από τις ψευδαισθήσεις (52).

Αυτή η παροδική ψύχωση εικάζεται ότι μπορεί να είναι αποτέλεσμα συνεχιζόμενων επιληπτόμορφων εκφορτίσεων χωρίς άλλα συμπτώματα επιληψίας (53) και μπορεί να είναι επέκταση των επιληπτικών αντιληπτικών εικόνων ή της επιληπτικής αύρας (54).

Οι ψευδαισθήσεις κατά το επεισόδιο της επιληπτικής κρίσης είναι βραχείας διάρκειας, συνήθως εκδήλωση ορισμένων τύπων εστιακής επιληψίας που πολλαπλές φορές περιγράφονται ως επιληπτική αύρα (55). Οι εστιακές κρίσεις του βρεγματικού λοβού μπορεί να εκδηλωθούν ως παραισθήσεις ή αίσθηση καψίματος ή τρεχούμενου νερού, με ταχεία μετακίνηση από ένα τμήμα του σώματος σε άλλο. Οι κρίσεις της νήσου του Reil μπορεί να οδηγήσουν σε διάφορες αισθήσεις

στην κοιλιά, αυτές της ηλικίας του Heschl σε στοιχειώδεις ακουστικές ψευδαισθήσεις και αυτές του ινιακού λοβού σε βραχείες οπτικές ψευδαισθήσεις (56-58).

Παρακρισική ψύχωση

Οι περισσότεροι συγγραφείς δεν την κατατάσσουν ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα αλλά την συμπεριλαμβάνουν στη μετακρισική ψύχωση. Σε αυτή, τα συμπτώματα εκδηλώνονται βαθμιαία και παράλληλα με την αύξηση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων. Ταχύτερη εκδήλωση αυτής της ψύχωσης μπορεί να λάβει χώρα ιδιαίτερα κατά την προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών με ανθεκτική επιληψία. Η διαταραχή του επιπέδου συνειδήσεως είναι πιο συχνή από αυτή που συναντά κάποιος στην κλασική μετακρισική ψύχωση (18).

Μετακρισική ψύχωση

Ο όρος αναφέρεται σε βραχεία, αυτοπεριοριζόμενα ψυχωτικά επεισόδια αιφνίδιας έναρξης μετά από επεισόδιο επιληπτικής κρίσης (28, 59-63). Για να συμπεριληφθεί στις μετακρισικές ψυχώσεις, το ψυχωτικό επεισόδιο πρέπει να εμφανίζεται αμέσως μετά το επεισόδιο της επιληπτικής κρίσης ή μέσα σε μία εβδομάδα από την επάνοδο φυσιολογικής ψυχικής κατάστασης και να έχει διαρκέσει μεταξύ 24 ωρών και 3 μηνών. Συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς με μακροχρόνια φαρμακοανθεκτική επιληψία (62).

Πιθανώς πρόκειται για την πλέον συχνή ψυχωτική

διαταραχή σε ασθενείς με επιληψία με τον επιπολασμό να βρίσκεται περίπου στο 6% (59, 61) και τη συχνότητα, μεταξύ των ψυχώσεων της επιληψίας, στο 25% (18). Οι περισσότερες μετακρισικές ψυχώσεις ξεκινούν μετά από γενικευμένες τονικο-κλιονικές κρίσεις και σπανιότερα μετά από σύνθετες εστιακές επιληπτικές κρίσεις με δευτεροπαθή γενίκευση (39). Πάντως, η σχέση τους με τον τύπο της επιληψίας δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη (19, 62, 64, 65).

Η ύπαρξη φωτεινού διαλείμματος μετά το επεισόδιο της επιληπτικής κρίσης βοηθά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ μετακρισικού ψυχωτικού επεισοδίου και μετακρισικής συγχυτικής κατάστασης (66). Αυτό το φωτεινό διάλειμμα είναι ένα μοναδικό χαρακτηριστικό της μετακρισικής ψύχωσης (62) και παρατηρείται σε περίπου 60% των επεισοδίων (27, 35).

Το μετακρισικό ψυχωτικό επεισόδιο ξεκινά μετά το φωτεινό διάλειμμα, που τυπικά παρατηρείται και διαρκεί ως 72 ώρες, συνήθως διαρκεί λιγότερο από μία εβδομάδα και σπανιότερα περισσότερες από δύο (60), χαρακτηρίζεται δε από έντονη συναισθηματική συμπτωματολογία, με μανιακούς ή υπομανιακούς χαρακτήρες, έντονη καχυποψία και παραληρητικές ιδέες μεγαλείου ή θρησκευτικού περιεχομένου (67). Οι οπτικές ψευδαισθήσεις είναι συχνότερες από τις ακουστικές (65) και παραληρητικές ιδέες μεγαλείου ή θρησκευτικού περιεχομένου είναι συχνές (65, 68).

Παράγοντες κινδύνου αποτελούν το οικογενειακό ιστορικό συναισθηματικής διαταραχής (59) και αυτοί οι ασθενείς τείνουν να έχουν συχνότερα επεισόδια επιληπτικών κρίσεων με δευτεροπαθή γενίκευση (28, 60), αμφοτερόπλευρη παθολογία στον κροταφικό λοβό (28, 60, 62, 63) ή χειρουργική εκτομή του κροταφικού λοβού (69, 70). Φαίνεται πως συχνότερα συμβαίνουν σε ασθενείς με εστιακή επιληψία, ιδιαίτερα όταν η εστία βρίσκεται στον κροταφικό ή στον μετωπιαίο λοβό (66, 71).

Οι μετακρισικές ψυχώσεις εμφανίζονται σε ασθενείς με μεταγενέστερη έναρξη επιληψίας και σε πιο όψιμη ηλικία συγκριτικά με τις μεσοκρισικές ψυχώσεις. Παρουσιάζουν ιδιαίτερη συσχέτιση με την κροταφική επιληψία, τους σύνθετους εστιακούς σπασμούς και οι ασθενείς είναι λιγότερο πιθανό να παρουσιάζουν ιστορικό μαθησιακών δυσκολιών (18). Κάποιοι έχουν διαπιστώσει συσχέτιση με αύρες *deja vu* και με έντονο φόβο κατά το επεισόδιο των επιληπτικών κρίσεων (63, 65).

Γενικά, αυτά τα επεισόδια είναι αυτοπεριοριζόμενα αν η επιληψία ελέγχεται ικανοποιητικά, ενώ, αν χρειαστεί αγωγή, επιλέγονται βενζοδιαζεπίνες και αντιψυχωτικά φάρμακα σε χαμηλές δόσεις (67). Παρ' όλα αυτά, ακόμη και με τη βραχεία διάρκεια που τα χαρακτηρίζει, αυτά τα επεισόδια μπορεί να ακολουθούνται από έντονη ψυχοκινητική διέγερση με τυφή βίαιη συμπεριφορά (61, 68, 72-74). Συχνά είναι υποτροπιάζουσα κατάσταση που εμφανίζεται με πανομοιότυπη κλινική εικόνα και μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια μεσοκρισική ψύχωση (75).

Ψύχωση που σχετίζεται με την αντιεπιληπτική θεραπεία

Βίαιη ομαλοποίηση και εναλλακτική ψύχωση

Η βίαιη ομαλοποίηση είναι έννοια που ο Landolt εισήγαγε το 1953 για να περιγράψει την παρατήρηση της εκδήλωσης ψύχωσης σε ορισμένους ασθενείς όταν ομαλοποιείται το ΗΕΓ (76, 77). Ο όρος εναλλακτική ψύχωση (46) περιγράφει μια πανομοιότυπη κατάσταση: την εκδήλωση ψύχωσης με την υποχώρηση των επιληπτικών κρίσεων, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη ΗΕΓ ευρήματα. Η εναλλακτική ψύχωση, που αποτελεί βραχύ μεσοκρισικό ψυχωτικό επεισόδιο, είναι πολλές φορές δύσκολο να διακριθεί από τη μετακρισική ψύχωση (46).

Ο Landolt είχε δημοσιεύσει μία σειρά άρθρων στα οποία περιέγραφε ασθενείς με επιληψία που είχαν γίνει ψυχωτικοί όταν οι επιληπτικές κρίσεις ελέγχονταν. Περιέγραψε τη βίαιη ομαλοποίηση ως το φαινόμενο που χαρακτηριζόταν από το γεγονός ότι με την υποτροπή των ψυχωτικών καταστάσεων το ΗΕΓ γινόταν περισσότερο ή πλήρως φυσιολογικό (78). Το φαινόμενο της βίαιης ομαλοποίησης αναφέρεται στη σταθεροποίηση του ΗΕΓ και όχι απαραίτητα στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων (78).

Αυτά τα βραχεία επεισόδια, που συχνά σχετίζονται με κροταφική επιληψία, είναι διάρκειας ημερών ως εβδομάδων, συνήθως περατώνονται με επεισόδιο επιληπτικών κρίσεων και δεν επηρεάζουν το επίπεδο συνειδήσεως (64, 78). Η κλινική τους εικόνα χαρακτηρίζεται από παραληρητικές ιδέες επιβουλήs, ακουστικές ψευδαισθήσεις και συναισθηματικά συμπτώματα (46).

Εικάζεται ότι πρόκειται για φαινόμενο που είναι αποτέλεσμα καταστολής της φλοιϊκής επιληπτογόνου δραστηριότητας με διακοπή των επιληπτικών κρίσεων και ομαλοποίηση της επιφανειακής ΗΕΓ δραστηριότητας αλλά με ταυτόχρονη ύπαρξη δευτερογενούς επιληπτογένεσης και άλλων σχετικών φαινομένων που επιτρέπουν τη συνέχιση των επιληπτικών κρίσεων σε περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος με προεξάρχουσες κλινικές εκδηλώσεις τις συμπεριφορικές διαταραχές (79).

Πιο πρόσφατα, αυτό το φαινόμενο έχει αναφερθεί ως ένα ασύννηθες φαινόμενο σε ασθενείς με χρόνια, ανθεκτική, εστιακή επιληψία. Πιθανολογείται ότι αυτή η μορφή ψύχωσης μπορεί να είναι αποτέλεσμα της επάρκειας του αντιεπιληπτικού φαρμάκου με την ΗΕΓ ομαλοποίηση να αποτελεί επιφανόμενο (1). Ρόλο πιθανώς να διαδραματίζουν και οι μοριακές επιδράσεις της μακροχρόνιας επιληψίας, όπως η ντοπαμινεργική υπερευαισθητοποίηση (80).

Στην πραγματικότητα αυτά που συμβαίνουν είναι τα εξής (18):

- Το ΗΕΓ δεν ομαλοποιείται απαραίτητα αλλά η μεσοκρισική επιληπτόμορφη δραστηριότητα ελαττώνεται ή εξαφανίζεται.

- Η κλινική εικόνα δεν είναι απαραίτητα αυτή της ψύχωσης αλλά μπορεί να περιλαμβάνει και άλλα συμπτώματα: επιθετικότητα, άγχος, κατάθλιψη, μανία, μετατρεπτικά συμπτώματα.
- Η διαταραχή της συμπεριφοράς διαρκεί ημέρες ή εβδομάδες και τερματίζεται με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων και την επιστροφή των ΗΕΓ ανωμαλιών.
- Το φαινόμενο της βίαιης ομαλοποίησης μπορεί να προκληθεί από τη χορήγηση αντιεπιληπτικών, όπως η ληβετιρακετάμη, η βιγκαμπατρίνη και η τοπιραμάτη (81-83). Επιπλέον, σπανίως συμβαίνει στην αρχή της επιληψίας αλλά, κατά κανόνα, μετά από πολλά χρόνια νόσησης.

Αντιεπιληπτικά φάρμακα

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν τροποποιούν μόνο τη φλοιική διεγερσιμότητα αλλά επηρεάζουν και συστήματα τα οποία εμπλέκονται στη ρύθμιση της ανθρώπινης συμπεριφοράς. Στην κλινική πράξη, πολλές φορές οι ψυχιατρικές ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιεπιληπτικών φαρμάκων μένουν συχνά αδιάγνωστες (77). Η αντιεπιληπτική αγωγή αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με επιληψία. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν συμπεριφορικές διαταραχές μέσω τεσσάρων κύριων μηχανισμών: δόσοεξαρτώμενη τοξικότητα, ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση, που είναι ανεξάρτητη της δόσης, επιδράσεις στερντικού συνδρόμου και έμμεσες επιδράσεις μέσω της αντιεπιληπτικής δράσης τους (77).

Η επαγωγή ψύχωσης έχει αναφερθεί ως σπάνια ανεπιθύμητη ενέργεια με σχεδόν όλα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (19). Από αυτά, περισσότερο έχουν ενοχοποιηθεί για την επαγωγή ψύχωσης η βιγκαμπατρίνη (77, 83-86), η τοπιραμάτη (77, 87), η ζονισαμίδη (77) και η ληβετιρακετάμη (77). Η συχνότητα των ψυχώσεων και άλλων σοβαρών συμπεριφορικών διαταραχών με τη βιγκαμπατρίνη, που είχαν σαν συνέπεια τη διακοπή της αντιεπιληπτικής αγωγής, φάνηκε να είναι περίπου 5,5-6 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (77, 85). Η ψύχωση είναι σπάνια με τη λαμοτριγίνη, τη φελιπαμάτη και την τιαγκαμπίνη, ενώ για την πρεγκαμπαλίνη δεν φαίνεται πως υπάρχουν τέτοιες πιθανότητες (77).

Όσον αφορά την τοπιραμάτη, φαίνεται ότι συγκεκριμένες ομάδες ασθενών είναι πιο ευάλωτοι στην εκδήλωση ψυχωτικής συμπτωματολογίας. Εικάζεται πως σε αυτές τις περιπτώσεις η ερμηνεία έχει τη βάση της στο φαινόμενο της εναλληλακτικής ψύχωσης (81). Αρκετές από τις επαγόμενες από τη ληβετιρακετάμη ψυχωτικές εκδηλώσεις ερμηνεύονται ως εκδήλωση του φαινομένου της βίαιης ομαλοποίησης ενώ ρόλο ίσως να διαδραματίζει και κάποιος βαθμός βιολογικής ευαλωτότητας, καθώς προηγούμενο ψυχιατρικό ιστορικό σχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα τέτοιων φαινομένων (77, 82).

Από τα παλαιότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα, η φαινυτοΐνη μπορεί να προκαλέσει σχιζοφρενικόμορφη συμπτωματολογία σε υψηλές δόσεις και αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια είναι δόσοεξαρτώμενη (22). Επιπλέον, η αιθοσουξιμίδη συσχετίζεται με ψυχωτικά φαινόμενα που εμφανίζονται κατά τη βίαιη ομαλοποίηση (86).

Χειρουργική της επιληψίας

Η πίστη που υπήρχε τα πρώτα χρόνια της χειρουργικής της επιληψίας, ότι εκτός από την επιληψία θα μπορούσε να βοηθήσει και στη συνυπάρχουσα ψύχωση, μάλλον δεν επαληθεύτηκε (6). Η υποκείμενη εγκεφαλική παθολογία ή δυσλειτουργία είναι σημαντική, όπως έχει προκύψει από παρατηρήσεις σε ασθενείς που εκδήλωσαν ψύχωση μετά από εκτομή του κροταφικού λοβού για επιληψία (88-90).

Το ποσοστό de novo ψύχωσης μετά από κροταφική λοβεκτομή ανέρχεται σε περίπου 7% και τείνει να εμφανίζεται τον πρώτο χρόνο (91). Αυτή η de novo ψύχωση έχει διάφορα χαρακτηριστικά: σε κάποιους μπορεί να έχει καταθλιπτικούς συντελεστές, σε άλλους σχιζοφρενικόμορφη εικόνα και η πορεία της μπορεί να είναι χρόνια ή επεισοδιακή (6). Η μετεχειρτητική ψύχωση μπορεί να είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί σε όσους έχουν πρώιμη έναρξη επιληψίας και ανώμαλα προνοσηρά χαρακτηριστικά προσωπικότητας (92).

Επιληψία και ψύχωση δευτεροπαθώς από επίκτητη νευρολογική κατάσταση

Μπορεί να είναι αποτέλεσμα καταστάσεων όπως η παθολογία των κροταφικών λοβών, στα πλαίσια νεοπλάσματος ή τραυματικής βλάβης (93), η χρήση διεγερτικών ουσιών, όπως η κοκαΐνη και οι αμφεταμίνες (94-97), η απόσυρση από βενζοδιαζεπίνες ή αλκοόλη, αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα και νευροεμφυλιστικά νοσήματα, καθώς και μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα (98-100).

Αρχές θεραπευτικής αντιμετώπισης των ψυχώσεων στην επιληψία

Ένα βασικό πρόβλημα που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ψυχώσεων σε ασθενείς με επιληψία είναι η πιθανότητα ελάττωσης του επιληπτογόνου ουδού, κάτι που μπορεί να αποτρέπει πολλούς κλινικούς από την κατάλληλη αντιμετώπιση. Η δόση του φαρμάκου που επιλέγεται πρέπει να είναι πάντοτε στα θεραπευτικά πλαίσια- η χαμηλότερη δόση δεν προσφέρει κάτι στον ασθενή εκτός από την επιβαρυντική έκθεση σε ακόμη ένα φάρμακο. Επίσης, πρέπει να εξετάζονται με προσοχή τόσο οι φαρμακοδυναμικές όσο και οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις. Οι πρώτες είναι ευκολότερα κατανοητές. Οι δεύτερες όμως μπορούν να προκαλέσουν σημαντικά προβλήματα και καλό θα είναι ο

κλινικός να είναι εξοικειωμένος με τη φαρμακοκινητική ορισμένων βασικών ψυχοτρόπων φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιεί.

Όλα τα αντιψυχωτικά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν ΗΕΓ διαταραχές με υψηλότερη πιθανότητα επαγωγής επιληψίας για την κλοζαπίνη και την ολανζαπίνη και μικρότερη για την κουετιαπίνη και τη μολινδόνη, αν και η τελευταία ουσιαστικά δεν χρησιμοποιείται πλέον (101). Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι όσο μεγαλύτερη καταστολή προκαλεί ένα αντιψυχωτικό φάρμακο τόσο πιθανότερο είναι να ελαττώνει τον επιληπτογόνο ουδό.

Η χορήγηση των αντιψυχωτικών φαρμάκων θα πρέπει να ξεκινά σε χαμηλές δόσεις και η αύξηση να γίνεται με βραδύ ρυθμό. Επιπλέον, θα πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ενέσιμων αντιψυχωτικών μακράς δράσης γιατί, ακόμη και αν διακοπεί άμεσα η χορήγσή τους, θα μεσοληβήσει αρκετό διάστημα μέχρι την απομάκρυνσή τους από τον οργανισμό λόγω της φαρμακοκινητικής τους (102).

Η θεραπεία με αντιψυχωτικά για τη μετακρισική ψύχωση είναι συνήθως βραδεία, αλλά η χρόνια μεσοκρισική ψύχωση απαιτεί κατά κανόνα μακροχρόνια θεραπεία με ικανοποιητική γενικά απόκριση και σε χαμηλότερες δόσεις συγκριτικά με πάσχοντες από σχιζοφρένεια (41).

Συμπεράσματα

Η επιληψία είναι μια συχνή νευρολογική διαταραχή με σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η συννόσηση με ψυχιατρικές διαταραχές είναι επίσης συχνή και απαιτεί κατάλληλη διάγνωση και αντιμετώπιση.

Η ταξινόμηση των νευροψυχιατρικών διαταραχών στους ασθενείς με επιληψία οφείλεται, εν πολλοίς, στους Ευρωπαίους ψυχιάτρους του 19ου και των αρχών του 20ού αιώνα. Το κύριο αντικείμενο της μελέτης τους σε αυτούς τους ασθενείς αποτέλεσαν οι ψυχώσεις (103).

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ψυχωτικές διαταραχές και οι ψυχωσικόμορφες εκδηλώσεις στους ασθενείς με επιληψία είναι συχνότερες από ότι στον γενικό πληθυσμό, με τον επιπολασμό τους, σε αυτή την ομάδα ασθενών, να είναι περίπου 2-9% (104, 105). Οι ψυχιατρικές διαταραχές διακρίνονται με βάση τη χρονική τους συσχέτιση με το επεισόδιο των σπασμών: περικριστικές και μεσοκρισικές ψυχικές διαταραχές. Οι ψυχώσεις που συναντώνται αποκλειστικά σε ασθενείς με επιληψία περιλαμβάνουν τη μεσοκρισική, τη μετακρισική και την εναλλαστική ψύχωση.

Η πρώτη αποτελεί παρανοειδή ψύχωση που χαρακτηρίζεται και ως σχιζοφρενικόμορφη ψύχωση της επιληψίας. Περικρίβει έντονα συναισθηματικά στοιχεία και χαρακτηριστικά όπως ακουστικές ψευδαισθήσεις και έντονη ενασχόληση με θρησκευτική θεματολογία. Τα χαρακτηριστικά προσωπικότητας και συναισθηματι-

κής έκφρασης τείνουν να παραμένουν αμετάβλητα, οι δε ψυχωτικές εκδηλώσεις είναι συνήθως ανεξάρτητες των επεισοδίων επιληπτικών κρίσεων (38).

Η μετακρισική ψύχωση εμφανίζεται μετά από επεισόδιο επιληπτικών κρίσεων αφού, συνήθως, μεσοληβήσει ένα φωτεινό διάλειμμα 24 ως 48 ωρών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της περιλαμβάνουν σύγχυση, αμνησία, ακουστικές και οπτικές ψευδαισθήσεις, παρανοειδή σκέψη και συναισθηματικές εκδηλώσεις με έντονο θρησκευτικό χαρακτήρα (38, 62).

Κατά την εναλλαστική ψύχωση, η εικόνα του ασθενούς εναλλάσσεται μεταξύ επεισοδίων με κλινικά έκδηλους επιληπτικούς σπασμούς συνοδευόμενους από φυσιολογική συμπεριφορά και περιόδων χωρίς επιληπτικούς σπασμούς αλλά συμπεριφορικές διαταραχές, που περιλαμβάνουν παρανοειδή συμπτώματα με συναισθηματική χροιά (78, 79, 86, 106, 107).

Επιπλέον, τόσο η έναρξη χρήσης όσο και η απόσυρση από αντιεπιληπτικά φάρμακα μπορεί να επάγουν ψυχωσικόμορφες εκδηλώσεις (108, 109), και το ίδιο μπορεί να συμβεί με τη χειρουργική της επιληψίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Nadkarni S., Arnedo V., Devinsky O., "Psychosis in epilepsy patients". *Epilepsia* 48 (Suppl. 9): 17-19, 2007.
2. Rayport M., Ferguson S.M., "Psychosis of Epilepsy: An Integrated Approach. In Ettinger A.B. and Kanner A.M. (eds). *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment*". Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001.
3. Farlet J., "De l'etat des epileptiques". *Arch Gen Med* 16: 661-699; 17: 461-491; 18: 423-443, 1860/1961.
4. Glaus A., "Uber Kombinationen von Schizophrenie und Epilepsie". *Zeitschr Ges Neurol Psychiat* 135: 450-500, 1931.
5. Gibbs F., "Ictal and non-ictal psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy". *J Nerv Ment Dis* 11: 522-528, 1951.
6. Toone B.K., "The psychoses of epilepsy". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69: 1-4, 2000.
7. Lancman M., "Psychosis and peri-ictal confusional states". *Neurology* 53: (Suppl. 2): S33-S38, 1999.
8. Mendez M.F., Grau R., Doss R.C., Taylor, J.L., "Schizophrenia in epilepsy: seizure and psychosis variables". *Neurology* 43: 1073-1077, 1993.
9. Qin P., Xu H., Laursen T.M., Vestergaard M., Mortensen P.B., "Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study". *BMJ* 331: 23, 2005.
10. Sachdev P., "Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association". *Am J Psychiatry* 155: 325-336, 1998.
11. Stefansson S.B., Olafsson E., Hauser W.A., "Psy-

- chiatric morbidity in epilepsy: a case controlled study of adults receiving disability benefits". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 238-241, 1998.
12. Torta R., Keller R., "Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications". *Epilepsia* 40 (Suppl. 10): S2-S20, 1999.
 13. Danielyan A., Nasrallah H.A., "Neurological disorders in schizophrenia". *Psychiatr Clin North Am* 32(4): 719-757, 2009.
 14. Makikyro T., Karvonen J.T., Hakko H., et al., "Comorbidity of hospital-treated psychiatric and physical disorders with special reference to schizophrenia: a 28 year follow-up of the 1966 northern Finland general population birth cohort". *Public Health* 112(4): 221-228, 1998.
 15. Engel J., Wilson C., Lopez-Rodriguez F., "Limbic connectivity: anatomical substrates of behavioural disturbances in epilepsy. In Trimble M. and Schmitz B. (eds). *The neuropsychiatry of epilepsy*". Cambridge University Press, Cambridge, 2002.
 16. Weisholtz D.S., Dworetzky B.A., "Epilepsy and Psychosis". *J Neurol Disord Stroke* 2(3): 1069, 2014.
 17. Trimble M.R., van Elst L.T., "The amygdala and psychopathology studies in epilepsy". *Ann NY Acad Sci* 985: 461-468, 2003.
 18. Schmitz B., Trimble M., "Psychoses and forced normalization. In Schachter S.C., Holmes G.L., Katerleijn-Nolst Trenite D.G.A. (eds). *Behavioral aspects of epilepsy. Principles and Practice*". Demos, New York, 2008.
 19. Schmitz E.B., Robertson M.M., Trimble M.R., "Depression and schizophrenia in epilepsy: social and biological risk factors". *Epilepsy Res* 35: 59-68, 1999.
 20. Bredkjaer S.R., Mortensen P.B., Parnas J., "Epilepsy and non-organic non-affective psychosis. National epidemiologic study". *Br J Psychiatry* 172: 235-238, 1998.
 21. Vestergaard M., Pedersen C.B., Christensen J., Madsen K.M., Olsen J., Mortensen P.B., "Febrile seizures and risk of schizophrenia". *Schizophr Res* 73: 343-349, 2005.
 22. Kanemoto K., Tsuji T., Kawasaki J., "Reexamination of interictal psychoses based on DSM IV psychosis classification and international epilepsy classification". *Epilepsia* 42: 98-103, 2001.
 23. Kanemoto K., Tadokoro Y., Oshima T. "Psychotic illness in patients with epilepsy". *Ther Adv Neurol Disord* 5: 321-334, 2012.
 24. Beard A.W., Slater E., "The schizophrenic-like psychoses of epilepsy". *Proc R Soc Med* 55: 311-316, 1962.
 25. Cascella N.G., Schretlen D.J., Sawa A., "Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility?" *Neurosci Res* 63: 227-235, 2009.
 26. Hyde T.M., Weinberger D.R., "Seizures and schizophrenia". *Schizophr Bull* 23: 611-622, 1997.
 27. Adachi N., Matsuura M., Okubo Y., et al., "Predictive variables of interictal psychosis in epilepsy". *Neurology* 55: 1310-1314, 2000.
 28. Umbricht D., Degreef G., Barr W.B., Lieberman J.A., Pollack S., Schaul N., "Postictal and chronic psychoses in patients with temporal lobe epilepsy". *Am J Psychiatry* 152: 224-231, 1995.
 29. Flor-Henry P., "Psychosis and temporal lobe epilepsy: a controlled investigation". *Epilepsia* 10: 363-395, 1969.
 30. Perez M.M., Trimble M.R., Murray N.N.F., Reider I., "Epileptic psychosis: an evaluation of PSE profiles". *Br J Psychiatry* 146: 155-163, 1985.
 31. Sherwin I., "Psychosis associated with epilepsy: significance of the laterality of the epileptogenic lesion". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44: 83-85, 1981.
 32. Taylor D.C., "Factors influencing the occurrence of schizophrenia-like psychosis in patients with temporal lobe epilepsy". *Psychol Med* 5: 249-254, 1975.
 33. Jensen I., Larsen J.K., "Psychoses in drug-resistant temporal lobe epilepsy". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42: 948-954, 1979.
 34. Kristensen O., Sindrup E.H., "Psychomotor epilepsy and psychosis. II. Electroencephalographic findings (sphenoidal electrode recordings)". *Acta Neurol Scand* 57: 370-379, 1978.
 35. Adachi N., Onuma T., Nishiwaki S., Murauchi S., et al., "Inter-ictal and post-ictal psychoses in frontal lobe epilepsy: a retrospective comparison with psychoses in temporal lobe epilepsy". *Seizure* 9(5): 328-335, 2000.
 36. Jensen I., Larsen J.K., "Mental aspects of temporal lobe epilepsy: follow-up of 74 patients after resection of a temporal lobe". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42: 256-265, 1979.
 37. Kristensen O., Sindrup H.H., "Psychomotor epilepsy and psychosis. I. Physical aspects". *Acta Neurol Scand* 57: 361-369, 1978.
 38. Trimble M., "The psychoses of epilepsy". Raven, New York, 1991.
 39. Slater E., Beard A.W., Glithero E., "The schizophrenia like psychoses of epilepsy". *Br J Psychiatry* 109: 95-150, 1963.
 40. Perez M.M., Trimble M.R., "Epileptic psychosis--diagnostic comparison with process schizophrenia". *Br J Psychiatry* 137: 245-249, 1980.
 41. Tadokoro Y., Oshima T., Kanemoto K., "Interictal psychoses in comparison with schizophrenia--a prospective study". *Epilepsia* 48: 2345-2351, 2007.
 42. Mellers J.D., Toone B.K., Lishman W.A., "A neuropsychological comparison of schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy". *Psychol Med* 30: 325-335, 2000.

43. Köhler G.K., "Epileptische Psychosen: Klassifikationsversuche und EEG- Verlaufsbeobachtungen". *Fortschr Neurol Psychiatr* 43: 99-153, 1975.
44. McKenna P.J., Kane J.M., Parrish K., "Psychotic symptoms in epilepsy". *Am J Psychiatry* 42: 895-904, 1985.
45. Sherwin I., "Differential psychiatric features in epilepsy; relationship to lesion laterality". *Acta Psychiatr Scand* 313 [Suppl]: 92-103, 1984.
46. Tellenbach H., "Epilepsie als Anfallsleiden und als Psychose. Ueber alternative Psychosen paranoider Prägung bei "forcierter Normalisierung" (Landolt) des Elektroencephalogramms Epileptischer". *Nervenarzt* 36: 190-202, 1965.
47. Glithero E., Slater E., "The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. IV: Follow-up record and outcome". *Br J Psychiatry* 109: 134-142, 1963.
48. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5*. American Psychiatric Publishing Incorporated, 2013.
49. Benatar M., "Cognitive manifestations of status epilepticus. In Drislane F. (ed). *Status epilepticus. A clinical perspective*". Totowa, Humana Press, 2004.
50. Kanner A.M., "Peri-ictal psychiatric phenomena; clinical characteristics and implications of past future psychiatric disorders. In Ettinger A.B. and Kanner A.M. (eds). *Psychiatric issues in epilepsy, a practical guide to diagnosis and treatment*". Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007.
51. Gastaut H., "Dictionary of epilepsy. Part 1: definitions. World Health Organization, Geneva, 1973.
52. Kasper B.S., Kerling F., Graf W., Stefan H., Pauli E., "Ictal delusion of sexual transformation". *Epilepsy Behav* 16: 356-359, 2009.
53. Wells C.E., "Transient ictal psychosis". *Arch Gen Psychiatry* 1932: 1201-1203, 1975.
54. Hesdorffer D.C., Hauser A.H., "Epidemiological considerations. In Ettinger A.B. and Kanner A.M. (eds). *Psychiatric issues in epilepsy. A practical guide to diagnosis and treatment*". Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007.
55. Elliott B., Joyce E., Shorvon S., "Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 1. Elementary phenomena". *Epilepsy Res* 85: 162-171, 2009.
56. Kasper B.S., Kasper E.M., Pauli E., Stefan H., "Phenomenology of hallucinations, illusions, and delusions as part of seizure semiology". *Epilepsy Behav* 18: 13-23, 2010.
57. Maillard L., Vignal J.P., Gavaret M., Guye M., Biraben A., McGonigal A., et al., "Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes". *Epilepsia* 45: 1590-1599, 2004.
58. Panayiotopoulos C.P., "Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: differentiation from migraine". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 536-540, 1999.
59. Alper K., Devinsky O., Westbrook L. et al., "Premorbid psychiatric risk factors for postictal psychosis". *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13: 492-499, 2001.
60. Devinsky O., Abramson H., Alper K., Fitzgerald L.S., Perrine K., Calderon J., et al., "Postictal psychosis: a case control series of 20 patients and 150 controls". *Epilepsy Res* 20: 247-253, 1995.
61. Kanner A.M., Stagno S., Kotagal P., Morris H.H., "Postictal psychiatric events during prolonged video-electroencephalographic monitoring studies". *Arch Neurol* 53: 258-263, 1996.
62. Logsdail S.J., Toone B.K., "Post-ictal psychoses. A clinical and phenomenological description". *Br J Psychiatry* 152: 246-252, 1988.
63. Savard G., Andermann F., Olivier A., Remillard G.M., "Postictal psychosis after partial complex seizures: a multiple case study". *Epilepsia* 32: 225-231, 1991.
64. Dongier S., "Statistical study of clinical and electroencephalographic manifestations of 536 psychotic episodes occurring in 516 epileptics between clinical seizures". *Epilepsia* 1: 117-142, 1959-60.
65. Kanemoto K., "Postictal psychoses, revisited. In Trimble M. and Schmitz B. (eds). *The neuropsychiatry of epilepsy*". Cambridge University Press, Cambridge, 2002.
66. Kanemoto K., "Postictal psychoses: established facts and new clinical questions. In Trimble M.R. and Schmitz B. (eds). *The Neuropsychiatry of Epilepsy*". Cambridge University, Cambridge, 2011.
67. Trimble M., Kanner A., Schmitz B., "Postictal psychosis". *Epilepsy Behav* 19: 159-161, 2010.
68. Devinsky O., "Postictal psychosis: common, dangerous, and treatable". *Epilepsy Curr* 8: 31-34, 2008.
69. Christodoulou C., Koutroumanidis M., Hennessy M.J., Elwes R.D., Polkey C.E., Toone B.K., "Postictal psychosis after temporal lobectomy". *Neurology* 59: 1432-1435, 2002.
70. Manchanda R., Miller H., McLachlan R.S., "Post-ictal psychosis after right temporal lobectomy". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 277-279, 1993.
71. Adachi N., Ito M., Kanemoto K., Akanuma N., Okazaki M., Ishida S., et al., "Duration of postictal psychotic episodes". *Epilepsia* 48: 1531-1537, 2007.
72. Fukuchi T., Kanemoto K., Kato M., Ishida S., Yuasa S., Kawasaki J., et al., "Death in epilepsy with special attention to suicide cases". *Epilepsy Res* 51: 233-236, 2002.
73. Kanemoto K., Kawasaki J., Kawai I., "Postictal psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses". *Epilepsia* 37: 551-556, 1996.

74. Kanemoto K., Kawasaki J., Mori E., "Violence and epilepsy: a close relation between violence and postictal psychosis". *Epilepsia* 40: 107-109, 1999.
75. Tarulli A., Devinsky O., Alper K., "Progression of postictal to interictal psychosis". *Epilepsia* 42: 1468-1471, 2001.
76. Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R., Sander J.W., Kanner A.M., "Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry". *Epilepsy Behav* 3: 303-308, 2002.
77. Schmitz B., "The effects of antiepileptic drugs on behavior. In Trimble M.R. and Schmitz B. (eds). *The neuropsychiatry of epilepsy*". Cambridge University Press, Cambridge, 2011.
78. Landolt H., "Some clinical EEG correlations in epileptic psychoses (twilight states)". *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 5: 121, 1953.
79. Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R., "Forced normalization: Clinical and therapeutic relevance". *Epilepsia* 40 (Suppl 10): S57 - S64, 1999.
80. Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R., "Mechanisms of forced normalisation. In Trimble M.R. and Schmitz B. (eds). *Forced Normalisation and Alternative Psychoses of Epilepsy*". Wrightson, Petersfield UK, 1998.
81. Mula M., Trimble M.R., Lhatoo S.D., Sander J.W., "Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy". *Epilepsia* 44(5): 659-663, 2003.
82. Mula M., Trimble M.R., Yuen A., Liu R.S., et al., "Psychiatric adverse events during levetiracetam therapy". *Neurology* 61(5): 704-706, 2003.
83. Thomas L., Trimble M., Schmitz B., Ring H., "Vigabatrin and behaviour disorders: a retrospective survey". *Epilepsy Res* 25: 21-27, 1996.
84. Besag F.M., "Behavioural effects of the newer antiepileptic drugs: an update". *Expert Opin Drug Saf* 3: 1-8, 2004.
85. Levinson D.F., Devinsky O., "Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy". *Neurology* 53: 1503-1511, 1999.
86. Wolf P., "Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or "forced" normalization". *Adv Neurol* 55: 127-142, 1991.
87. Crawford P., "An audit of topiramate use in a general neurology clinic". *Seizure* 7: 207-211, 1998.
88. Roberts G.W., Done D.J., Bruton C.J., Crow T.J., "A 'mockup' of schizophrenia: temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis". *Biol Psychiatry* 28: 127-143, 1990.
89. Shaw P., Mellers J., Henderson M., Polkey C., David A.S., Toone B.K., "Schizophrenia-like psychosis arising de novo following a temporal lobectomy: timing and risk factors". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 1003-1008, 2004.
90. Taylor D.C., "Mental state and temporal lobe epilepsy: a correlative account of 100 patients treated surgically". *Epilepsia* 13: 727-765, 1972.
91. Foong J., Flugel D., "Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations". *Epilepsy Res* 75: 84-96, 2007.
92. Inoue Y., Mihara T., "Psychiatric disorders before and after surgery for epilepsy". *Epilepsia* 42 (Suppl 6): 13-18, 2001.
93. Keshavan M.S., Kaneko Y., "Secondary psychoses: an update". *World Psychiatry* 12: 4-15, 2013.
94. Brady K.T., Lydiard R.B., Malcolm R., Ballenger J.C., "Cocaine-induced psychosis". *J Clin Psychiatry* 52: 509-512, 1991.
95. Brown J.W., Dunne J.W., Fatovich D.M., Lee J., Lawn N.D., "Amphetamine associated seizures: clinical features and prognosis". *Epilepsia* 52: 401-404, 2011.
96. Curran C., Byrappa N., McBride A., "Stimulant psychosis: systematic review". *Br J Psychiatry* 185: 196-204, 2004.
97. Rolland B., Karila L., Geoffroy P.A., Cottencin O., "Shared vulnerability between seizures and psychosis in cocaine addiction?" *Epilepsy Behav* 22: 596-598, 2011.
98. Anderson N.E., Barber P.A., "Limbic encephalitis - a review". *J Clin Neurosci* 15: 961-971, 2008.
99. Dalmau J., Tüzün E., Wu H.Y., Masjuan J., Rossi J.E., Voloschin A., et al., "Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma". *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007.
100. Shah K., Iloh N., Tabares P., Nnadi C., Sharif Z., Macaluso C., "Limbic encephalitis and psychosis". *Gen Hosp Psychiatry* 35: 682, 2013.
101. Centorrino F., Price B.H., et al. "EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics." *Am J Psychiatry* 159(1): 109-115, 2002.
102. Haddad P.M. & Dursun S.M. "Neurological complications of psychiatric drugs: clinical features and management." *Hum Psychopharmacol* 23 (Suppl. 1): 15-26, 2008.
103. Krishnamoorthy E.S., Trimble M. R., Blumer D., "The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE commission on psychobiology of epilepsy". *Epilepsy and Behavior* 10: 349-353, 2007.
104. Adelow C, Andersson T, Ahlbom A, Tomson T. Hospitalization for psychiatric disorders before and after unprovoked seizures/epilepsy. *Neurology* 2012;78:396-401.
105. Vuilleumier P, Jallon P. [Epilepsy and psychiatric disorders: epidemiological data]. *Revue Neurologique (Paris)* 1998;154:305-17.
106. Landolt H. Serial electroencephalographic investigations during psychotic episodes in epileptic

- patients and during schizophrenic attacks. In: Lorentz de Haas AM, editor. Lectures on epilepsy. Amsterdam: Elsevier; 1958. p. 91-133.
107. Tellenbach H. Epilepsie als Anfallsleiden und als Psychose. Über alternative Psychosen paranoider Prägung bei "forceiter Normalisierung" (Landolt) des Elektroencephalogramms Epileptischer Nervenarzt 1961;36:190-202.
108. Trimble MR. New antiepileptic drugs and psychopathology. Neuropsychobiology 1998;38:149-51.
109. Ketter TA, Malow BA, Flamini R, White SR, Post RM, Theodore WH. Anticonvulsant withdrawal-emergent psychopathology. Neurology 1994;44:55-61.