

Pregledni članek / Review article

**PSIHIATRIČNA SOBOLEVNOST PRI OTROCIH IN
MLADOSTNIKIHZ EPILEPSIJO, ODPORNO NA ZDRAVLJENJE**

**COMORBIDITY OF PSYCHIATRIC DISORDERS IN CHILDREN
AND ADOLESCENTS WITH MEDICALLY REFRACTORY
EPILEPSY**

S. Pula¹, A. Čelofiga², I.M. Ravnik³

(1) Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

(2) Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za psihiatrijo, Maribor

(3) Center za epilepsije otrok in mladostnikov, Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana

IZVLEČEK

Pri otrocih in mladostnikih z epilepsijo, odporno na zdravljenje (terapevtska rezistentna epilepsija, TRE), so pogoste psihiatrične motnje. Najpogostejše so motnje pozornosti s hiperaktivnostjo, motnje avtističnega spektra, vedenjske motnje, fobije in duševna manjrazvitost, pri mladostnikih pa še depresija, druge razpoloženske, anksiozne in psihotične motnje in večje samomorilno tveganje.

Prisotnost psihiatričnih motenj je povezana s slabšo napovedjo epilepsije ob farmakoterapiji in ali po kirurškem zdravljenju. Zato je potrebno zgodnje prepoznavanje (tudi s presejalnimi lestvicami) in multidisciplinarna obravnava psihiatričnih motenj.

Ključne besede: terapevtsko rezistentna epilepsija, psihiatrična komorbidnost, otroci in mladostniki, protiepileptična zdravila.

ABSTRACT

Children and adolescents with epilepsy, refractory to treatment (ERT), have a high prevalence of psychiatric comorbid disorders. The most common psychiatric disorders in children are: attention-deficit-hyperactivity disorder, autistic spectrum disorders, behavioural disorders, phobic disorders and mental retardation, while in adolescents, depression, mood disorders, anxiety, psychosis and a higher suicide risk are also found. The presence of psychiatric disorders in these patients is associated with worse seizure outcomes when treated medically and/or surgically. Early identification (also using screening instruments) and multidisciplinary management of psychiatric disorders are of paramount importance.

Key words: refractory epilepsy, psychiatric comorbidity, children and adolescents, antiepileptic drugs.

UVOD

Epilepsija, ki se ne odziva na zdravljenje (terapevtsko rezistentna epilepsija, v nadaljevanju TRE) se pojavlja pri 20–30 % bolnikov z epilepsijo. Definicije se spreminjajo s ciljem čim večje operativne uporabnosti. Danes uveljavljena definicija opredeljuje epilepsijo kot bolezen, pri kateri se napadi pojavljajo kljub ustrezni uporabi dveh ali treh protiepileptičnih zdravil (v nadaljevanju PEZ) v najvišjih odmerkih, ki jih bolnik še lahko prenaša (1).

Ali je hkratna prisotnost psihiatričnih bolezni (t. i. psihiatrična komorbidnost) pri bolnikih z epilepsijo posledica osnovne bolezni, zdravljenja ali zgolj naključen pojav (2)? Vemo, da imajo epilepsija in nekatere psihiatrične motnje podobne nevrobiološke mehanizme, vendar te povezave zaenkrat ostajajo še nepojasnjene (2).

Psihiatrične motnje so pogostejše pri otrocih in mladostnikih s TRE kot pri drugih oblikah epilepsije ali drugih kroničnih boleznih. Podatki o pogostosti psihiatrične soobolevnosti pri TRE so odvisni od diagnostičnih meril ter številnih drugih dejavnikov, kot so spol, starost, nevrobiološki dejavniki, število in vrsta zdravil, število napadov, družinske razmere, intelektualno funkcioniranje itd. (2–4). Komorbidne psihiatrične motnje pomembno slabšajo kakovost življenja bolnikov s TRE, vplivajo pa tudi na farmakološko učinkovitost PEZ in napovedujejo slabšo učinkovitost zdravljenja, tako farmakološkega kot kasneje tudi kirurškega (3).

Psihiatrične motnje pri trdovratni obliki epilepsije

Psihiatrične motnje pri otrocih z epilepsijo so vsaj 3- do 6-krat pogostejše kot v splošni populaciji (3). Pri otrocih, ki se intelektualno normalno razvijajo in pri otrocih z blago duševno manjrazvitostjo so najpogostejše čustvene in vedenjske motnje, motnja pozornosti s hiperaktivnostjo, separacijska anksiozna motnja, fobije in slabši

šolski uspeh (2, 5). Ugotavljajo pogosto povezanost med TRE in motnjo pozornosti s hiperaktivnostjo, najpogostejši je hiperaktivno-impulzivni podtip ali kombinirani podtip (2). Pogoste so tudi motnje spanja, ki vplivajo na vedenje; potrebno jih je izključiti pred postavitvijo diagnoze motnja pozornosti s hiperaktivnostjo (6).

Pri otrocih z zmerno duševno manjrazvitostjo so pogosti avtizem in druge pervazivne razvojne motnje. Različni avtorji poročajo, da ima do 40 % otrok z avtizmom epilepsijo. Motnjo iz avtističnega spektra pogosteje ugotavljajo pri otrocih s spremembo v desnem temporalnem režnju. Napadi se pojavijo že pred razvojem govora ali pa se po napadih govorne sposobnosti močno poslabšajo (6, 7). Starši pogosto poročajo, da se psihiatrične motnje pojavljajo pred pričetkom epileptičnih napadov. Opisujejo anksioznost, motnje pozornosti s hiperaktivnostjo, agresivno in delinkventno vedenje itd. (8).

Pri mladostnikih s TRE se poleg navedenih motenj pogosteje kot v splošni populaciji pojavljajo še depresija, anksiozne motnje, zlasti generalizana, in redkeje psihoza. Simptomi depresije, anksioznosti ali psihoze v tej skupini bolezen razlikujejo od tipične klinične slike epilepsije pri starejših osebah. Atipična klinična slika je verjetno eden od razlogov za neprepoznavanje tovrstne soobolevnosti. (2–4, 9). Psihiatrični simptomi so lahko del epileptičnega napada, pojavijo se lahko pred napadom ali po njem ali pa so časovno neodvisni od napadov (9). Pomembno je opredeliti, ali gre za novo nastale psihiatrične simptome, za prehodno poslabšanje interiktičnih simptomov ali za poslabšanje že znane psihiatrične motnje (2, 10).

Depresija pri otrocih in mladostnikih s TRE je precej pogostejša kot v starostno primerljivi splošni populaciji (3, 11). Povezanost med epilepsijo in depresijo je obojesmerna. Neodvisno si zvišujeta pojavnost, kar je omenil že Hipokrat, nekatere današnje študije pa to potrjujejo (2, 11). Na pogostost depresije pri otrocih in mladostnikih s TRE vplivajo številni dejavniki.

Pri mladostnikih se pojavlja pogosteje kot pri mlajših otrocih. (2) Po nekaterih študijah je več depresije, anksioznosti in psihoze pri otrocih in mladostnikih s kompleksnimi parcialnimi napadi, z epilepsijo levega temporalnega režnja ali po temporalni lobektomiji (3, 4, 6). Za ustrezno oceno, kakšen dejavnik tveganja za razvoj psihiatričnih motenj predstavlja epileptogeno žarišče ali epileptični sindrom, je potrebnih več študij (3). Pogostost in ponavljanje epileptičnih napadov, starost ob nastanku epilepsije in trajanje bolezni naj bi bili dejavniki tveganja za pojav depresije, morda tudi psihoze, vendar pa vse študije te ugotovitve niso potrdile (2–4, 10). Depresije pri otrocih in mladostnikih pogosto ne prepoznajo in ne zdravijo (2, 3, 12). Vzroki so atipična klinična slika, napačno prepričanje, da je depresija normalen odziv na bolezen, in ovire, ki jih depresija prinaša, ter napačno pripisovanje simptomov depresije epilepsiji. Kar 80 % nevrologov bolnikov ne povpraša po depresivnih simptomih (3, 13).

Pogosto simptomi depresije pri bolnikih z epilepsijo ne zadoščajo za postavitve diagnoze po merilih DSM-IV-TR. (16) Po Kannerju le 29 % bolnikov izpolnjuje merila za veliko depresivno motnjo, preostalih 71 % pa za nobeno od depresivnih motenj, ki so navedene v trenutnih klasifikacijah. Večkrat se pojavlja opis distimiji podobne motnje (angl. *dystimic like disorder of epilepsy*) (14). Bolniki pogosto ne dosežejo popolne remisije simptomov depresije, ki ne dosega praga za sindromsko uvrstitev (angl. *subsindromal depression*), pa vztrajajo (14). Tudi pri bolnikih z epilepsijo, ki prej niso imeli velike depresije, poročajo o podprazni depresiji, ki slabša kakovost njihovega življenja (14), kar v praksi pogosto pomeni, da problem obravnava pediater ali otroški nevrolog oz. se problemu ne posveča nihče. Pogosto se skupaj pojavljata depresivna in anksiozna motnja, kar ima neugodne posledice, kot so povečano tveganje za samomor, hujši potek depresije ali epilepsije, slabše odzivanje na zdravljenje ter večje tveganje za ponovitev bolezni (3, 12, 13). Velja mnenje, da so samomorilna

ideacija in poskusi samomora pri odraslih bolnikih z epilepsijo pogostejši kot v splošni populaciji (2, 15, 20). Najmočnejši napovedni dejavnik za samomor je predhodni samomorilni poskus (15) Ugotovili so, da je pri osebah s pričetkom epileptičnih napadov pred 17. letom tveganje za samomor pomembno večje kot pri posameznikih, pri katerih so se napadi začeli pojavljati kasneje (12). Prisotnost duševne motnje poveča tveganje za samomor pri bolnikih z epilepsijo. Vendar študije kažejo, da je tveganje tudi ob odsotnosti duševnih motenj kar dvakrat večje kot v splošni odrasli populaciji (12, 15). Tveganje za samomor je najvišje v prvih 6 mesecih po diagnozi (11). Ugotavljajo povezanost med večjim samomorilnim tveganjem in anamnezo o preteklih psihiatričnih hospitalizacijah (2, 9).

Anksiozne motnje so pri otrocih in mladostnikih z epilepsijo pogoste in zelo slabo vplivajo na kakovost njihovega življenja. Pri mladostnikih z epilepsijo navajajo višjo stopnjo obsesivno-kompulzivne motnje in socialne anksiozne motnje (2). Pogosto poročajo tudi o generalizirani anksiozni motnji, ki naj bi bila povezana z nepredvidljivostjo epileptičnih napadov, s strahom pred smrtjo in z občutkom nemoči, ki se pojavi pri mnogih bolnikih z epilepsijo. Tudi pomanjkljive ali napačne informacije o bolezni lahko povečajo stopnjo anksioznosti. Pri otrocih z epilepsijo so anksioznim motnjam pogosto pridružene tudi vedenjske motnje in ne depresivne motnje, kot je značilno za splošno populacijo (3, 4). Pogostost napadov in zdravljenje z večjim številom PEZ sta najpomembnejša dejavnika tveganja za pojav anksiozne motnje pri otrocih in mladostnikih (2, 3, 14).

Psihotične motnje pri otrocih z epilepsijo so manj pogoste kot pri odraslih in predstavljajo le 1 % psihotičnih motenj za razliko od odraslih, pri katerih pomenijo 2–9 % vseh psihotičnih motenj. Pri otrocih so pogoste interiklične psihoze (6, 10). Prav tako redka je z zdravili povzročena psihoza. Opisujejo psihoze po jemanju zdravil iz klasične in novejšje generacije (18–20). Kognitivne motnje pri bolnikih s TRE

so posledica bolezni, zaplet bolezni ali posledica zdravljenja s PEZ. (17–20) Pojavljajo se nepovezano ali pa v povezavi s psihiatrično motnjo. Pri bolnikih ugotavljajo tudi motnje spomina, motnje govora, motnje izvršilnih funkcij, vidno-prostorskih sposobnosti, senzorno-motoričnih in zaznavnih funkcij, odvisno od umeščenosti spremembe in vrste epilepsije (16, 17).

Povezanost med PEZ in psihiatričnimi motnjami

Hkratna prisotnost psihiatričnih bolezni (t.i. psihiatrična komorbidnost) je lahko povezana tudi s PEZ pri bolnikih s TRE, ki jih pogosto dobivajo več hkrati, bodisi ob jemanju klasičnih ali novejših PEZ (19, 20). Novejše študije kažejo, da je lahko prisotnost hipokampne skleroze edini dejavnik tveganja za razvoj depresije ob zdravljenju s topiramatom (19). Ugotavljajo povezavo med hkratno uporabo več vrst zdravil ter pojavom depresije in anksioznih motenj (3, 4, 11). Depresija in anksiozne motnje se lahko ob uporabi PEZ pojavijo tudi zaradi indukcije encimskih sistemov pri bolnikih, ki že jemljejo antidepresivna zdravila ali drug psihofarmake, lahko tudi ob ukinitvi PEZ, ki stabilizirajo razpoloženje (11). Psihotične motnje najpogosteje povezujejo z uporabo vigabatrina in topiramata. Ob zdravljenju s topiramatom so predvsem posledica visokega začetnega odmerka in prehitrega povečevanja odmerka zdravila (18). Leta 2008 je Ameriško združenje za zdravila in prehrano v raziskavah, kontroliranih s placebom, objavilo poročilo o samomorilnosti pri bolnikih, ki so prejeli enega od enajstih PEZ. Analize kažejo, da je pri njih tveganje za samomorilnost 1,80 krat višje kot v splošni populaciji in je večje tudi ob jemanju PEZ za druge indikacije, kot so bipolarna motnja, nevropatska bolečina in migrena (19). Leta 2009 je bilo v povezavi s temi podatki objavljeno prvo kritično poročilo. Med bolniki, ki so bili vključeni v raziskavo, so bili nekateri samomorilno ogroženi že pred pričetkom epileptičnih napadov, torej pred zdravljenjem s PEZ. Raziskave so pokazale,

da tudi levetiracetam lahko vpliva na samomorilnost pri bolnikih s TRE, ki so ranljivi za razvoj psihiatričnih motenj (20). Samomorilne ideacije pri bolnikih s TRE se lahko pojavljajo v obdobju 72 ur po epileptičnem napadu kot poiklični fenomen. Hitri prekinitvi epileptičnih napadov s PEZ lahko sledi t. i. forsirana normalizacija, tj. stanje z izrazitim zmanjšanjem epileptiformnih sprememb v EEG, ob tem pa pojav vedenjskih, razpoloženskih, anksioznih ali redkeje psihotičnih simptomov. (6, 10) Ker je psihiatrična komorbidnost lahko povezana s PEZ, pa je v praksi ocenjevanje razmerja med učinkovitostjo in škodljivostjo PEZ pri bolnikih s TRE včasih zelo zapleteno. Večina informacij v zvezi s PEZ se nanaša na odrasle bolnike s psihiatrično boleznijo brez upoštevanja drugih dejavnikov tveganja (19). Večjo pozornost pri obravnavi tovrstnih problemov moramo seveda posvetiti tudi pri mlajših bolnikih.

ZAKLJUČEK

Psihiatrična komorbidnost je pri bolnikih s TRE zelo pogosta, a v sedanjih klasifikacijskih sistemih duševnih motenj in epilepsije ne dovolj specifično opredeljena. Pogosto ostaja spregledana in nezdravljena, terja pa sistematično večpanožno obravnavo. Z uporabo presejalnih lestvic za ugotavljanje depresije in nekaterih drugih psihiatričnih motenj bi lahko nevrologi uspešneje prepoznavali in ustrezneje zdravili bolnike s tovrstnimi motnjami. Otroški nevrolog in pediater, ki obravnavata bolnika s TRE, praviloma ne obvladata širokega področja psihiatrične komorbidnosti, morata pa prepoznati najpogostejše simptome tega področja in bolnika pravočasno napotiti v večpanožno obravnavo. Pri tem so koristne ocenjevalne lestvice za prepoznavanje depresije in generalizirane anksiozne motnje ter poučitev bolnikov in staršev o epilepsiji in njeni komorbidnosti. Kompleksno vprašanje pa terja tudi jasnejšo opredelitev in uvrstitev motenj v klasifikacijske sisteme DSM-V in MKB 11.

LITERATURA

1. Sandipian P, Andreas V.A. Pharmacoresistant epilepsy: From pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleveland Clinic J of Medicine* 2010; 77: 457-67.
2. Kanner AM, Schachter S. *Psychiatric controversies in epilepsy*. 1-st ed., San Diego: Macmillian Company; 2008.
3. Ekinici O, Titus BJ, Rodopman AA, Berkem M, Trevathan E. Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: Prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy and Behavior* 2009; 14: 8-18
4. Jagadheesan K, Garg AK, Nizamie SH. Risk factors and outcome of mood disorders in epilepsy: a case-control study. *Seizure* 2003; 12: 121-25
5. Caplan R, Austin JK. Behavioral aspects of epilepsy in children with mental retardation. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 2000; 6: 293-9.
6. Goyal M. Pediatric epilepsy and psychopathology. *Neurosciences* 2007; 12; 101-4.
7. Taylor DC, Neville BGR, Cross JH. Autistic spectrum disorders in childhood epilepsy surgery candidates. *European Child and Adolescent Psychiatry* 1999; 8 : 189-92.
8. Austin JK, DNS, RN, FAAN, Harezlak J, Dunn DW, Huster GA, et al. Behaviour problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics* 2001; 1: 115- 22.
9. Kanner MA. Psychiatric issues in epilepsy: The complex relation of mood, anxiety disorder, and epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2009; 15: 83-7.
10. Kanner MA, Soto AS, Kanner HG. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 708-13.
11. Kanner AM, Balabanov A. Depression in epilepsy: How closely related are these two disorders? *Neurology* 2002; 58: 27-39.
12. Bell GS, Sander JW. Suicide and epilepsy. *Current Opinion in Neurology* 2009; 22: 174-78
13. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B, Kanner AM et al. Consensus statement: The evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorder. *Epilepsy and Behavior* 2008; 13: 1-29
14. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador JK. Anxiety disorders, subsyndromic depressive episodes and major depressive episodes: Do they differ on their impact on the quality of life of patients with epilepsy? *Epilepsia* 2010: 1-7
15. Kanner AM. Suicidality and epilepsy: A complex relationship that remains misunderstood and underestimated. *Epilepsy Currents* 2009; 9 : 63-6
16. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2007; 10: 349-53.
17. Wada J. Risk factors for cognitive impairment in Epilepsy. *Neuropsychology* 1995; 4: 457- 63.
18. Mula M, Cavanna AE, Monaco F. Psychopharmacology of topiramate: from epilepsy to bipolar disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2006; 4: 475-88.
19. Hesdorffer DC, Kanner AM. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: Fire or false alarm? *Epilepsia* 2009; 5: 978-86.
20. Mula M, Sander JW. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy. *Epilepsy and behaviour* 2007; 11: 130- 2.

Kontaktna oseba / Contact person:

Prim. Igor M Ravnik, dr. med., specialist pediater
 Center za epilepsije otrok in mladostnikov
 Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo
 Pediatrična klinika
 Univerzitetni klinični center Ljubljana
 Bohoričeva ul. 20
 SI- 1000 Ljubljana

Prispelo / Received: 22. 8. 2011

Sprejeto / Accepted: 25. 9. 2011