



Epilepsi og angst

KLINISK OVERSIKT

MIA TUFT

E-post: miatuft@neuropsychology.no

Neuropsychology Centre

Oslo

Mia Tuft er spesialist i nevropsykologi og arbeider til daglig med sjeldne epilepsirelaterte sykdommer ved Oslo universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLIVER HENNING

Spesialsykehuset for epilepsi

Nevroklinikken

Oslo universitetssykehus

Oliver Henning er spesialist i nevrologi og psykiatri, med spesialkompetanse i epileptologi. Han er overlege.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KARL O. NAKKEN

Spesialsykehuset for epilepsi

Nevroklinikken

Oslo universitetssykehus

Karl O. Nakken er pensjonert nevrolog. Han var i mange år medisinsk sjef ved Spesialsykehuset for epilepsi (SSE) i Sandvika.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra Eisai.

Opp til en firedel av personer med epilepsi har psykiske lidelser i tillegg til anfallene. Depresjoner har fått størst oppmerksomhet selv om angstlidelser forekommer minst like hyppig. Til tross for at psykiske symptomer kan forringe livskvaliteten mer enn de epileptiske anfallene, forblir de stadig oversett og ubehandlet.

Psykiske lidelser, som oftest i form av angst og/eller depresjon, forekommer 2–3 ganger hyppigere hos personer med epilepsi enn hos den generelle befolkningen (1). Mest utsatt er personer med fokal epilepsi, og som regel er årsakene både biologiske og psykososiale. Sammenlignet med depresjon er det gjort påfallende få studier av angst hos pasienter med epilepsi. Like fullt har vi de siste årene fått økt innsikt i både årsaksmekanismene bak og den kliniske betydningen av slik komorbiditet.

Denne artikkelen bygger på søk i PubMed på uttrykkene «epilepsy and anxiety» og «epilepsy and psychiatric comorbidity» samt egne kliniske erfaringer.

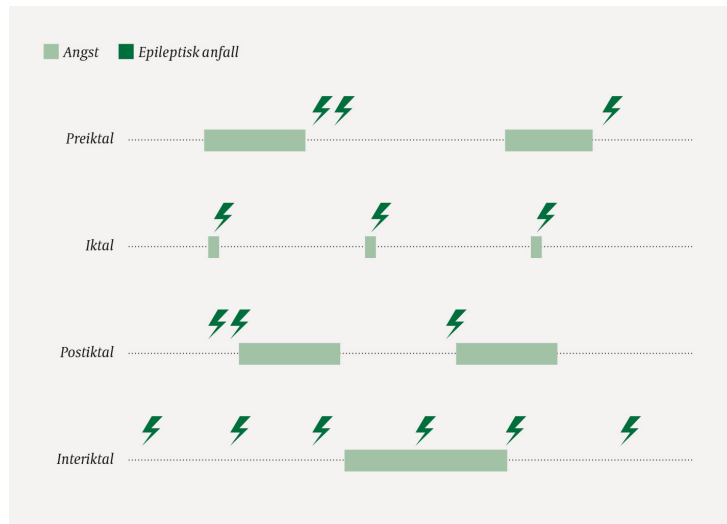
Epidemiologi

Den nøyaktige forekomsten av angstlidelser blant personer med epilepsi er ikke kjent.

Resultater fra epidemiologiske studier spriker betydelig, hovedsakelig på grunn av forskjeller mellom pasientgruppene som er studert og ulik bruk av diagnostiske kriterier og instrumenter. Blant voksne er det funnet prevalensrater fra 11 % til nesten 50 % (2-7). En kanadisk populasjonsbasert studie viste en livstidsprevalens på opptil 22,8 %, noe som var 2,4 ganger høyere enn i den generelle befolkningen (6).

Forekomsten av angstlidelser øker med epilepsiens alvorlighetsgrad og ses hyppigst blant dem med farmakoresistent medial temporallappsepilepsi (4, 8, 9), spesielt blant dem med høyresidig fokus (10). Opplevd stigma og lite kunnskap om sykdommen har også vært knyttet til risiko for angst (5).

Forekomsten av de forskjellige angstformene er ikke nærmere kartlagt i pasientgruppen, men vårt inntrykk er at generalisert angst er hyppigst (jf. fig 1 og ramme 1). Svært ofte ses en kombinasjon av angst og depresjon (11).



Figur 1 Tidsmessig relasjon mellom epileptiske anfall og angstsymptomer.

Ramme 1 Typer angst ved epilepsi

Periiktal

- preiktal angst (anfallsprodromer)
- iktal angst
- postiktal angst

Interiktal angst

- generalisert angst
- fobisk angst
- sosial fobi (sosiale angstforstyrrelser)
- spesifikk fobi
- panikklidelse med eller uten agorafobi
- tvangstanker og -handlinger
- posttraumatisk stress

Interiktal angst spesifikt knyttet til epilepsien

- angst knyttet til diagnosen

- angst for anfall
- angst for bivirkninger av antiepileptika

Angst relatert til anfall

Det har vært vanlig å klassifisere angstlidelser blant personer med epilepsi etter den tidsmessige relasjonen angsten har til de epileptiske anfallene (fig 1).

PERIIKTAL ANGST

Noen pasienter opplever rastløshet, irritabilitet og angst i prodromalfasen, dvs. timer eller dager før et anfall. Dette er såkalt *preiktal angst*. I slike tilfeller kommer gjerne anfallet som en lettelse; angsten slipper da taket.

Iktal angst, dvs. angst som anfallssymptom, forekommer særlig hos pasienter med temporolimbisk epilepsi. Anfallet er av fokal type, og bevisstheten kan være bevart eller redusert. Pasientene får plutselig en intens angst eller panikk, av og til kombinert med andre kjente temporallappsfenomener som déjà vu eller autonome symptomer (4). Det kan by på diagnostiske utfordringer å skille iktal angst fra ikke-epileptiske panikkanfall. Typiske trekk for iktale angstanfall er plutselig opptreden av angst som kommer «ut av det blå», kort varighet (0,5–2 minutter), automatismer (spesielt når anfallet sprer seg til andre deler av temporallappen) og ofte, men ikke alltid, patologiske funn ved MR eller EEG. Ikke-epileptiske panikkanfall varer vanligvis lenger (5–10 minutter), er gjerne stressrelaterte, og MR og EEG er vanligvis normale (4). Iktal angst er rapportert å forekomme hos opptil 15–20 % av pasienter med medial temporallappsepilepsi (12).

Vi mener det er viktig å forklare pasient og pårørende at angsten som pasienten opplever, skyldes epileptiske forstyrrelser. Dette vil sannsynligvis kunne bedre etterlevelsen av behandlingen.

Postiktal angst opptrer timer og noen ganger dager etter et langvarig anfall eller en anfallsserie, og er gjerne kombinert med forvirring og dysfori (4). Rundt en tredel av pasienter med postiktal angst har hatt angst også før epilepsien debuterte (11).

INTERIKTAL ANGST

Angst som opptrer uavhengig av anfallene, er vanligst og er som oftest av generalisert type. Også her er pasienter med temporolimbisk epilepsi mest utsatt (13).

Etiologi og patofysiologi

Som regel er det sammensatte årsaker til psykiske lidelser hos pasienter med epilepsi. I tillegg til nevrobiologiske årsaker kommer gjerne psykososiale problemer og legemiddelbivirkninger.

Det er gode holdepunkter for at iktal angst hos pasienter med temporolimbisk epilepsi hovedsakelig er generert fra amygdala. Man kan imidlertid også se iktal angst hos pasienter med epileptiske forstyrrelser i orbitofrontal korteks og fremre deler av gyrus cinguli (14). Gyrus cinguli regulerer blant annet funksjoner i amygdala, og man har antatt at angst er en følge av at denne regulatoriske funksjonen forstyrres (15). Hos pasienter med sosial angst er det funnet forstyrrelser i det amygdalo-orbitofrontale nettverket (4).

Angst og epilepsi har noen bakenforliggende nevrokjemiske fellestrekk som særlig involverer GABA og serotonin. Eksempelvis har GABAerge legemidler som valproat, fenobarbital og benzodiazepiner både anfalls- og angstdempende egenskaper (16). Hos friske forsøkspersoner er det funnet en negativ korrelasjon mellom GABA-nivået i frontalkorteks og nevrotisme (17). Redusert serotoninreseptorbinding er vist både hos pasienter med panikkangst og hos pasienter med epilepsi (18).

Sannsynligvis spiller også genetiske mekanismer en rolle (2). I en studie av pasienter med temporallappsepilepsi fant man at et spesifikt allel av 5-HT_{1A}-reseptor-genet (C1019G-polymorfisme) var en uavhengig risikofaktor for angst (2). En større arvelighetsanalyse peker også på en genetisk sammenheng mellom epilepsi og angst (19).

Epilepsi skiller seg fra de fleste andre kroniske sykdommer med sin uforutsigbare opptreden. For mange skaper dette angst og utrygghet selv om de har god anfallskontroll. Angst for å få et anfall i butikken, i teateret eller på toget – med de konsekvenser det kan få – kan lett føre til unngåelsesatferd (20). Det er vist at psykiatrisk komorbiditet påvirker livskvaliteten hos personer med epilepsi i større grad enn anfallskontrollen (21).

Angst for legemiddelbivirkninger er ikke uvanlig, ei heller bekymring for tap av kognitive evner, enten som følge av bivirkninger eller av anfall (2).

En studie viste at personer som hadde vært sykehusinnlagt på grunn av en angstlidelse, hadde mer enn dobbelt så stor sannsynlighet for å utvikle epilepsi enn personer i kontrollgruppen (2). Det ser således ut til at angst disponerer for epilepsi, og at epilepsi disponerer for angst.

Hvordan fange opp angstlidelser blant epilepsipasienter?

En grundig anamnese er avgjørende for å avdekke eventuelle angstlidelser. Alle pasienter med epilepsi bør spørres om angst. Sentrale spørsmål er hvordan angsten ytrer seg, hvor lenge den varer, under hva slags omstendigheter den opptrer, hvor invalidiserende den er og dens relasjon til anfallene eller behandlingen. Kartleggingsverktøy i form av spørreskjemaer kan være til hjelp for å få svar på de mest relevante spørsmålene. Det er imidlertid vist at spørreskjemaer alene, for eksempel delskalaen for angst i Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-A), ikke fanger opp angstsymptomer i denne pasientgruppen på en pålitelig måte (22). Det stemmer også med vår erfaring. Et annet spørreskjema, Generalized Anxiety Disorder 7 (GAD-7), er et screeningverktøy som er raskt å administrere og som har normer for inndeling i mild, moderat og alvorlig angst (23).

Behandling

Før eventuell behandling bør man i samråd med pasient og eventuelt pårørende ha blitt enige om at angsten er såpass invalidiserende at et behandlingsforsøk er indisert. Hva slags angst pasienten har, bør være kartlagt, likeså angstens relasjon til anfallene. Hvem som skal stå for behandlingen, avhenger av resultatet av utredningen. Ofte er det nødvendig med et samarbeid mellom nevrolog eller nevropediater og andre behandlere, for eksempel distriktskykiatrisk senter eller privatpraktiserende psykolog eller psykiater.

Ved periiktal angst er det aller viktigste tiltaket å bedre anfallskontrollen. I tillegg kan det være behov for å lære bestemte mestringsstrategier, noe som må tilpasses individuelt.

International League Against Epilepsy har utarbeidet retningslinjer for behandling av interiktal angst og depresjon (24). Kognitiv atferdsterapi er den foretrukne behandlingsformen ved angstlidelser generelt i befolkningen. Legemidler for å dempe angsten bør man helst unngå. Mange fastleger behersker kognitiv terapi og/eller eksponeringsterapi. Dersom man likevel må ty til legemidler, ofte i kombinasjon med annen behandling, bør man velge selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) eller selektive serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI), for eksempel sertralin eller paroksetin. Det har lenge vært en utbredt frykt for at SSRI- eller SNRI-preparater kan senke anfallsterskelen hos epilepsipasienter. Denne frykten har vist seg ugrunnet så sant man holder seg til terapeutiske doser (25, 26). Høyere doser, derimot, kan virke anfallsforsterkende. En studie viste at langvarig bruk av SSRI-preparater kan forsterke epileptogenesen i en kindlingmodell hos rotter (27). Om dette har overføringsverdi til mennesker, vet vi ikke. Vi vet heller ikke om disse preparatene har den samme antidepressive og angstdempende effekten hos epilepsipasienter som hos psykiatriske pasienter. Dessverre finnes det ingen kontrollerte studier på dette feltet. De siste årene har

det dessuten blitt reist spørsmål om hvorvidt slike preparater øker suicidalfare, uavhengig av om pasienten har hatt depresjon før legemiddelbehandlingen eller ikke. En undergruppe av pasienter ser også ut til å være disponert for å utvikle alvorlige psykiske bivirkninger av antiepileptika, uavhengig av preparatens virkningsmekanisme. Personer med epilepsi har en forhøyet risiko for selvmord. Sannsynligvis er det flere og sammensatte årsaker til dette (28, 29).

Hos epilepsipasienter med angst bør man unngå antiepileptika som kan ha negative psykotrope egenskaper, for eksempel levetiracetam, topiramat, zonisamid og felbamat. I slike tilfeller anbefaler vi bruk av preparater som kan ha stemningsstabiliserende og angstdempende egenskaper, eksempelvis lamotrigin, karbamazepin, valproat eller pregabalin.

Benzodiazepiner, lakosamid og pregabalin har særlig angstdempende egenskaper (30, 31), men det er viktig å kjenne til at langtidsbruk av benzodiazepiner *kan* forsterke angst, og at det er et misbrukspotensial knyttet til pregabalin.

Ved psykofarmakologisk behandling av epilepsipasienter bør man være oppmerksom på at enzyminduserende antiepileptika (for eksempel karbamazepin, fenytoin, fenobarbital) interagerer med psykofarmaka, slik at serumkonsentrasjonen av psykofarmaka reduseres. Av den grunn er det lettere å kombinere psykofarmaka med et nyere, ikke-enzyminduserende antiepileptikum (4).

Sammenlignet med dem uten angst er det vist at epilepsipasienter med angst oftere har legemiddelbivirkninger (32) og en dårligere effekt av så vel antiepileptika (33) som epilepsikirurgi (22).

LITTERATUR:

1. Josephson CB, Jetté N. Psychiatric comorbidities in epilepsy. *Int Rev Psychiatry* 2017; 29: 409 - 24. [PubMed][CrossRef]
2. Munger Clary HM. Anxiety and epilepsy: what neurologists and epileptologists should know. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 445. [PubMed][CrossRef]
3. Kwon OY, Park SP. Depression and anxiety in people with epilepsy. *J Clin Neurol* 2014; 10: 175 - 88. [PubMed][CrossRef]
4. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D et al. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 161 - 71. [PubMed][CrossRef]
5. Jacoby A, Baker GA, Steen N et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia* 1996; 37: 148 - 61. [PubMed][CrossRef]
6. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48: 2336 - 44. [PubMed]
7. Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 HealthStyles Survey. *Epilepsia* 2006; 47: 1915 - 21. [PubMed][CrossRef]
8. Nogueira MH, Yasuda CL, Coan AC et al. Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmaco-resistant seizures in patients with MTL. *Epilepsia* 2017; 58: 1268 - 76. [PubMed][CrossRef]
9. Pham T, Sauro KM, Patten SB et al. The prevalence of anxiety and associated factors in persons with epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58: e107 - 10. [PubMed][CrossRef]
10. Guimond A, Braun CM, Bélanger E et al. Ictal fear depends on the cerebral laterality of the epileptic activity. *Epileptic Disord* 2008; 10: 101 - 12. [PubMed]
11. Mula M. Psychiatric comorbidity in epilepsy. I: Shorvon S, Guerrini R, Cook M, Lhatoo SD, red. *Epilepsy and epileptic seizures*. Oxford: Oxford University Press, 2013: 211-9.
12. Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (suppl 4): S20 - 5. [PubMed][CrossRef]

13. Torta R, Keller R. Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 10): S2 - 20. [PubMed][CrossRef]
14. Tang WK, Lu J, Ungvari GS et al. Anxiety symptoms in patients with frontal lobe epilepsy versus generalized epilepsy. *Seizure* 2012; 21: 457 - 60. [PubMed][CrossRef]
15. Biraben A, Taussig D, Thomas P et al. Fear as the main feature of epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 186 - 91. [PubMed][CrossRef]
16. Möhler H. GABAA receptors in central nervous system disease: anxiety, epilepsy, and insomnia. *J Recept Signal Transduct Res* 2006; 26: 731 - 40. [PubMed][CrossRef]
17. Goto N, Yoshimura R, Moriya J et al. Critical examination of a correlation between brain gamma-aminobutyric acid (GABA) concentrations and a personality trait of extroversion in healthy volunteers as measured by a 3 Tesla proton magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry Res* 2010; 182: 53 - 7. [PubMed][CrossRef]
18. Neumeister A, Bain E, Nugent AC et al. Reduced serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci* 2004; 24: 589 - 91. [PubMed][CrossRef]
19. Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK et al. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science* 2018; 360: 1 - 12. [PubMed]
20. Newsom-Davis I, Goldstein LH, Fitzpatrick D. Fear of seizures: an investigation and treatment. *Seizure* 1998; 7: 101 - 6. [PubMed][CrossRef]
21. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 106 - 16. [PubMed][CrossRef]
22. Gandy M, Sharpe L, Perry KN et al. Anxiety in epilepsy: a neglected disorder. *J Psychosom Res* 2015; 78: 149 - 55. [PubMed][CrossRef]
23. Seo JG, Cho YW, Lee SJ et al. Validation of the generalized anxiety disorder-7 in people with epilepsy: a MEPSY study. *Epilepsy Behav* 2014; 35: 59 - 63. [PubMed][CrossRef]
24. Kerr MP, Mensah S, Besag F et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 2133 - 8. [PubMed][CrossRef]
25. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL et al. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 345 - 54. [PubMed][CrossRef]
26. Kanner AM. Most antidepressant drugs are safe for patients with epilepsy at therapeutic doses: A review of the evidence. *Epilepsy Behav* 2016; 61: 282 - 6. [PubMed][CrossRef]
27. Cardamone L, Salzberg MR, Koe AS et al. Chronic antidepressant treatment accelerates kindling epileptogenesis in rats. *Neurobiol Dis* 2014; 63: 194 - 200. [PubMed][CrossRef]
28. Ekinçi O, Titus JB, Rodopman AA et al. Depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy: prevalence, risk factors, and treatment. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 8 - 18. [PubMed][CrossRef]
29. Mula M, Sander JW. Suicide risk in people with epilepsy taking antiepileptic drugs. *Bipolar Disord* 2013; 15: 622 - 7. [PubMed][CrossRef]
30. Moseley BD, Cole D, Iwuora O et al. The effects of lacosamide on depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2015; 110: 115 - 8. [PubMed][CrossRef]
31. Mula M. Treatment of anxiety disorders in epilepsy: an evidence-based approach. *Epilepsia* 2013; 54 (suppl 1): 13 - 8. [PubMed][CrossRef]
32. Cramer JA, Blum D, Reed M et al. The influence of comorbid depression on seizure severity. *Epilepsia* 2003; 44: 1578 - 84. [PubMed][CrossRef]
33. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J et al. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 363 - 76. [PubMed][CrossRef]

Mottatt 20.11.2017, første revisjon innsendt 30.5.2018, godkjent 21.8.2018.
© Tidsskrift for Den norske legeförening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no