Prehľadová práca

Depresívna porucha pri epilepsii

Radovan Hrubý

Depressive disorder in epilepsy

Súhrn

Epilepsia je závažné chronické neurologické ochorenie, ktoré je charakterizované opakovaným výskytom epileptických záchvatov. Okrem neurologických príznakov je epilepsia spojená s častými a závažnými neuropsychiatrickými komplikáciami. Najčastejšou z nich je depresívna porucha, ktorá sa vyznačuje určitými klinickými špecifikami. Viaceré klinické charakteristiky (patogenéza, výskyt, reakcia na liečbu, priebeh) naznačujú, že väzba medzi epilepsiou a depresiou je nadštandardná. U značnej časti depresívnych pacientov s epilepsiou sa stretávame s atypickými, subsyndromálnymi a chronifikovanými príznakmi depresie, ktoré môžu unikať diagnostike a adekvátnej liečbe. Diagnostika a liečba psychiatrických a behaviorálnych porúch pri epilepsii si vyžaduje erudovaný a dôsledný neuropsychiatrický prístup.

Kľúčové slová: depresia, epilepsia, neuropsychiatria.

Summary

Epilepsy is a serious chronic neurological disorder, which is characterized by occurrence of epileptic seizures. Besides neurological symptoms, epilepsy is often complicated by serious neuropsychiatric disturbances. Depression is the most frequent and is characterized by specific clinical features. Some of these features (pathogenesis, occurrence, treatment response, course) point at "above standard" relationship between epilepsy and depression. In a substantial portion of these patients is depression manifested with atypical, subsyndromic and chronified symptoms, which could stay undiagnosed and untreated consequently. An erudite and consistent neuropsychiatric approach is of urging importance for diagnostics and treatment of psychiatric and behavioral disturbances in epilepsy.

Key words: depression, epilepsy, neuropsychiatry.

Úvod

Epilepsia je definovaná ako chronické neurologické ochorenie charakterizované opakovaným výskytom spontánne sa objavujúcich epileptických záchvatov. Podľa medzinárodnej klasifikácie sa epileptické záchvaty delia na *parciálne* (dokázateľne vznikajú v jednej z hemisfér) a *generalizované* (od začiatku vznikajú súčasne v obidvoch hemisférach). *Epileptický záchvat* je definovaný ako záchvat, ktorého podstatou je abnormálna, excesívna a nadmerne synchronizovaná aktivita veľkého počtu neurónov (Komárek a spol., 2005). Epilepsia je závažné ochorenie s incidenciou 50 na 100 000 ľudí ročne vo vyspelých krajinách, ale predpokladá sa, že v rozvojových krajinách je jej incidencia až dvojnásobná. Okrem zdravotného rizika, ktoré priamo vyplýva z epileptického ochorenia (z neliečených/nedostatočne liečbou kontrolovaných záchvatov), je epilepsia spojená aj so závažnými sociálnymi dôsledkami – stigmatizáciou, obmedzením pracovnej schopnosti, problémami v medziľudských vzťahoch a podobne, ako aj so závažnou neuropsychiatrickou komorbiditou (depresia, úzkosť, psychózy, poruchy osobnosti, kognitívna dysfunkcia a pod.). Výskyt psychických porúch u pacientov s epilepsiou je vyšší v porovnaní s bežnou populáciou (Herman a spol., 2002). Predpokladá sa, že k manifestácii psychopatologických príznakov dochádza až u 20–30 % z nich, pričom najčastejšie sa vyskytuje depresia a úzkosť. Podľa časovej lokali-

Psychiatrická ambulancia, Martin
Adresa: MUDr. Radovan Hrubý, PhD., Psychiatrická ambulancia, A. Kmeťa 42, 036 01 Martin, Slovenská Republika
e-mail: radhru@gmail.com

zácie psychiatrických symptómov/porúch vo vzťahu k priebehu samotného epileptického záchvatu rozlišujeme medzi poruchami *bezprostredne viazanými k záchvatu (periiktálne)* a poruchami, ktoré sa manifestujú v *medzizáchvatovom období (interiktálne)*. Depresia je najčastejšou interiktálnou psychickou poruchou a aj vôbec najčastejšou psychickou poruchou u epileptikov (Cummings a Trimble, 2002).

Depresia ako neuropsychiatrická komplikácia epilepsie

Patofyziologické aspekty

O užšom vzťahu medzi epilepsiou a depresívnou poruchou by mohli svedčiť niektoré patofyziologické mechanizmy, ktoré môžu byť spoločné pre obidve poruchy. Epilepsia je ochorením multifaktorovej etiopatogenézy. Predpokladá sa, že pri nej existuje v mozgu patologický proces, ktorý vedie k opakovaným intermitentným poruchám rovnováhy medzi excitačnými a inhibičnými procesmi a ktorý trvá aj v období medzi záchvatmi. Ku klinickej manifestácii vedie zložitá interakcia procesov, ktoré možno rozdeliť na:

- *primárnu epileptogenézu* (vedie k vzniku epileptického ohniska),
- *iktogenézu* (mechanizmy, ktoré vedú k vzniku epileptického záchvatu),
- *sekundárnu epileptogenézu* (mechanizmy šírenia epileptického procesu).

Ide o pomerne komplikovanú kaskádu dejov, na ktorej sa na elektrofyziologickej úrovni podieľa porucha membránového potenciálu tzv. *epileptického neurónu* a na molekulovej úrovni okrem iného aj poruchy GABA-ergickej (oslabené inhibičné pôsobenie) a glutamátergickej (nadmerná aktivácia NMDA-receptorov) neurotransmisie (Komárek a spol., 2005). Za zvlášť zaujímavý fenomén, ktorý sa uplatňuje najmä v sekundárnej epileptogenéze, možno považovať tzv. *kindling*. Zjednodušene ho možno definovať ako fenomén, pri ktorom opakovaná podprahová stimulácia (jednotlivo nevedie ku vzniku akčného potenciálu) neurónu/mozgu vyústi do vzniku a excesívneho šírenia akčného potenciálu, ktorý sa môže manifestovať ako epileptický výboj/záchvat (Cummings a Trimble, 2002; Černák a spol., 2009; Komárek a spol., 2005). Tento fenomén je súčasne aj mimoriadne zaujímavým z hľadiska etiopatogenézy depresie a ponúka tak priestor na úvahy o ich spoločných patofyziologických mechanizmoch. Tzv. *kindling-hypotéza depresívnych porúch* (Post, 1992) hovorí o fenoméne kindlingu v oblastiach mozgu zodpovedných za reguláciu emotivity, ktorý môže postupne nadobudnúť svoju klinickú manifestáciu v podobe depresívnej epizódy (kindling môžu v tomto prípade spôsobovať napr. opakované „podprahové“ psychosociálne stresory) (citácia podľa Černáka a spol., 2009). Koncept kindlingu je z tohto pohľadu o to zaujímavejší, že najcitlivejšími oblasťami mozgu pre jeho vznik sú limbický systém a predný neokortex, teda tie mozgové oblasti, ktoré sú dôležité aj pre reguláciu emotivity a patogenézu depresívnej poruchy. Ponúka sa potom ľahko predstava, že mozog postihnutý epilepsiou predstavuje dispozičný faktor, na ktorého základe môže ľahšie dochádzať k patofyziologickým zmenám, ktoré vedú k rozvoju depresie (ich spojovacím článkom môže byť práve fenomén kindlingu). Navyše sa ukazuje, že pre patogenézu obidvoch porúch sú spoločné aj poruchy sérotonínergickej, dopamínergickej, noradrenergickej, GABA-ergickej a glutamátergickej neurotransmisie (Kanner, 2005). Túto spojitosť podporujú aj zistenia experimentov na animálnych modeloch, ktoré ukázali, že pokles sérotonínergickej a noradrenergickej aktivity viedol k facilitácii fenoménu kindlingu (Jobe a spol., 1999). O opodstatnenosti takýchto úvah nás presvedčajú aj klinické skúsenosti s tymostabilizačnými a antidepresívnymi účinkami antiepileptík II. (valproát) a III. generácie (lamotrigín, gabapentín) (Hovorka a Herman, 2001). Ďalším klinickým fenoménom, ktorý nás nepriamo a v širšom chápaní nabáda k úvahám o „nadštandardnej“ väzbe medzi epilepsiou a psychickou poruchou (napr. depresiou) je tzv. *forsírovaná normalizácia*. Možno ju definovať ako jav, keď u niektorých pacientov dochádza k manifestácii psychiatrických symptómov (psychóza, depresia, úzkosť, agitácia, konverzné prejavy) v čase, keď došlo k ústupu epileptických záchvatov a normalizácii EEG nálezu. Po ústupe takýchto psychiatrických príznakov sa EEG nález opäť stáva abnormálnym (Cummings a Trimble, 2002). Toto pozorovanie evokuje úvahu, že epilepsia a psychická porucha by mohli byť čiastočne zástupné, za určitých okolností vzájomne konvertujúce manifestácie spoločného patologického procesu, v ktorom prinajmenšom zdieľajú niektoré spoločné endofenotypové charakteristiky.

Klinické charakteristiky

Užší vzťah medzi epilepsiou a depresiou môže naznačovať aj ich spoločný výskyt. Prevalencia depresívnych porúch u epileptických pacientov je 40–60 % (Herman a spol., 2002). Najčastejšie dochádza k manifestácii depresívnych príznakov pri léziách lokalizovaných vľavo (ložisko epileptických výbojov v ľavej hemisfére), ďalej boli asociované s výskytom depresie pri epilepsii aj liečba barbiturátmi a farmakami ovplyvňujúcimi GABA-benzodiazepínové receptory, pozitívna rodinná psychiatrická anamnéza, nízka hladina kyseliny listovej v sére a erytrocytoch, prítomnosť organickej lézie, epilepsia s neskorším začiatkom, pokles frekvencie záchvatov, nedostatočná kompenzácia záchvatov a parciálne komplexné typy záchvatov – najmä pri tzv. epilepsii temporálneho laloka (Cummings a Trimble, 2002; Hovorka a Herman, 2001; Trimble a spol., 2000). *Interiktálna depresívna porucha* je najčastejšou poruchou nálady u pacientov s epilepsiou, pričom väčšinou má chronifikovaný, dlhoročný priebeh. U relatívne veľkého počtu z nich (asi u 50 %) sa stretávame s príznakmi, ktoré sú odlišné od klasických depresívnych symptómov. Ide najmä o chronickú dysfóriu, difúzne zvýšenú úzkosť, anergiu, epizódy eufórie aj v priebehu depresie, prchavé psychotické príznaky, iritabilitu alebo ďalšie príznaky atypickej

depresie (Blumer, 1992; Kanner, 2005). V neuropsychiatrickej literatúre sa niekedy pri opise interiktálnej psychiatrickej symptomatiky používa aj pojem *interiktálna dysforická porucha*. Označuje prevažujúce dysforické príznaky u niektorých epileptických pacientov v interiktálnom období (iritabilita, anergia, úzkosť, atypické bolesti, insomnia a pod.), ktoré majú často len krátkodobé trvanie, môžu sa však vyznačovať vysokou intenzitou a rekurenciou (Cummings a Trimble, 2002). *Periiktálne poruchy nálady* sa môžu vyskytovať ako prodrómy, môžu byť súčasťou aury, ale môže ísť aj o emočné prežívanie v priebehu samotného záchvatu (vtedy ide o iktálnu psychickú poruchu v pravom zmysle slova) alebo po ňom (najmä strach a úzkosť, ale aj depresívna nálada). V porovnaní s ostatnými periiktálnymi psychiatrickými fenoménmi je depresia zriedkavejšia a obyčajne dlhšie trvajúca. Častejšie môže nadobúdať ťažkú intenzitu (aj so suicidálnymi ideáciami) a pretrvávať niekoľko hodín až dní po záchvate (Trimble a spol., 2000). Podľa Hovorku a Hermana (2001) je *periiktálna depresia* riziková najmä z hľadiska pretrvávania v období po záchvate, kedy môže spôsobiť výrazné postiktálne prehĺbenie intenzity už existujúcej interiktálnej depresie. Osobitný význam majú depresívne symptómy pri tých formách epilepsie, ktoré sú podmienené konkrétnou organickou léziou. Tieto bývajú vo všeobecnosti ťažšie terapeuticky ovplyvniteľné, s horšou reakciou na antidepresívnu liečbu (citácia podľa Hrubý, 2009). S rozvojom depresie bezprostredne súvisia aj faktory vyplývajúce priamo z epilepsie a jej liečby. Známy je depresogénny účinok niektorých antiepileptík (najmä fenobarbital a vigabatrín), pričom za najrizikovejšiu pre indukciu depresie sa považuje polyterapia (Kim a spol., 2008; Trimble a spol., 2000). Závažným rizikovým faktorom sú aj nedostatočne liečené epileptické záchvaty, pričom sa uvádza, že pacienti s terapeuticky nekontrolovanými záchvatmi majú až 10-krát vyššiu prevalenciu depresie v porovnaní so všeobecnou populáciou (Harden a Goldstein, 2002). U epileptických pacientov je vyššia aj suicidálna aktivita – je príčinou smrti až v 10 % prípadov, pričom za zvlášť rizikové pre suicidálne konanie sa považujú temporálne typy epileptických záchvatov (Cummings a Trimble, 2002; Jones a spol., 2003). Komorbidita epilepsie s depresiou je klasickým modelom koexistencie poruchy nálady pri chronickom ochorení, v ktorom obidve poruchy majú bidirektný vzťah a predstavujú jedna pre druhú závažný, prognosticky negatívny faktor. Sumárne možno konštatovať, že depresívna porucha u pacientov s epilepsiou je častá, málo diagnostikovaná, často neliečená, a pritom vysoko riziková pre vznik chronifikovaných porúch nálady alebo porúch osobnosti (Blumer, 1992; Kanner, 2005). Úskalia diagnostiky spočívajú najmä v nerozpoznaní atypických klinických prejavov a často prolongovaného, chronifikovaného priebehu. Navyše môžu byť depresívne príznaky súčasťou komplikovaného klinického obrazu s vzájomným prekrývaním viacerých typov psychiatrických symptómov, ktoré sa u epileptických pacientov vyznačujú fenomenologickými zvláštnosťami. Ide napríklad o psychózy („schizophrenia – like“), poruchy osobnosti (napr. Gastaut-Geschwindov syndróm – vyznačuje sa hyperreligiozitou, iritabilitou, hyposexualitou, sklonmi k pseudofilozofovaniu, mysticizmu a uľpievavosti myslenia, hypergrafiou), príznakmi narušenej regulácie afektivity (napr. syndróm epizodicky narušenej kontroly – vyznačuje sa náhlymi epizódami prudkej agresivity, vznikajúcimi často spontánne a po minimálnej provokácii), kognitívnou dysfunkciou (okrem negatívneho vplyvu neurologickej a psychiatrickej komorbidity sa na nej môže podielať aj antikonvulzívna liečba) a podobne.

Liečba

Literatúra poskytujúca údaje o antidepresívnej liečbe pacientov s epilepsiou je pomerne limitovaná. Vo všeobecnosti sa uvádza, že preiktálne a iktálne poruchy nálady obyčajne nevyžadujú cielenú antidepresívnu liečbu, k ich ústupu spravidla vedie adekvátna kontrola záchvatov antiepileptikami. Naopak, postiktálna a najmä interiktálna depresia obyčajne liečbu vyžaduje (Kim a spol., 2008). Ako antidepresívna liečba 1. voľby sa u epileptikov odporúčajú SSRI. Ako najvhodnejšie sa uvádzajú citalopram, sertralín a escitalopram, pretože majú najnižší potenciál ku farmakokinetickým interakciám, ktorými je zaťažená väčšina antiepileptík. Ako nevhodné (vzhľadom k prokonvulzívnemu pôsobeniu) sa označujú tricyklické antidepresíva (obzvlášť amitriptylín, maprotilín a klomipramín) a bupropión (Kanner, 2005; Kim a spol., 2008). Odporúča sa pamätať na možný depresogénny účinok niektorých antiepileptík (viď vyššie) a na významné farmakokinetické interakcie – antiepileptiká bývajú induktormi metabolizačných enzýmov cytochrómového systému P 450 (fenytoín, karbamazepín, fenobarbital, primidón – silné induktory, topiramát, oxkarbamazepín – stredne silné induktory) s potenciálnym poklesom účinku antidepresív vplyvom znížených hladín v plazme. Treba však počítať aj s opačnou situáciou, keď niektoré antidepresíva sú inhibítormi systému P 450 a ovplyvňujú metabolizmus antiepileptík. Ako najvýraznejšie inhibítory sa ukázali fluoxetín, paroxetín a fluvoxamín (Fritze a spol., 1991; Grimsley a spol., 1991; Kanner, 2005). K účinným a bezpečným metódam liečby depresie u epileptických pacientov patrí aj elektrokonvulzívna terapia (ECT). Výskyt epileptických záchvatov pri adekvátne realizovanej ECT nebol vyšší ako v bežnej populácii (Blackwood a spol., 1980). Ako sľubné metódy v budúcnosti pre liečbu depresie u epileptikov sa uvádzajú stimulácia blúdivého nervu a transkraniálna magnetická stimulácia, zatiaľ však nie sú súčasťou štandardných terapeutických postupov, nakoľko nie sú podopreté dostatočným množstvom otvorených dlhodobých klinických štúdií (Kim a spol., 2008).

Záver

Epilepsia je ochorenie, ktoré je spojené s výraznou neuropsychiatrickou komorbiditou. Spomedzi neuropsychiatrických komplikácií je najčastejšou depresívna porucha, pričom viaceré klinické charakteristiky (patogenéza, výskyt, reakcia na liečbu, priebeh) naznačujú, že väzba medzi epilepsiou a depresiou je nadštandardná. Azda najdôležitejšou charak-

teristikou depresívnych porúch pri epilepsii je ich často atypický, subsyndromálny alebo zmiešaný klinický obraz, ktorý často uniká diagnostike a liečbe. Navyše sa depresívne príznaky môžu ľahko „strácať“ v pestrej palete ďalších neuropsychiatrických a behaviorálnych porúch, ktoré epilepsiu často sprevádzajú. Epilepsia preto môže byť prototypom ochorenia, u ktorého je nevyhnutný erudovaný, cielený a dôsledný neuropsychiatrický prístup. Pre adekvátnu kvalitu života u pacientov s epilepsiou je dôležitá nielen účinná kontrola epileptických záchvatov, ale aj dôsledná diagnostika a liečba neuropsychiatrických komplikácií. Epileptické záchvaty na jednej strane a neuropsychiatrická morbidita na strane druhej predstavujú manifestácie patofyziologického mozgového procesu, v ktorom úspešná liečba jedného nie je možná bez adekvátnej sanácie druhého a vice versa. Narastajúce poznatky v oblasti neurovied čoraz detailnejšie ukazujú na fenomenologické, diagnostické a terapeutické špecifiká psychiatrických a behaviorálnych porúch sprevádzajúcich početné neurologické ochorenia. Výsledkom je profilovanie odboru *neuropsychiatria*, ktorý adekvátne dopĺňa paletu klinických neurovied a prispieva k zlepšeniu starostlivosti o pacientov s neuropsychiatrickými poruchami.

Literatúra

Blackwood, D.H.R., Cull, R.E., Freeman, C.P., Evans, J.I., Mawdsley, C.: A study of the incidence of epilepsy following ECT. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 43, 1980, s. 1098-1102.

Blumer, D.: Postictal depression: significance for the treatment of the neurobehavioral disorder of epilepsy. J. Epilepsy, 5, 1992, s. 214-219.

Cummings, J.L., Trimble, M.R.: Neuropsychiatry and Behavioral Neurology 2nd Ed.. American Psychiatric Publishing Inc., Washington, London 2002, s. 139-148.

Černák, P., Hašto, J., Luliak, M., Minárik, P., Piško, J., Škodáček, I.: Križovatky psychoterapie a neurovied. Vydavateľstvo F, Pro mente sana, s r.o., Trenčín 2009, s. 59-60.

Fritze, J., Unsorg, B., Lanczik, M.: Interaction between carbamazepine and fluvoxamine. Acta Psych. Scand., 84, 1991, s. 583-584.

Grimsley, S., Jann, M., Carter, J.: Increased carbamazepine plasma concentration after fluoxetine co-administration. Clin. Pharmacol. Ther., 50, 1991, s. 10-15.

Harden, C.L., Goldstein, M.A.: Mood disorders in patients with epilepsy: epidemiology and management. CNS Drugs, 16, 2002, s. 291-302.

Herman, E., Hovorka, J., Praško, J., Jokl, I., Ivančo, A., Syrovátka, J.: Deprese u somaticky nemocných. Praha: Maxdorf, 2002, s. 72-76.

Hovorka, J., Herman, E.: Neuropsychiatrické aspekty u epilepsie. Čes. a Slov. Psych., 97, 2001, 3 - tematická príloha, s. 1-16.

Hrubý, R.: Depresívne poruchy pri vybraných neurologických afekciách. Neurol. pro praxi, 10, 2009, 2, s. 75-79.

Jobe, P.C., Dailey, J.W., Wernicke, J.F.: A noradrenergic and serotonergic hypothesis of the linkage between epilepsy and affective disorders. Crit. Rev. Neurobiol., 13, 1999, s. 317-348.

Jones, J.E., Hermann, B.P., Barry, J.J., Gilliam F.G., Kanner, A.M., Meador, K.J.: Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. Epilepsy Behav., 4, 2003, S31-S38.

Kanner, A.M.: Depression in Neurological Disorders. The Lundbeck Institute, Willingham 2005, s. 35-64.

Kim, H.F., Yudofsky, S.C., Hales, R.E., Tucker, G.J.: Neuropsychiatric aspects of seizure disorders. S. 649-675. In: Yudofsky S.C., Hales R.E (eds.): Neuropsychiatry and Behavioral neurosciences 5th Ed.. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, London 2008, 1263 s.

Komárek, V., Bočan, P., Rektor, I., Urban, P.: Epilepsie. S. 143-170. In: Jedlička P., Keller O. (eds.): Speciální neurologie. Galén, Praha 2005, 424 s.

Trimble, M.R., Ring, H.A., Schmitz, B.: Epilepsy. S. 453 - 468. In: Fogel, B.S., Schiffer, R.B., Rao, S.M. (eds.): Synopsis of Neuropsychiatry. Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000, 528 s.

Do redakcie došlo 10.1.2010.