

Epilepsi ve Duygudurum Bozuklukları

Epilepsy and Mood Disorders

Sermin Kesebir, Sertaç Güven, İsmail Koç

ÖZET

Duygudurum bozuklukları epilepside yaşam kalitesini ve prognozu etkileyen önemli bir psikiyatrik eşanıdır. Depresyon ile epilepsi arasındaki ilişki çift yönlüdür. Epileptik olgular arasındaki depresyon geliştirme riski sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu kadar, depresif olgular arasında da epilepsi geliştirme riski sağlıklı kontrollerden yüksektir. Özkıyım epilepside beş kat, temporal lob epilepsisinde 25 kat artar. Epilepside depresyondan bağımsız var olan özkıyım riski, depresyonun varlığında daha da artar. Epilepsi, depresyon ve özkıyım arasındaki ortak yol hipofrontalite ve serotonin metabolizmasındaki düzensizliktir. Dizin daha çok depresyonla ilgili bilgi sağlarken bipolar bozuklukla ilgili veriler daha sınırlıdır. Oysa duygudurum düzensizliği, irritabilite ile karakterli karma dönemler ve mani sanıldığından daha sıktır. Her iki bozukluk da döngüsel olup süregenleşebilir. Ateşleme fenomeni, nörotransmitter, voltaj kapılı iyon kanallarında ve ikincil mesajcı sistemlerdeki düzensizlikler her iki bozukluğun etiyolojisinde öne sürülen değişikliklerdir. Duygudurum düzenleyici etkileri olan antikonvülzan ilaçlar ortak tedavi noktasını oluşturmaktadır. Bu ilaçların etki mekanizmalarının anlaşılması patofizyolojik süreçlere ışık tutacaktır. Bu yazıda epilepsi ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişki, eşanı, ikincil durumlar ve her iki durumda tedavi seçenekleri ele alınmıştır.

Anahtar Sözcükler: Epilepsi, depresyon, bipolar bozukluk

ABSTRACT

Mood disorders are the most common psychiatric comorbid disorder that affects quality of life and prognosis in epilepsy. The relation between depression and epilepsy is bidirectional. Not only the risk of having a depression among epilepsy cases is more than the healthy control cases, but also the risk of having epilepsy among depressive cases is more than the healthy control cases. People diagnosed with epilepsy are five times more likely than their peers to commit suicide. Moreover it seems that some epilepsy types like temporal lobe epilepsy have a much higher risk (25 times) for suicide. Risk of suicide in epilepsy, which is independent from depression,

increases more with the presence of depression. The common pathway between epilepsy, depression and suicide is hypofrontality and irregularity of serotonin metabolism. Contrary to depression, data on relationship between bipolar disorder and epilepsy is limited. However, mood disorder, mixed episodes with irritable character and mania are more frequent than assumed. As a matter of fact, both disorders share some common features. Both are episodic and can become chronic. Kindling phenomenon, irregularities in neurotransmitters, voltage gate ion channels and secondary messenger systems are presented in the etiologies of both disorders. Anticonvulsant drugs with mood regulatory effects are the common points of treatment. Understanding their mechanisms of action will clarify the pathophysiological processes. In this article, the relationship between epilepsy and mood disorders, comorbidity, secondary states and treatment options in both cases have been discussed.

Keywords: Epilepsy, depression, bipolar disorder

Duygudurum bozuklukları (DDB), epilepside yaşam kalitesini ve prognozu etkileyen önemli bir psikiyatrik eşanıdır.[1-3] Depresyon ve epilepsi ilişkisi antik çağlarda hem Hipokrat, hem Areteus tarafından tartışılmıştır. 1850'lerde Griesinger ve 1900'lerde Robertson melankoli ve depresyon ilişkisini incelemişlerdir.[2] Depresyon ile epilepsi arasındaki ilişki çift yönlüdür. Epileptik olgular arasındaki depresyon geliştirme riski sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu kadar, depresif olgular arasında da epilepsi geliştirme riski sağlıklı kontrollerden yüksektir.[4-7] Özkıyım epilepside beş kat, temporal lob epilepsisinde 25 kat artar.[6] Epilepside depresyondan bağımsız var olan özkıyım riski, depresyonun varlığında daha da artar. Epilepsi, depresyon ve özkıyım arasındaki ortak yol hipofrontalite ve serotonin metabolizmasındaki düzensizliktir.[1]

Dizin daha çok depresyonla ilgili bilgi sağlarken bipolar bozuklukla ilgili veriler, özellikle ulusal dizinimizde daha sınırlıdır.[8] Oysa duygudurum düzensizliği, iritabilite ile karakterli karma dönemler ve mani sanıldığından daha sıktır. Bipolar bozukluk ve epilepsi bazı ortak özellikler paylaşmaktadır.[1-2] 1960'ta tanımlanan kindling fenomeni, eşikaltı beyin uyarımlarının yol açtığı spontan paroksistik aktivite olarak kavramsallaştırılmıştır. Benzer mekanizma en çok bipolar bozukluk olmak üzere psikiyatrik bozukluklar için de ileri sürülmüştür. Elektrokonvulzif terapinin (EKT) nöbet eşliğini yükseltici etkisi ile gerçekleşen antikonvulzif etkinliği, eşik üstü bir uyarın olup, kindling mekanizmasına neden olmayacağı varsayımına dayanmaktadır. Epilepsi ve bipolar bozukluk, her ikisi de, döngüsel olup süregenleşebilir. Ateşle-

me fenomeni, nörotransmitter düzensizlikleri, voltaj kapılı iyon kanallarında düzensizlik ve ikincil mesajcı sistemlerdeki düzensizlikler her iki bozukluğun etiolojisinde öne sürülen değişikliklerdir. G proteinleri, fosfatidilinozitol, protein kinaz C, alaninden zengin C kinaz substratları ve kalsiyum aktivitesinde değişiklikler tanımlanmıştır.[1] İyon kanallarındaki ortak mekanizma ise antiepileptiklerin potasyum çıkışını düzenleyici ve kalsiyuma antagonistik antikindling etkileridir. Duygudurum düzenleyici etkileri olan antikonvulzan ilaçlar ortak tedavi noktasını oluşturmaktadır. Bu ilaçların etki mekanizmalarının anlaşılması patofizyolojik süreçlere ışık tutacaktır.

Bu yazının amacı, epilepsi ile duygudurum bozuklukları arasındaki ilişkiyi, eştanı, ikincil durumlar ve her iki durumda tedavi seçenekleri yönünden gözden geçirmektir. Bu amaçla Medline ve Türk Psikiyatri Dizini gözden geçirilmiş, depresyon, özkıym ve bipolar spektrum bozuklukları alt başlıklarında değişik fenomenolojik görüngüler ve antikonvulzanların etkileri incelenmiştir.

Epilepsi ve Unipolar Bozukluk

Fenomenoloji

Uzamış depresif duygudurum, status epilepticus, petit mal status, temporal lob status, nonkonvulziv status ve parsiyel status nöbetlerinde bildirilmiştir.[3] Bu durum organik beyin hastalığına ikincil bir tablo olarak kabul edilmiş ve tedavisinde öncelikli olarak iktal aktivitenin antikonvülzan ilaçlarla kontrolü önerilmiştir. Öte yandan, nöbetler etrafında şekillenen depresif duygudurumun özkıym gibi ciddi sonuçları olabileceği vurgulanmıştır.[3] Periiktal depresyon çok yaygın olmayıp, hakkında çok da fazla yayın bulunmamaktadır.

İnteriktal depresyon ise epilepsili bireyler arasındaki en yaygın ve klinik açıdan önemli bir durumdur. Temporal epilepsili hastaların %20'sinde orta ve şiddetli derecede depresyon, kompleks parsiyel nöbetli hastaların %62'sinde yaşam boyu ve % 38'inde şu anda depresif atak öyküleri mevcuttur.[4-5] Temporal lob epilepsisindeki (TLE) depresyon puanları yaygın (jeneralize) nöbetlerde olduğundan daha yüksektir. Bunun nedeni duygusal sorunların nöbet sayısı ile olan doğrusal ilişkisidir.[6] Indaco, tüm epileptik olguların en az %50'sinin DSM-III-R'e göre depresyon ölçütlerini karşıladığını bildirmiştir.[7] Mendez interiktal depresyonu epileptik bireylerde sağlıklı kontrollerden sık ve özgün olmayan bir tepkiden süregen yetersizlik durumlarına uzanan bir yelpaze olarak tanımlamıştır. [8]

İnteriktal depresyonun klinik görünümünde gözlenen belirtiler; anksiyete, nörotisizm, hostilite, obsesyonlar, bağımlılık, cinsel ilgide değişiklik, paranoya, iritabilite, mizah yeteneğinden yoksunluk, absürd duygulanım ve varsanıldır.[7] Bazı kişilik özelliklerinin, duygudurum fenomenolojisini etkileyip etkilemediğini araştıran bir çalışmada ise 23 sağ, 21 sol ve 24 temporal lob dışı odaklı epilepsi olgusunda Beş Boyutlu Kişilik Envanteri (NEO-PR) ve Minnesota Çok Boyutlu Kişilik Envanteri (MMPI-2) ile kişilik özelliklerinde bir fark saptanmamıştır.[9] İnteriktal depresyonda psikotik bulgu görülebilir.[8] Bununla ilgili 66 olguluk bir seride, 53 olguda psikotik bulgu (duygudurumla uyumlu ve uyumsuz sanrı ve varsanılar) saptanmıştır. İlaç doz aşımı ve kendini yaralayıcı davranış sanıldığı aksine, interiktal depresyonda epileptik olmayan depresif olgulardakinden fazla değildir.[10] Atak şiddetinin epilepsi süresi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aile öyküsünde depresyon ve özkiyim girişimi varlığı bazı araştırmacılar tarafından yüksek bulunurken, bu bulgu diğerlerince doğrulanmamıştır.[10] İnteriktal depresyonun genelde endojen olmayan, orta-ağır şiddette bir depresyon tablosu sergilediği bildirilmektedir.[7]

Risk Etkenleri

Epileptik bireylerin depresyonunda cinsiyet önemli bir faktördür. Depresyon kadınlarda daha sık görülürken, bu cinsiyet farkı epilepsili bireylerde erkek yönüne kaymaktadır.[11] Özellikle sol temporal lob odaklı epilepsisi olup depresyonda olan hastalar sıklıkla erkektir. Ancak bu bulguyu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır.[5]

Epileptik olgularda ortaya çıkan depresyonun etiolojisinde damgalanma ve sosyal önyargıların üzerinde çokça durulmuş, epilepsideki depresyon öğrenilmiş çaresizlik modeli çerçevesinde yorumlanmış ve bu ilişkinin önemi vurgulanmıştır.[12] Damgalanma ve düşük yaşam kalitesi, bunların sonucunda oluşan düşük özgüven, akran ilişki kayıpları, kaçınma ve sosyal yalıtım başlıca depresyon nedenleri arasındadır. Bu kişilerin okul ve iş hayatında daha çok stres verici yaşam olayı ile karşılaştığı, kişilerarası ilişkilerinde ve aile içinde daha çok çatışma yaşadığı ileri sürülmüştür. Bu yöndeki bulgular daha sonraki dönemlerde kontrol edilemeyen nöbetler ve antiepileptiklere tedavi uyumunun kötü oluşu ile ilişkilendirilmiştir.[12] Diğer taraftan antiepileptik kullanımı depresyonun çekirdek belirtilerine benzeyen yorgunluk, uyku ve yeme sorunları, enerji ve dikkatte azalma, yavaş düşünme gibi belirtilere yol açabilir.

TLE gibi limbik sistem bağlantılı odaklar, sol hemisfer ve frontotemporal alan lezyonları frontal lobta işlev bozukluğuna yol açarak psikopatolojiye olan yatkınlığın artmasına neden olabilirler.[13] Gerek kafa travmaları gerekse inmelere bağlı bu bölge lezyonlarında psikopatoloji daha yaygın olarak ortaya çıkar.

Son yıllarda, kanıta dayalı az sayıdaki veri ile, depresyonun epileptojenik olabileceği ileri sürülmektedir. Epilepsi olgularının %45'inde psikiyatrik semptomatoloji epilepsi ortaya çıkmadan önce mevcuttur.[14] Depresyon ile epilepsi arasındaki ilişki çift yönlüdür. Epileptik olgular arasındaki depresyon geliştirme riski sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu kadar, depresif olgular arasında da epilepsi geliştirme riski sağlıklı kontrollerden yüksektir.[2] Posttravmatik epilepsi gelişimi için depresyon en önemli risk etkeni olarak gösterilmiştir.[2] Önerilen ortak biokimyasal etkenler düşük serotonin, noradrenalin, glutamat, GABA ve folat metabolizmasındaki azalmadır.[15]

Depresyon Epilepsi Türevi midir?

Depresyonun biyoelektrik bir izdüşümünün olup olmadığı sıkça sorulmaktadır.[15] Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanların farklı türleri nöbet eşliğini farklı farklı etkilemektedir. İşitsel, görsel ve bedensel uyarılmış potansiyeller epilepsi, şizofreni, bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol grupları için özgün ve cinsiyete özgü bulgular vermektedir.[16] Onaltı epilepsi ya da organik beyin disfonksiyonu eşanlı major depresyon ve 16 saf major depresyon olgusunu karşılaştıran bir çalışmada, ilk grupta çok sayıda olağandışı özellik saptansa da epileptiform aktivite anlamlı olarak daha çok bulunmamıştır.[17] Yüksek temporal delta amplitüdüleri ve interhemisferik temporal delta asimetrisi epilepsi ve organik beyin disfonksiyonu olan olgularda daha sık bulunmuştur. Ancak elektroensefalografi (EEG) değişikliklerinin antidepresan tedavinin bir ürünü olup olmadığı noktası tartışmaya açıktır.

Öncesinde lityum verilen sıçanlara pilokarpin verildiğinde, bu hayvanlar nöbet geçirmekte ve bu nöbet bir limbik nöbet sendromu olarak tanımlanmaktadır.[18] Beyin inozitol düzeyleri yüksek sıçanlar bu nöbet sendromunu göstermedikleri gibi, bu tablo myoinozitole geri döndürülebilmektedir. Bu noktada lityumun beyin inozitolünü azalttığı hatırlanmalıdır. İnozitol monofosfat 1 ve sodyum myoinozitol transporter 1 genleri tahrip edilmiş fareler, sanki lityum verilmiş gibi pilokarpinle nöbet geçirmektedir. Pilokarpin duyarlılığı, başka bir deyişle inozitol eksikliği olan hayvanların zorlu yüzme testinde hareketsizlik süreleri uzamaktadır. Bu depresyon yapıcı etki ile aynı

anlama gelmektedir. Buradan yola çıkarak inozitol eksikliği, lityum benzeri etki ile eşleştirilmektedir.[18] Bu model hayvan çalışmalarında mani tedavisinin bir izdüşümü olarak da önerilirken, nöbetlerin bipolar bozukluğun bir bileşeni olmadığı gerçeği ihmal edilmektedir. Diğer bir çalışmada lityum klorid ve pilokarpinle status epileptikus yaratılıp, kendiliğinden yineleyici nöbetler geliştiren sıçanlarda ortaya çıkan anhedoni ve umutsuzluk hali eşdeğeri davranışlar bir depresyon modeli sayılmış ve bu hayvanların hipotalamopituitar adrenal (HPA) eksenlerinde ve raphe ile hipokampus arası serotonerjik iletide bir düzensizlik gösterilmiştir.[19] Benzer şekilde kronik epileptik durum ve depresyon geliştirilen erkek sıçanlara 20 mg/kg/gün fluoksetinin 10 gün boyunca verilmesi ile zorlu yüzme testinde immobilizasyon zamanında kısalma ve hipokampustaki serotonin döngüsünde inhibisyon saptanmıştır. İnhibisyon yerine azalma olduğunda zorlu yüzme testi performansı düzelmemektedir. Depresyonun davranışsal eşdeğeri ve antidepresana dirençli olan bu durum, serotonerjik yolun dışında başka mekanizmalara gereksinim olduğu hipotezini desteklemektedir.[20]

Tablo.1. Epilepside Duygudurum Bozuklukları Yaygınlığını Araştıran Bazı Çalışmalar

Kaynak	Örneklem	n	Tanı	Tanı Aracı	Yaygınlık
Mendez ve ark. 1986 [8]	Toplum örnekleme	175	Depresyon	HAM-D	55
Indaco ve ark. 1992 [7]	Hastaneye başvuran olgular	96	Depresyon	HAM-D	50
Manchanda ve ark. 1996 [65]	Tedaviye dirençli TLE	300	Depresyon	SCID	30
Blumer ve ark. 1998 [66]	Tedaviye dirençli TLE	44	İnteriktal Disforik Bozukluk	Epilepsi Anket Formu	57
Zeber ve ark. 2007 [23]	Kayıtlı olgular	6320	Depresyon	SCID-I	38
Neze ve ark. 2009 [27]	Hastaneye başvuran olgular	93	Depresyon	SCID-I	43

HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği; SCID: Birinci eksen tanısı için yapılandırılmış klinik görüşme ölçeği; TLE: Temporal lob epilepsisi

Farmakolojik çalışmalar ise, status epileptikus izleyen depresif bozulmanın hipokampustaki interlökin 1 (IL-1) beta sinyalizasyonun sonucu olduğunu ileri sürmüştür.[19] Bu durum, HPA yanıtlarındaki bozulmayı ve bunu izleyen raphe ile hipokampus arasındaki serotonerjik iletideki bozulmayı arttıran bir durumdur. Hipokampal beta 1 interlökinin güçlendirilmesi hem TLE hem depresyon için ortak yol gibi durmaktadır. Bu yolun engellenmesi-

nin TLE ile birlikte bulunan depresyonda iyileşmeye olması gerektiği düşünülmüş, pilokarpinele status sonrası depresyon geliştiren Winstar sıçanlarına, iki hafta boyunca intrahipokampal olarak verilen human rekombinant IL-1 reseptör antagonisti ile depresif durumda iyileşme saptanmıştır.[19] Bu iyileşme kendiliğinden oluşan nöbetlerin sıklığında herhangi bir düzenlenme olmaksızın ortaya çıkmıştır. Bu çalışma TLE'deki depresyonun tedavisinde IL-1 beta blokerlerin kullanımı için bir rasyonel sunmaktadır. Metabotropik glutamat reseptör agonisti dihidroksifenil glisin, hipokampusun CA3 nöronlarının bulunduğu bölgede epileptiform aktiviteyi indüklemektedir. Bu aktivitenin sinaptik iletideki uzun süreli etkisinin sonucu depresyondur. Depresyona yol açan bu süreçte bazı sinapslarda bu aktiviteye endokannabinoidler aracılık etmektedir. Seçici kannabinoid tip 1 reseptör antagonisti, dihidroksifenil glisinin etkisini bloke ederek epileptiform aktiviteyi azaltmakta ve depresyonu önlemektedir. [21]

Eştanı

Çeşitli ülkelerden toplanmış altı geniş örneklemlili çalışmada epilepside eştanı sıklığının %26.8-84 arasında değiştiği, beş epidemiyolojik çalışmada ise %5.9-64.1 oranları arasında olduğu bulunmuştur.[22] Kontrol gruplarında bu oran %7-26 arasındadır. En sık rastlanan beş eştanı kemik kırıkları ve hastalıkları, inme, depresyon, migren ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)'dur. Depresyon ve DEHB birlikteliğinde bilişsel bozukluk, öğrenme güçlüğü ve akademik başarısızlık gözlenmektedir. Yaşlılarda ise birden çok eştanı söz konusudur. Kadınlarda daha sık görülen kemik hastalıkları ile ilgili olarak, anti epileptik kullanımının sitokrom p 450 aracılığıyla vitamin D ve kalsiyum (Ca) metabolizmasını etkilediği, vitamin D ve Ca eksikliğinin ise depresyon ile doğrudan ilişkili olduğu belirtilmektedir.[22]

İlk 2-4 hafta içindeki nöbetler sayılmazsa, inme geçiren olguların % 2-4'ü aylar içerisinde epilepsi geliştirmektedir.[22] Bu risk sağlıklı bireylerde olduğundan 23 kat fazladır. İnme sonrası epilepsi gelişimi için, alt temporal alanların infarktı ve kardiyovasküler sistemi ilgilendiren bir eştanının varlığı riskli durumlardır. Demans, folat metabolizma bozukluğu, yüksek homosistein düzeyleri, kolesterol ve lipid dengesinde bozulma hem epilepsi gelişimi hem de depresyon için risk etkenidir. Migren eştanısının sıklığı inme ve depresyon ile daha da artar. Kortikal depresyon, ve Ca sinyal anomalileri temelli hiperekstabilite ortak genetik ve fizyolojik mekanizmadır. Bu çalışmanın

kısıtlılığı öz bildirimsel ve geriye dönük veri toplamış olmasıdır, aynı zamanda sözkonusu eştanıların epilepsi ile olan zamansal ilişkisi net değildir.

Epilepside psikiyatrik eştanının araştırıldığı 6320 kişilik bir örnekleme, sıklık sırasıyla depresyon, şizofreni, bipolar bozukluk, anksiyete bozukluğu, madde kullanım bozukluğu ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) tanıları saptanmıştır.[23] Yaşam kalitesinde en çok bozulma depresyon ve TSSB olgularına ait bulunmuştur. Bir diğer eştanı kümesi mental retardasyon, Alzheimer hastalığı ve otistik spektrum bozukluğu olarak sınıflanmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda epilepsi olgularında depresyon ve anksiyete puanları, kontrol gruplarından yüksek bulunmuştur.[24-26] Yapılandırılmış bir tanı aracı ile duygudurum bozukluğu yaygınlığını araştıran bir çalışmada, epilepsi olgularında depresyon eştanısı, yabancı dizinle uyumlu olarak %43 oranında bulunmuştur.[27] İnteriktal disforik bozukluğu araştıran bir çalışma dışında, epilepside duygudurum bozukluğu yaygınlığını araştıran çalışmalar, depresyon yaygınlığı konusunda bilgi vermektedir. Bu yönde yapılmış çalışmaların bir kısmının genel özellikleri Tablo.1’de gösterilmiştir.

Tedavi

Bazı araştırmalar duygudurum ile antiepileptikler arasında bir ilişkiden söz ederken bazılarınca bu ilişki onaylanmaz.[2,28] Antikonvülzanların pozitif psikotropik etkilerinin bulunduğu karbamazepin (CBZ) için 1971’de Dolby ve 1983’te Post tarafından, valproat (VPA) için 1984’te Emrick tarafından ilk olarak ortaya atılmıştır.[28] Aynı yıllarda fenobarbitalin depresyon, özkiyım düşünceleri ve davranışı üzerine olumsuz etkisini bildiren yayınlar mevcuttur.[29] Yakın zamanda vigabatrinin duygudurumu destekleyen bir ajan olduğu gösterilmiştir.[30] Daha yeni olan lamotrijin ise plasebo ile karşılaştırılmış, nöbet kontrolüne ek olarak iyilik hissi, işlevsellik ve yaşam kalitesi üzerine pozitif psikotropik etkisi gösterilmiştir.[31] Levitirasetamla açık bir çalışmada bipolar depresyonda %31’lik remisyon oranları bildirilmiştir, ancak bu bulgunun plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmesi önerilmiştir.[32]

Biofeedback ve relaksasyon (gevşeme) teknikleri epilepsi olgularında ortaya çıkan depresyonda olduğu kadar nöbet kontrolünde de etkilidir. Psikoterapi bu olguların depresyonunda, özellikle duygudurum değişikliklerinin psikososyal nedenleri ve damgalanmanın işlenmesi yönünden çok önemlidir. Destek terapisi tek başına ya da yapılandırılmış terapilerle (bilişsel davranışçı terapi ya da kişilerarası ilişki terapisi) birlikte önerilmektedir. Psikoterapi antidepressan kullanımı ile birlikte daha etkilidir.

Epilepsi hastalarında antidepresan ilaç seçimi ile ilgili olarak 19 olguda geriye dönük yapılan bir çalışmada, 161 mg/gün doxepinin hem nöbet sıklığını hem de depresyon puanlarını azalttığı bildirilmiştir.[33] Robertson ve Trimble çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 42 olguda amitriptilin ve nomifensini karşılaştırmış, altıncı haftada iki ilaç arasında bir fark bulamazken, 12. haftada nomifensin depresyon puanları üzerine daha etkili bulunmuşlardır. Aynı çalışmada nöbet sıklığı yönünden fark bulunmamıştır.[34] Diğer taraftan tüm monoaminoksidaz inhibitörü (MAOI) olmayan antidepresanların (amoksapin, bupropion, klomipramin, maprotilin, mianserin, trazodon) nöbet eşiğini düşürdüğü unutulmamalıdır. MAOI ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) daha güvenlidir. Moklobemid bu olgularda, psikomotor ve bilişsel bozulmayı ve antikonvülzanların sedatif etkilerini ortadan kaldırması yönünden iyi bir seçenek olabilir. Epileptik olgularda antidepresan kesilmesi sendromunun nöbet sayısını arttırabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca status epileptikus riski söz konusudur. Ek olarak antidepresanlar, anti-epileptiklerin kan düzeyini de etkileyebilmektedir. Örneğin; imipramin ve nortriptilin, fenitoin etkinliğini arttırır. Viloksazin ile karbamazepin toksisitesi gelişebilir. Epileptiklerdeki özkıyım ve özkıyım girişi riskine karşılık SSRI'lar güvenli bir seçenektir.[34]

Özkıyım düşünceleri ve paranoid ajitasyon bir risk haline geldiğinde elektrokonvulzif tedavi (EKT) bir seçenek olarak durmaktadır. Paradoksik olarak bu olgularda nöbet eşiği yükselebilir.[35] EKT'nin nöbet eşiğini yükseltici etkisi ile gerçekleşen antikonvulzif bir etkinliği de vardır.[36] 1960'ta tanımlanan kindling fenomeni, eşikaltı beyin uyarımlarının yol açtığı kendiliğinden gelişen paroksistik aktivite olarak kavramsallaştırılmıştır. Benzer mekanizmanın en çok duygudurum bozuklukları olmak üzere birçok psikiyatrik bozukluklar için de geçerli olabileceği ileri sürülmüştür. Diğer taraftan EKT'nin eşik üstü bir uyarıcı olup, kindlinge neden olmayacağı varsayılmaktadır, ancak bununla ilgili şüpheler de bulunmaktadır. Bifrontal ve sağ unilateral elektrot uygulamaları ile karşılaştırıldığında bitemporal EKT uygulaması daha hızlı ve daha etkili bulunmuştur.[36]

Özkıyım

Özkıyım riskinin epilepside beş kat, TLE'de 25 kat arttığı saptanmıştır.[6] Epilepside depresyondan bağımsız var olan özkıyım riski, depresyonun varlığında daha da artar. Epilepsi, depresyon ve özkıyım arasındaki ortak yol hipofrontalite ve serotonin metabolizmasındaki düzensizliktir.

Bir epilepsi kliniğinde izlenen ve antiepileptik tedavi alan 257 kişiyle yapılan bir çalışmada özkıyım düşüncesinin en güçlü öngörücülerinin sırasıyla depresyon şiddeti, obsesif kompulsif bozukluk, depresyon varlığı hostilite, paranoid düşünceler ve zeka düzeylerinin olduğu saptanmıştır.[37] Bu değişkenler %59 olguda özkıyım düşüncelerini yordamaktadır. Öte yandan %18'lik varyantta ise nöbet sıklığı, eğitim süresi, kullanılan antiepileptik sayısı yer almaktadır. Antiepileptik tedavi alan unipolar bozukluk, bipolar bozukluk ve epileptik olguların özkıyım girişi yönünden karşılaştırıldıkları bir çalışmada, epilepside antiepileptik kullanımının özkıyım riskine etki etmediği gösterilmiştir.[38] Bipolar bozukluğu olan olgularda özkıyım için odds oranı (olasılık oranları) 1.13 olarak hesaplanırken, unipolar bozukluğu olan olgular için bu oran 1.65'tir. Bu sonuçlar antiepileptik kullanan depresyon olgularında özkıyım riskinin bir miktar artmış olduğu anlamına gelmektedir. Son yıllarda gündeme gelen ve antiepileptiklerin özkıyım riskini arttırıp arttırmadığı sorusuna yanıt arayan bir başka çalışmada, 66 yaş ve üzeri 64 epileptik olgu ve 768 kontrolle yapılan çalışmada regresyon analizi ile depresyon, anksiyete ve TSSB için odds oranı 4.42 bulunmuştur.[39] Bu çalışmada en sık kullanılan antiepileptik ajan fenitoin'dir. Fenitoin ve fenobarbital özkıyım eğilimi artırdığı kanıtlanmış ajanlar olarak ele alınmaktadır.[38] Diğer antiepileptiklerin, özellikle gabapentinin özkıyım üzerine kanıta dayalı bir etkileri olmadığı belirtilmektedir.

PEARLS depresyon önleme programı epileptik olgularla yürütülen, psikiyatrik konsültasyon, problem çözme terapisi ve davranış aktivasyonu bileşenlerini içeren bir programdır.[40] Programdaki 40 olgunun, olağan izlemdeki 40 olgu ile karşılaştırıldığı rastgele dağıtılan olguların 0., 6. ve 12. aylarda değerlendirildiği çalışmada, 6. ve 12. ayda programa dahil olan olgularda depresyon şiddeti daha düşük, özkıyım düşünceleri daha az sıklıkta saptanmıştır. Bu bulgulara göre depresyona yönelik psikososyal girişimler özkıyım yönünden de olumlu sonuçlar vermektedir.[40]

Epilepsi ve Bipolar Bozukluk

Epilepsi ve bipolar bozukluk bazı ortak özellikler paylaşmaktadır ve bu birlikliğin birçok özelliğini ve tedavi yaklaşımlarını ele alan çok sayıda çalışma yürütülmüştür.[41-58] Bu özelliklerden en önemlisi her ikisinin de döngüsel olup süregenleşmesidir. Ateşleme fenomeni, nörotransmitter düzensizlikleri, voltaj kapılı iyon kanallarında düzensizlik ve ikincil mesajcı sistemlerdeki düzensizlikler her iki bozukluğun etiolojisinde öne sürülen değişikliklerdir. G

proteinleri, fosfatidilinozitol, proteinkinaz C, alaninden zengin C kinaz substratları ve kalsiyum aktivitesinde değişiklikler tanımlanmıştır. İyon kanallarındaki ortak mekanizma ise antiepileptiklerin potasyum çıkışını düzenleyici ve kalsiyuma antagonistik antikindling etkileridir. Duygudurum düzenleyici etkileri olan antikonvulzan ilaçlar ortak tedavi noktasını oluşturmaktadır ki etki mekanizmalarının anlaşılması patofizyolojik süreçlere ışık tutacaktır.[41]

Fenomenoloji

Bipolar bozukluğu olan olgularda epileptik fenomenleri araştıran bir çalışmada, bir kısım hızlı döngülü, aile öyküsü mevcut olguda bitemporal diken dallarla karakterli epileptiform aktivite gösterilmiştir.[42] Bir başka çalışmada ise aile öyküsü pozitif bipolar bozukluğu olan epileptik olguda epizodik psikiyatrik belirtiler ile bağıntılı temporal epileptik boşalmalar ve absans nöbetleri saptanmıştır.[43] Az sayıda olguda epileptik fenomenler tedavinin bir komplikasyonu olarak yaşanmaktadır. Transkraniyal magnetik stimülasyon (TMS) ile tedavi edilen manik hastalarda Jacksonien nöbetlerin geliştiğini bildiren olgu sunumları vardır.[44] Lityum zehirlenmesinde nonkonvulzif status sıkça görülebilir.[45] Benzer durum katatonide de ortaya çıkabilmektedir.[46]

Dizin, epileptik olgularda daha çok depresyonla ilgili bilgi sağlarken bipolar bozuklukla ilgili veriler daha sınırlıdır. Oysa duygudurum düzensizliği, irritabilite ile karakterli karma dönemler ve mani epileptik olgular arasında sanıldığından daha sıktır.[41] Konuyla ilgili ilk makale 1961'de siklotimi ve epilepsi başlığı ile yayınlanmıştır. 1969'da da TLE'li bir olguda mani bildirim yapılmıştır. Temporal lob sendromu olarak da adlandırılan kişilik sendromunda, derin bir dindarlık, şiddet atakları, kişiye yöneltilen bir nefret ve duygudurum değişikliği tarif edilmektedir.[47] Bazen kontrol kaybı ile giden, şiddetli irritabilitenin eşlik ettiği bir saldırganlık nöbetinin ardından suçluluk ve izolasyon izlenmektedir. Günümüzde bazı yazarlar bu fenomenin bir kişilik bozukluğundan çok bir duygudurum bozukluğu olup olmadığını tartışmaktadır.

Birçok epileptik olgu bipolar bozukluğun fenotipik varyantları olan periiktal duygudurum belirtileri göstermektedir.[2] Bu durumun en iyi tanımlanmış iki örneği, preiktal disfori ve postiktal mani olarak da adlandırılan interiktal disforik bozukluk ve normalizasyon fenomenidir.[48,58] Postiktal maninin postiktal psikozdan ayırıcı tanısı önemli, ancak zor bir klinik uğraş olabilir. Her ikisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada postiktal mani daha uzun süreli ve yineleyici olduğu ve bu olgularda başlangıç yaşının daha erken oldu-

ğu saptanmıştır.[49] Epilepsi odağının postiktal manide sıklıkla frontal ve temporal kaynaklı, postiktal psikozlu tüm olgularda temporal kaynaklı olduğu gösterilmiştir. Her iki durumda izlenen erken evrede interiktal epileptik deşarjlarda azalma ve SPECT (single photon emission computed tomography - tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi) ile yapılan beyin görüntülemeye temporal ve/veya frontal perfüzyonda azalma, Postiktal manide odağın kontralateralinde, postiktal psikozda ipsilateralinde saptanmıştır.[49]

Epilepside bipolar belirtileri Duygudurum Bozuklukları Anketi (Mood Disorder Questionnaire–MDQ) ile tarayan bir çalışmada bipolar semptomatoloji %12.5 oranında saptanmıştır.[43] Bu olguların arasında yeni tanı %25 oranında bulunurken, %25 oranında olgu öncesinde unipolar depresyon olarak yanlış tanılandırılmıştır. 2008 yılına ait bir çalışmada, 143 erişkin epileptik bireyde DSM-IV ölçütlerini karşılayan saf bipolar bozukluklu olguların oranı %1.4 olarak bulunurken, fenotipik varyant sayılan interiktal disforik bozukluk, preiktal disfori ve postiktal hipomani ya da maninin kap-sandığı durumlar %11.8 oranındadır.[44] TLE’de yaşamboyu psikiyatrik bozukluk sıklığı en sık duygudurum bozuklukları (%49.3) olmak üzere %70 oranında bildirilmiştir.[45] Duygudurum bozukluğu olan olguların üçte biri bipolar bozukluk tanısı almaktadır. Daha az sayıda olguda bu belirtiler farmakolojik tedavi ya da cerrahi tedavinin bir komplikasyonu olarak yaşanmaktadır. Temporal lob cerrahisi sonrası nöbetler kesilmesine rağmen ortaya çıkan ve ancak EKT ile yatışan bir mani olgusu ilginçtir [46]. Antiepileptik ilaçlar ile tetiklenen mani olguları olduğu kadar antiepileptik ilaçların kesilmesinin ardından ortaya çıkan mani olguları da bildirilmiştir.[47,48,54]

İteriktal disforik bozukluklu olgular %50 oranında DSM-IV’e göre atipik depresyon ölçütlerini doldurmaktadır (Kanner’in adlandırması ile “epilepsinin distimi benzeri bozukluğu”).[49,56,58] Akut unstabil depresif sendrom diye tanımlanan durum, major depresif bozukluk ölçütlerini karşılayan olgular için kullanılmaktadır ki pek çok epileptik birey bu durumdan muzdariptir.[57] Bu olguların duygudurumları değişkenlik göstermektedir, psikomotor ajitasyon ve görece içgörü azlığı eşlik etmektedir. Agresyon ve hızlı başlangıç ve bitiş ile interiktal disforik bozukluktan farklılaşır. Her iki durumda antidepresana yanıt çok iyi değildir. Yaşam olayları, bilişsel bozulma ve madde kullanım bozukluğu major depresyondaki ile benzerdir. Diğer taraftan interiktal disforik bozukluğun epilepsiye özgü olup olmadığı tartışmalıdır.[58] Migrende de benzer bir durumdan söz edilmektedir.[51]

Tedavi

Epilepsi ve bipolar bozukluk birlikteliğinde tedavinin nasıl olacağı ya da olması gerektiği ile ilgili standartlara sahip değiliz.[52,55] Bu durumla ilgili elimizdeki bilgiler, klinik pratikte varolan uygulamayı yansıtır niteliktedir. Ishihara ve arkadaşları 1997-2007 yılları arasında İngiltere’de yaptıkları çalışmalarında, 44557 epileptik olguda karbamazepin kullananlar arasında duygudurum bozukluğu öyküsünü daha sık saptarken, bu tarz öyküsü olanlarda en sık yazılan ilaçların gabapentin ve klonazepam olduğunu bulmuşlardır.[55] Bipolar bozukluk eştanılı epilepside monoterapi olarak karbamazepin, valproat, lamotrijin ve okskarbazepin kullanılabilir. Öte yandan 42 ilaç denemesini içeren ve 11 farklı ajanın kullanıldığı bir açık izlem çalışmasında 38 olgunun 30’unda bu ilaçlar başarılı bulunmuştur.[53] Eştanılı 8 olguluk bir seride lityumun 7 olguda nöbetleri kötüleştirmeden bipolar bozukluğu, 1 olguda her iki durumu birden düzelttiği bildirilmiştir.[61]

Antikonvülzanların bilişsel işlevler üzerine etkisi tek başına bipolar bozuklukta önemsenmektedir. Bir çalışmada 159 bipolar bozukluk olgusunda antiepileptik ilaçların ve lityumun bilişsel işlevler (bellek, dikkat, reaksiyon zamanı, konuşma hızı, psikomotor hız) üzerine etkisini araştırılmış ve en az bozulmanın sırasıyla lamotrijin, okskarbazepin, lityum ve topiramet ile ortaya çıktığı bulunmuştur.[62] Aynı çalışmada valproat ve karbamazepinin bilişsel işlev üzerine olumsuz etkileri daha fazla olduğu gösterilmiştir. Antikonvülzanların bilişsel işlevler üzerine etkisi epilepsi ve bipolar bozukluk birlikte sözkonusu olduğunda daha da önem kazanacaktır.

Karbamazepin, okskarbazepin ve valproat hücre içi yolları kullanan ajanlardır. Bunlar ve lamotrijin, gabapentin ve pregabalin voltaj kapılı Na ve Ca kanallarını da kullanırlar. GABAerjik iletiyi arttırıp, glutamaterjik olanı azaltanlar topiramet, gabapentin, tiagabin ve levatirasetamdır. Üçüncü mekanizmayı kullanan bu ajanlar anksiyolitik etki yaratabilir ancak duygudurum düzenleyici etkileri kısıtlıdır.[63] Levatirasetamla yürütülen açık bir çalışmada bipolar depresyonu olan olguların %31’inde düzelmeye görüldüğü bildirilmekle birlikte, bu bulgunun plasebo kontrollü çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.[59] Sedatif etkisi ön planda olan antiepileptiklerin, özellikle karbamazepin ve valproat’ın antimanik, anksiyolitik ve hipnotik etkileri vardır. Buna karşılık aynı anda yorgunluk, dikkat bozukluğuna yol açan ve depresyona yol açıcı özellikleri de bulunmaktadır. Aktive edici etkisi olan antiepileptik ilaçlardan özellikle felbamat ve lamotrijinin dikkati arttırdığı ve antidepresan özellikleri olduğu bilinmektedir. Ancak bu ilaçların anksiyete,

ajitasyon ve uykusuzluk yapıcı özellikleri de vardır.[63] Bu özellikler tedavide göz önünde bulundurulmalı ve önemsenmelidir.

Sonuç

Duygudurum oynaklığı ve iritabilite ile giden karma ataklar ve mani epileptik olgular arasında sanıldığından daha sıktır.[43] Epilepside saf bipolar bozukluklu olguların oranı %1.4 olarak bulunurken, fenotipik varyant sayılan interiktal disforik bozukluk, preiktal disfori ve postiktal hipomani ya da manide dahil edildiğinde bu oran %11.8'a yükselmektedir. Psikomotor ajitasyon ve görece içgörü azlığı ile depresyondan, hızlı başlangıç ve bitiş ile interiktal disforik bozukluktan farklılaşan akut unstabil depresif sendrom bu yelpazeyi daha da genişletmektedir.[57] Bu durumun klinik pratiğe en önemli yansıması ise, bu olguların antidepresana iyi yanıt vermiyor oluşlarıdır. Yaygınlıklarına ek olarak, sadece depresyon değil hipomani ve mani belirtileri de, eğitim, iş, madde kullanım bozukluğu ve diğer eştanılardan bağımsız olarak epileptik olgularda yaşam kalitesini kötüleştirilmektedir.[64]

Antikonvülzan ilaçların bilişsel işlevler üzerine etkisi tek başına bipolar bozuklukta önemsenmektedir. Epilepsi ve bipolar bozukluk birlikte sözkonusu olduğunda daha da önem kazanacaktır. Diğer taraftan antikonvülzan ilaçların deprese edici (negatif psikotrop) ve kalkındırıcı (pozitif psikotrop) etkileri vardır. Eşlik eden duygudurum bozukluğunun varlığında her iki duruma da uygun tedavi seçimlerinin yapılmalıdır. Epilepsi ile ilgilenen hekimler, geniş ve karmaşık yapıdaki bipolar bozukluk yelpazesine ait belirtilerin daha çok farkında olmak, hasta ve yakınlarını bununla ilgili bilgilendirmek ve kapsamlı tedavi girişimlerini uygulamak durumundadır.

Kaynaklar

1. Mula M, Marotta AE, Monaco F. Epilepsy and bipolar disorders. *Expert Rev Neurother* 2010; 10:13-23.
2. Lewis AM. A historical review. *J Ment Sci* 1934; 80:1-42.
3. Robertson MM. Affect and mood in epilepsy: an overview with a focus on depression. *Acta Neurol Scand* 1992; 140:127-32.
4. Currie S, Heathfield KW, Henson RA, Scott DF. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy: a survey of 666 patients. *Brain* 1971; 94:173-190.
5. Victororff JI, Benson F, Grafton ST, Engel JJr, Mazziotta JC. Depression in complex partial seizures: electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch Neurol* 1994; 51:155-163.
6. Batzel LW, Dodrill CB. Emotional and intellectual correlates of unsuccessful suicide attempts in people with epilepsy. *J Clin Psychol* 1986; 42:699-702.

7. Indaco A, Carrieri PB, Nappi C, Gentile S, Striano S. Interictal depression in epilepsy. *Epilepsy Res* 1992; 12:45-50.
8. Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy: significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986; 43:766-770.
9. Locke DE, Fakhoury TA, Berry DT, Locke TR, Schmitt FA. Objective evaluation of personality and psychopathology in temporal lobe versus extratemporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 17:172-177.
10. Palia SS, Herper MA. Mood disorders in epilepsy: a survey of psychiatric patients. Presented at the Annual meeting of the Royal College of Psychiatrists. The University of Southampton, United Kingdom, 8-10 July 1986.
11. Altshuller LL, Devinsky O, Post RM, Theodore W. Depression, anxiety and temporal lobe epilepsy: laterality of focus and symptoms. *Arch Neurol* 1990; 47:284-288.
12. Whitmann S, Herman BP. The architecture of research in the epilepsy/psychopathology field. *Epilepsy Res* 1989; 3:93-99.
13. Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008; 10:39-45.
14. Kharatishvili I, Pitkanen A. Posttraumatic epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23:183-188.
15. Zyss T. May depression be a form of epilepsy? Some remarks on the bioelectric nature of depression. *Med Hypotheses* 2009; 73:746-752.
16. Ikuta T, Furuta N, Kihara S, Okura M, Nagamine I, Nakayama H et al. Differences in wave of cerebral evoked potentials among healthy subjects, schizophrenics, manic-depressives and epileptics. *J Med Invest* 2007; 54:303-315.
17. Bjork MH, Sand T, Brathen G, Linaker OM, Morken G, Nilsen BM. Quantitative EEG findings in patients with acute, brief depression combined with other fluctuating psychiatric symptoms: a controlled study from an acute psychiatric department. *BMC Psychiatry* 2008; 8:89.
18. Belmaker RH, Bersudsky Y. Lithium-pilocarpine seizures as a model for lithium action in mania. *Neurosci Biobehav Rev* 2007; 31:843-849.
19. Pineda E, Shin D, Sankar R, Mazarati AM. Comorbidity between epilepsy and depression: experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanisms. *Epilepsia* 2010; 51(Suppl 3):110-114.
20. Mazarati A, Siddarth P, Baldwin RA, Shin D, Caplan R, Sankar R. Depression after status epilepticus: behavioural and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Brain* 2008; 131:2071-2083.
21. Karr L, Pan YZ, Rutecki PA. CB1 receptor antagonism impairs the induction of epileptiform activity by group I metabotropic glutamate receptor activation. *Epilepsia* 2010; 51(Suppl 3):121-125.
22. Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Association of epilepsy and comorbid conditions. *Future Neurol* 2009; 4:663-668.
23. Zeber JE, Copeland LA, Amuan M, Cramer JA, Pugh MJ. The role of comorbid psychiatric conditions in health status in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10:539-546.

24. Herken H, Karaca S, Demir O, Aşkın R, Demir F, Şahinoğlu DG. Epilepsi ve migren hastalarında depresyon düzeyleri ve kişilik özellikleri. *Yeni Symposium* 1999; 37:92-99.
25. Akçalı A, Altındağ A, Geyik S, Cansel N. Epilepsi hastalarında yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete ve çok boyutlu algılanan sosyal destek. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2009; 46:91-97.
26. Cankurtaran EŞ, Uluğ B, Saygı S. Epilepsiye eşlik eden psikiyatrik bozukluklar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2004; 14:97-106.
27. Neze H, Havle N, İlnem MC, Yener F. Epilepsi tanısı ile takip edilen kişilerde psikiyatrik hastalıklar ve bunun yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Yeni Symposium* 2009; 47:147-154.
28. Nadkarni S, Devinsky O. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Curr* 2005; 5:176-181.
29. Barabas G, Matthews WS. Barbiturate anticonvulsants as a cause of severe depression. *Pediatrics* 1988; 82:284-285.
30. Ring HA, Heller AJ, Farr IN, Reynolds EH. Vigabatrin: rational treatment for chronic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:1051-1055.
31. Eken B, Verimli A, İzbirak G, Er FO. Psikiyatrik bozukluklarda lamotrijin kullanımı. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2008; 9:169-178.
32. Smith D, Chadwick D, Baker G, Davis G, Dewey M. Seizure severity and the quality of life. *Epilepsia* 1993; 34(Suppl 5):S31-S35.
33. Ojemann LM, Friel PN, Trejo WJ, Dudley DL. Effect of doxepin on seizure frequency in depressed epileptic patients. *Neurology* 1983; 33:646-648.
34. Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy: a double-blind trial. *J Affect Disord* 1985; 9:127-136.
35. Zyss T. Electroconvulsive treatment and phenomenon of kindling in depression. *Psychiatr Pol* 2009; 43:529-543.
36. Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M et al. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. *Br J Psychiatry* 2010; 196:226-134.
37. Lim HW, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Park SP et al. Predictors of suicidal ideation in people with epilepsy living in Korea. *J Clin Neurol* 2010; 6:81-88.
38. Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010; 363:542-551.
39. VanCott AC, Cramer JA, Copeland LA, Zeber JE, Steinman MA, Dersh JJ et al. Suicide-related behaviors in older patients with new anti-epileptic drug use: data from the VA hospital system. *BMC Med* 2010; 8:4.
40. Ciechanowski P, Chaytor N, Miller J, Fraser R, Russo J, Unutzer J et al. PEARLS depression treatment for individuals with epilepsy: A randomized controlled trial. *Epilepsy Behav* 2010; 19:225-231.
41. Grunze HC. Anticonvulsants in bipolar disorder. *J Ment Health* 2010; 19:127-141.
42. Lewy AB, Drake ME, Shy KE. EEG evidence of epileptiform paroxysms in rapid cycling bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 1988; 49:232-234.

43. Howland RH. Bipolar disorder associated with primary generalised epilepsy Br J Psychiatry. 1993; 162:699-700.
44. Sakkas P, Theleritis CG, Psarros C, Papadimitriou GN, Soldatos CR. Jacksonian seizure in a manic patient treated with rTMS. World J Biol Psychiatry 2008; 9:159-160.
45. Kaplan PW, Birbeck G. Lithium-induced confusional states: nonconvulsive status epilepticus or triphasic encephalopathy? *Epilepsia* 2006; 47:2071-2074.
46. Suzuki K, Miura N, Awata S, Ebina Y, Takano T, Honda T et al. Epileptic seizures superimposed on catatonic stupor. *Epilepsia* 2006; 47:793-798.
47. Espinosa GR, Benavides SE. The possible temporal lobe syndrome of Ivan IV the Terrible. *Rev Med Chil* 2006; 134:1465-1469.
48. Bahalı MK, Zengin M, Tamam L, Özpoyraz N, Bozdemir H. Zorunlu normalleşme: psikiyatrik bozukluklar ve epilepsi ilişkisinde önemli bir fenomen. *Klinik Psikiyatri Bülteni* 2008; 18:322-326.
49. Nishida T, Kudo T, Inoue Y, Nakamura F, Yoshimura M, Matsuda K et al. Postictal mania versus postictal psychosis: differences in clinical features, epileptogenic zone, and brain functional changes during postictal period. *Epilepsia* 2006; 47:2104-2114.
50. Ettinger AB, Reed ML, Goldberg JF, Hirschfeld RM. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs other chronic health disorders. *Neurology* 2005; 65:535-540.
51. Mula M, Schmitz B, Jauch R, Cavanna A, Cantello R, Monaco F et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 13:658-661.
52. de Oliveira GN, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS et al. Psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy: an overview from a tertiary service in Brazil. *Seizure* 2010; 19:479-484.
53. Aksoy-Poyraz C, Ozdemir A, Ozmen M, Arikan K, Ozkara C. Electroconvulsive therapy for bipolar depressive and mixed episode with high suicide risk after epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2008; 13:707-709.
54. Mula M, Monaco F. Antiepileptic drug-induced mania in patients with epilepsy: what do we know? *Epilepsy Behav* 2006; 9:265-267.
55. Ishihara L, Webb DJ, Irizarry M, Weil J. Exploring differential prescribing between anti-epileptic drugs in epilepsy patients with a history of mood disorders. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19:289-295.
56. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54:388-398.
57. Vaaler AE, Morken G, Iversen VC, Kondziella D, Linaker OM. Acute Unstable Depressive Syndrome (AUDS) is associated more frequently with epilepsy than major depression. *BMC Neurol* 2010; 10:67.
58. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus Vet al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49:650-656.
59. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr et al. Preliminary observations on the effectiveness of levetiracetam in the open adjunctive treatment of refractory bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:370-374.

60. Salpekar JA, Conry JA, Doss W, Cushner-Weinstein S, Pearl PL, Weinstein SL et al. Clinical experience with anticonvulsant medication in pediatric epilepsy and comorbid bipolar spectrum disorder. *Epilepsy Behav* 2006; 9:327-334.
61. Shukla S, Mukherjee S, Decina P. Lithium in the treatment of bipolar disorders associated with epilepsy: an open study. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8:201-204.
62. Gualtieri CT, Johnson LG. Comparative neurocognitive effects of 5 psychotropic anticonvulsants and lithium. *MedGenMed* 2006; 8:46.
63. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008; 22:27-47.
64. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimatedaglia L, Barbagli D, Gaus V et al. Manic/hypomanic symptoms and quality of life measures in patients with epilepsy. *Seizure* 2009; 18:530-532.
65. Manchanda R, Schaefer B, McLachlan RS, Blume WT, Wiebe S, Girvin JP et al. Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61:82-89.
66. Blumer D, Wakhlu S, Davies K, Hermann B. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia* 1998; 39:478-486.

Sermin Kesebir, Doç. Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul; **Sertaç Güven**, Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul; **İsmail Koç**, Dr., Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul

Yazışma Adresi/Correspondence: Sermin Kesebir, Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Turkey. E-mail: serminkesebir@hotmail.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol4/no1/

Çevrimiçi yayım / Published online 14 Kasım / November 14, 2011; doi:10.5455/cap.20120404
