

Depressionen bei Epilepsiepatienten



Andreas
Schulze-Bonhage

Depressionen bei Epilepsiepatienten

- Vorkommen und Bedeutung
- Klassifikation und Charakteristika
- Diagnostik
- Biologische Grundlagen
- Therapie I: Antikonvulsive Therapie
- Therapie II: Wahl von Antidepressiva
- Therapie III: Begleitende Maßnahmen

Depressionen bei Epilepsiepatienten

Prävalenz und Bedeutung

- Depressionen sind die häufigste Form psychiatrischer Komorbidität bei Epilepsiepatienten
- Die geschätzte kumulative Lebenszeitinzidenz depressiver Episoden liegt bei bis zu 60%
- besonders häufig sind Depressionen bei pharmakorefraktären fokalen Epilepsien
(z.B. Robertson et al. Epilepsia 1994, Victoroff et al. Arch Neurol 1994)
- Depressionen stellen einen der wichtigsten Faktoren dar, die die Lebensqualität von Epilepsiepatienten beeinträchtigen
(Lehrner et al. Seizure 1999, Gilliam, Neurology 2002; Cramer et al. Epilepsia 2003: Depression werden von 23% der Pat. als Hauptfaktor für QOL-Beeinträchtigung angegeben)
- Depressionen werden häufig verkannt, spät und unzureichend behandelt

Depressionen bei Epilepsiepatienten: Gründe für ein „undertreatment“

- Patienten stellen psychiatrische Symptome oft nicht in den Vordergrund aus Angst, hierdurch noch stärker stigmatisiert zu werden
- Depressionen werden vom Arzt spät oder gar nicht erkannt, weil sie sich in ihrer Form von klassischen Depressionen unterscheiden
- Behandelnde Ärzte fragen oft nicht gezielt nach psychiatrischen Symptomen
- Sowohl Patienten als auch Ärzte halten Symptome einer Depression für eine *normale* Folge einer chronischen Epilepsie
- Ärzte sorgen sich bei Einsatz von Antidepressiva vor prokonvulsiven Nebenwirkungen

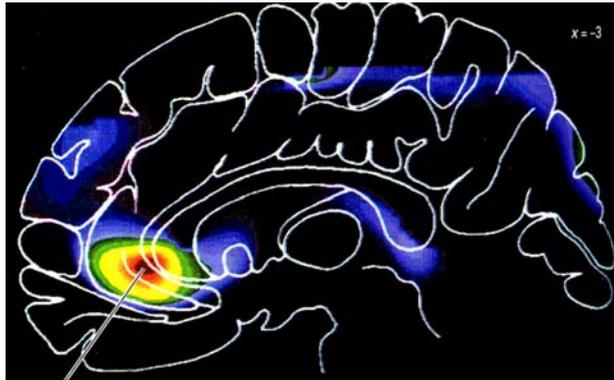
Dysphorische Störung vs. major Depression

mindestens 3
der folgenden Symptome:

- Reizbarkeit
- depressive Stimmung
- Anergie
- Schmerzen
- Schlafstörung
- Ängste
- euphorische Stimmung

mindestens 5
der folgenden Symptome:

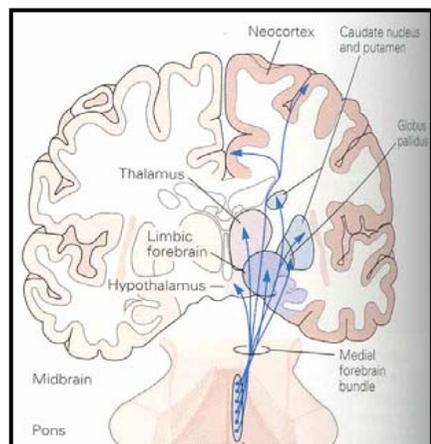
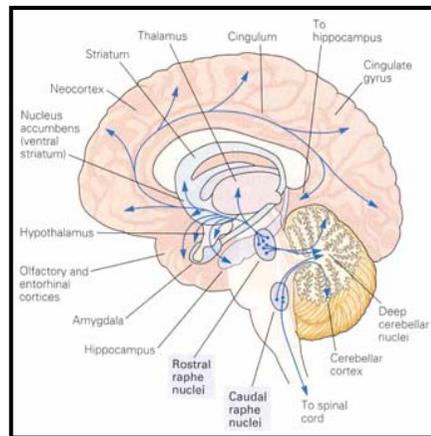
- nahezu kontinuierliche depressive Stimmung
- vermindertes Interesse / Anhedonie bezüglich Alltagsaktivitäten
- ungewollte Gewichtsveränderung oder Appetitveränderung
- Schlafstörung (Insomnie/Hypersomnie)
- Erregbarkeit / Verlangsamung
- Anergie
- Gefühl der Wertlosigkeit / Schuld
- Konzentrationsstörungen
- Todesgedanken / Suizidgedanken



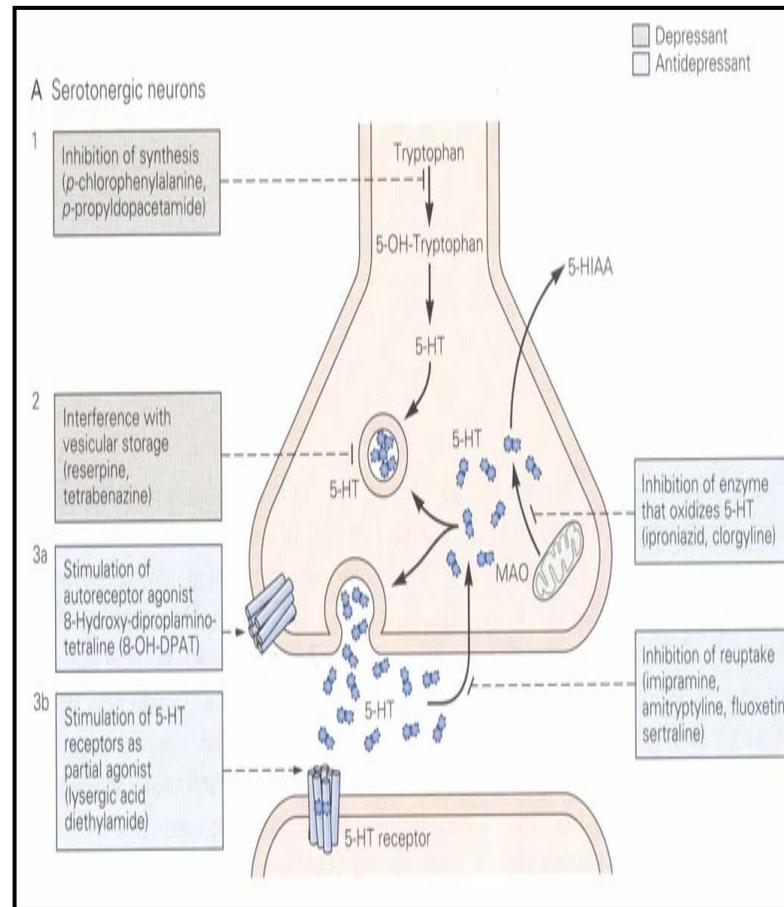
Depressionen bei Epilepsiepatienten: Neurobiologische Ursachen

- Epilepsiepatienten haben ein 3-5x höheres Risiko, Depressionen zu entwickeln (Temporallappenepilepsien insgesamt ca. 20%, bei pharmakorefraktären komplex-partiellen Anfällen bis zu 62%)
- Bereits vor Erstmanifestation einer Epilepsie sind Depressionen 3,7x häufiger als bei gesunden Kontrollen (Hesdorffer et al., Ann Neurol 2000)

Epilepsien und Depressionen: Transmitterhypothese



Serotonerge Projektionen
der Raphe-Kerne



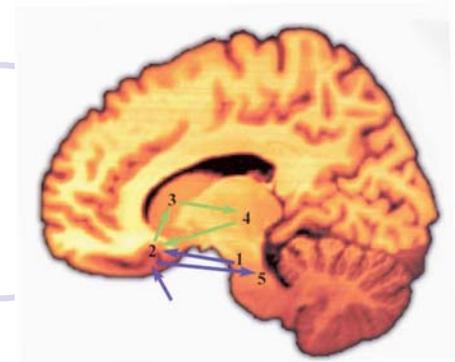
Epilepsien und Depressionen haben möglicherweise gemeinsame zugrunde liegende Mechanismen auf Ebene der serotonergen, noradrenergen, dopaminergen und GABA-ergen Transmission

Depressionen bei Epilepsiepatienten

Serotonin-Hypothese

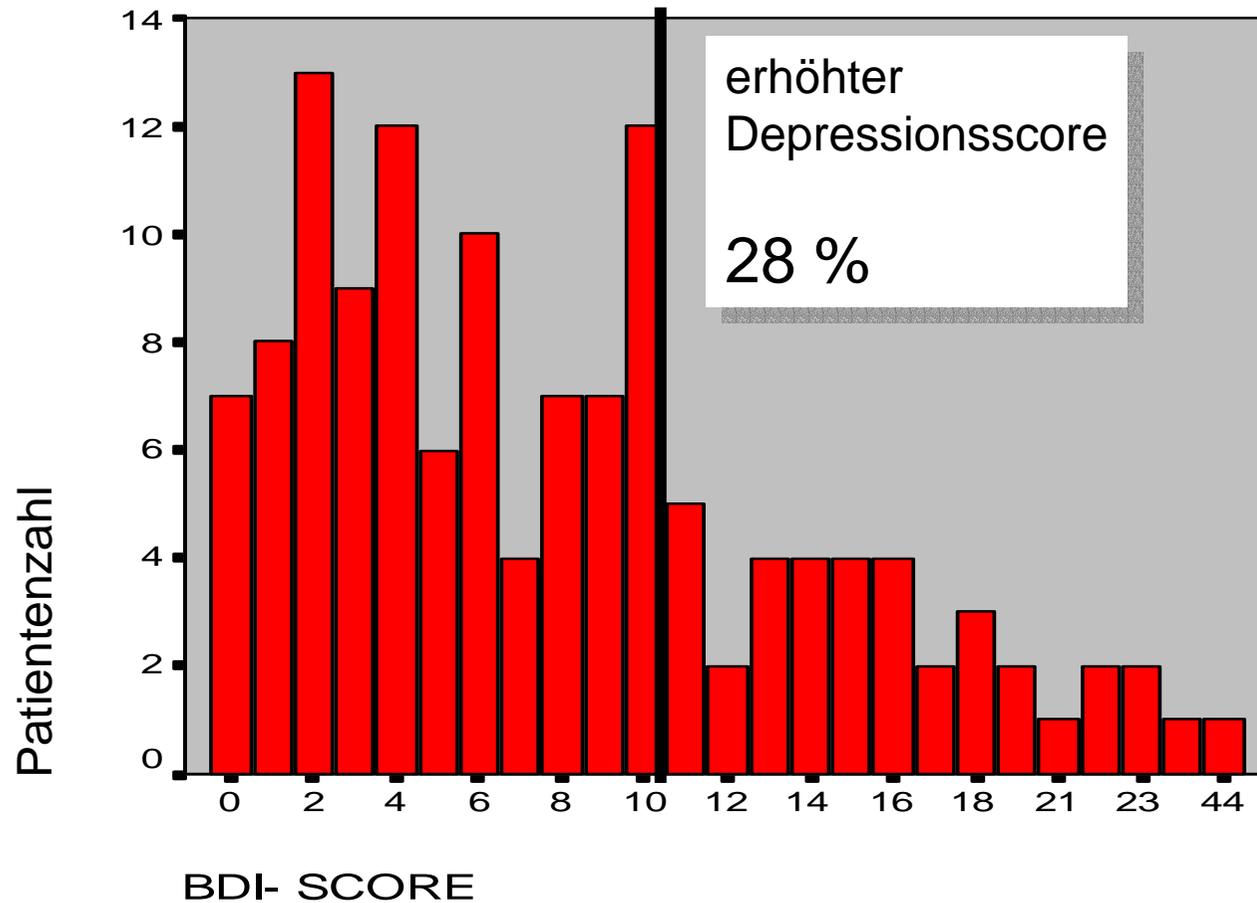
- Der Serotoninn-Stoffwechsel spielt eine erhebliche Rolle für die Genese von Depressionen:
- Plasma-L-Tryptophan ist vermindert bei Depressionen
- Tryptophan-Depletion führt zu Depressions-Rezidiven und zur Induktion dysphorischer Symptome bei Verwandten Depressiver
- Verminderte Serotonin-Transporter-Bindung an Thrombozyten depressiver Patienten
- Selektive Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI) wirken antidepressiv
- SSRI haben in manchen tierexperimentellen Epilepsiemodellen (MES, audiogene Epilepsien) einen antikonvulsiven Effekt
- Für Fluoxetin (Favale et al. Neurology 1995) und Citalopram (Favale et al. Seizure 2003) wurden auch bei Menschen antikonvulsive Effekte nachgewiesen

Depressionen bei Epilepsiepatienten: Ursachen



- Neurobiologisch:
bei Epilepsiepatienten mit Depressionen besteht oft eine familiäre Häufung von Depressionen (>50% Familienanamnese psychiatrischer, überwiegend affektiver Störungen)
- Depressionen sind besonders häufig bei Patienten mit Anfallsgeneratoren im limbischen System (Prävalenz 19-65%)
- Bei Depressionen lassen sich frontobasale Dysfunktionen nachweisen (Zielareale des meso- limbischen dopaminergen Systems, wichtige Verbindungen zu den Raphe-Kernen)
- Bei Epilepsiepatienten können *iatrogen* Depressionen induziert werden sowohl durch Pharmakotherapie als auch durch epilepsiechirurgische Eingriffe

Depressionen bei pharmakorefraktären fokalen Epilepsien



Freiburg,
n=132

Iatrogene Depressionen bei Epilepsiepatienten: Effekte der antikonvulsiven Therapie

- Für eine Vielzahl von Antikonvulsiva ist ein depressionsfördernder Effekt nachgewiesen:

- *Phenobarbital*
- *Phenytoin*
- *Primidon*
- *Vigabatrin*
- *Tiagabin*
- *Felbamat*
- *Topiramate*

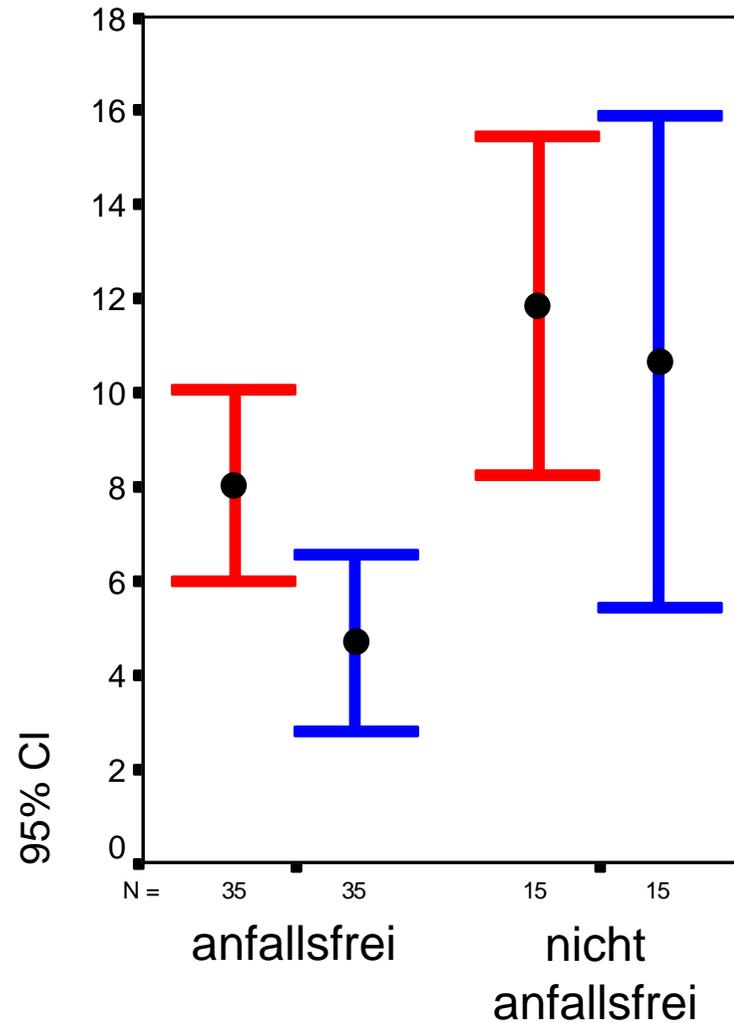
- Enzyminduktoren wirken über eine Minderung der Folsäurekonzentration depressionsfördernd
- Kombinationstherapien begünstigen Depressionen

(Mendez et al. 1993, Fiordelli et al. 1993)

Postoperative Depressionen nach epilepsiechirurgischen Eingriffen

- Innerhalb der ersten 6 Monate nach epilepsiechirurgischen Eingriffen besteht insbesondere bei Temporallappenresektionen eine Phase erhöhter emotionaler Labilität
- Depressive Symptome treten bei bis zu 30 % der Patienten auf
- Typisch ist eine erhöhte emotionale Labilität
- In Freiburg werden Symptome einer Dysphorie 3 Monate nach einer Operation bei ca. der Hälfte der Patienten beobachtet
- Das Risiko ist erhöht bei einer Vorgeschichte von Depressionen

Langfristige Effekte epilepsiechirurgischer Eingriffe



1 Jahr postoperativ

Signifikante Gruppenunterschiede
anhand des Beck-Depressions-
Inventars

(Freiburg, unpublished)

Depressionen bei Epilepsiepatienten

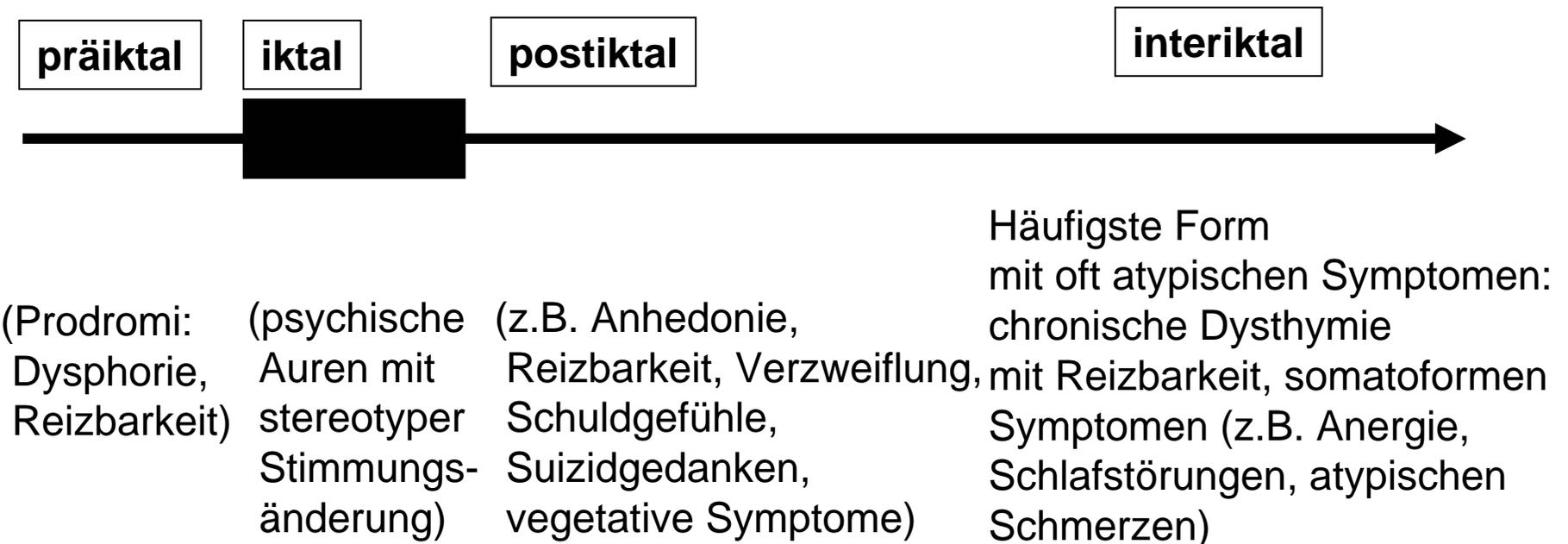
Psychosoziale Faktoren

- „learned helplessness“ / Kontrollverlust (Seligmann 1978)
Epilepsiepatienten sind dem unvorhersehbaren Auftreten epileptischer Anfällen hilflos ausgesetzt und können in der Regel keine wirksame Vermeidungsstrategie entwickeln (z.B. Hermann & Wyler 1989)
- Epilepsien sind Ursache einer Vielzahl psychosozialer Probleme, die zu einer Depression beitragen können:
 - Stigmatisierung
 - Arbeitslosigkeit
 - Sexuelle Dysfunktion
 - Verminderte Chance auf Partnerschaften
 - Verminderte Autonomie, Mobilität etc.

Depressionen bei Epilepsiepatienten

Klassifikation

Depressionen werden nach ihrem zeitlichen Verhältnis zu epileptischen Anfällen klassifiziert



Depressionen bei Epilepsiepatienten

Schwere

- Epilepsiepatienten sterben 4-5x häufiger an Suiziden als die Allgemeinbevölkerung
(Barraclough Acta psychiatr Scand 1987, Harris & Barraclough, Br J Psychiatry 1997)
- Patienten mit Temporallappenpeilepsien haben eine um bis zu 25x erhöhte Suizidrisiko
- Im mittleren Lebensalter sind Suizide die häufigste Todesursache von Epilepsiepatienten

Depressionen bei Epilepsiepatienten: **Risikopatienten**

- familiäre Belastung mit affektiven Störungen
- Frühere psychiatrische Probleme und Suizidversuche
- Periiktale psychiatrische Störungen
- Psychosoziale Probleme

Depressionen bei Epilepsiepatienten

Erkennung manifester Depressionen

- Depressive Symptome werden oft nicht spontan berichtet:
Das **Nachfragen** nach psychischen Beeinträchtigungen ist unerlässlich
- Anfallsambulanzen können zusätzlich zum Screening standardisierte *Selbsteinschätzungsskalen* verwenden; zu achten ist auf eine geeignete Symptomabfrage
(z.B. fehlt bei Hamilton-Depressionsskala die häufige Irritabilität);
Patienten mit hohen Depressions-Scores können dann psychiatrisch evaluiert und beraten werden

Depressionen bei Epilepsiepatienten

Therapie I: Antikonvulsiva

- Effiziente Therapie
- Vermeidung von Antikonvulsiva mit erhöhtem Risiko von Depressionen
(*PB, DPH, VGB, TGB, TPM, FEL*)
- Bevorzugung von stimmungsstabilisierenden AED (*CBZ, VPA, wahrscheinlich OXC*)
- und von antidepressiv wirkenden AED (*LTG, GBP*) oder der Vagusnervstimulation



Depressionen bei Epilepsiepatienten Geeignete Antikonvulsiva

 **CBZ**

 **VPA**

} Stimmungsstabilisierung

 **Lamotrigin**

 **Gabapentin**

} positive Beeinflussung
der Stimmung

 **Vagusnervstimulation**

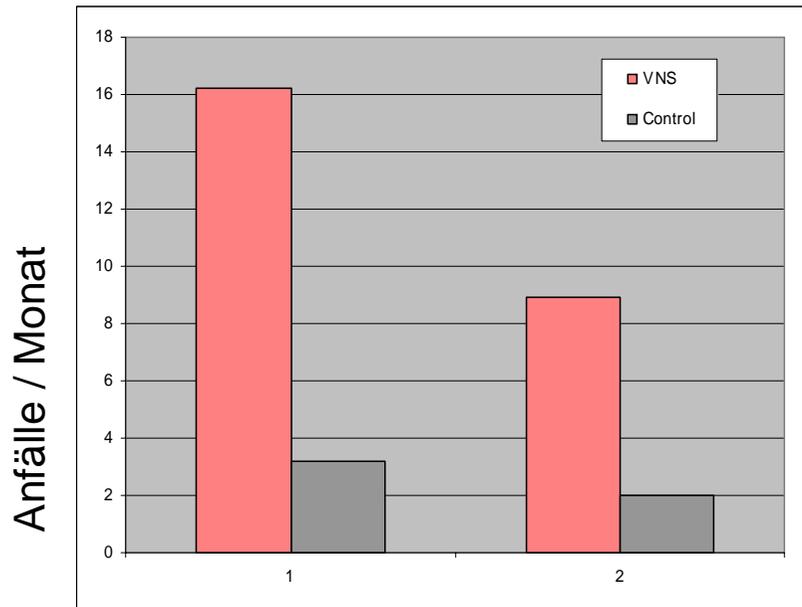




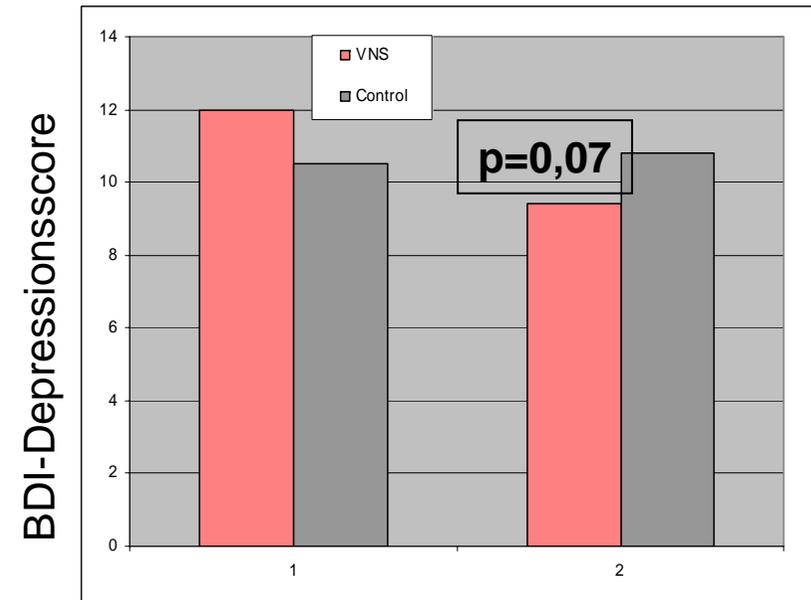
Vagusnervstimulation: antidepressive Effekte?



Harden et al. 2000 (Epilepsy & Behavior),
20 VNS-behandelte pharmakorefraktäre Patienten
vs. med. Kontrollgruppe



Anfallsfrequenzen Zeitpunkt 1 und 2
(Intervall: 3 Monate)

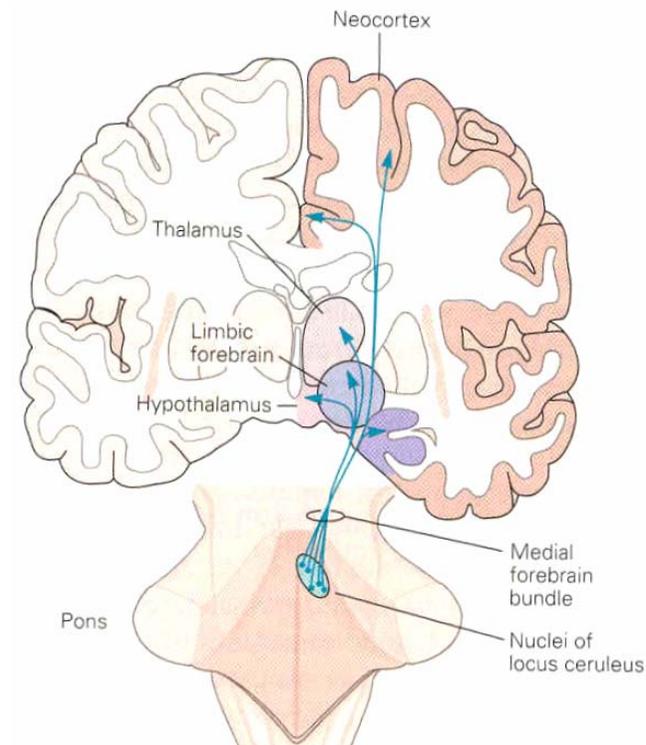
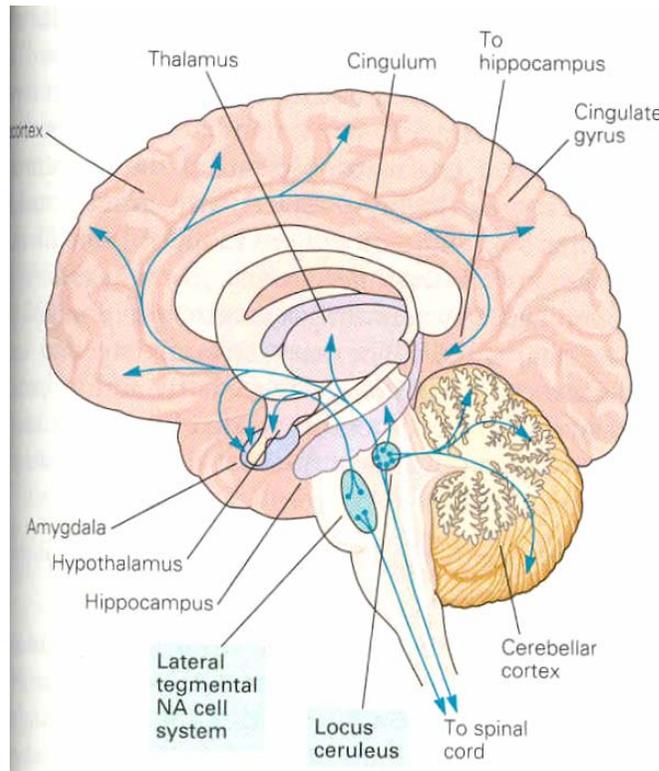
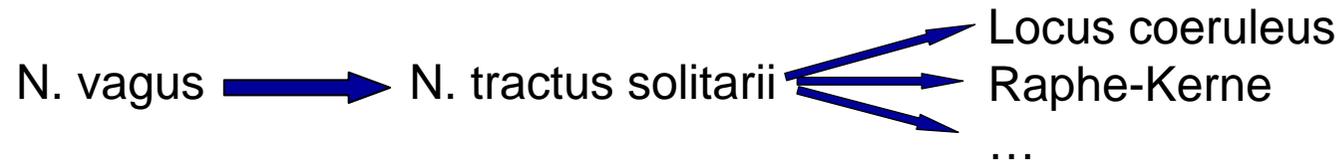


Depressivität (BDI) Zeitpunkt 1 und 2
(Intervall: 3 Monate)

keine Abhängigkeit vom Effekt der
VNS auf die Anfallsfrequenz



VNS: mögliche Effekte auf serotonerge und noradrenerge Projektionen

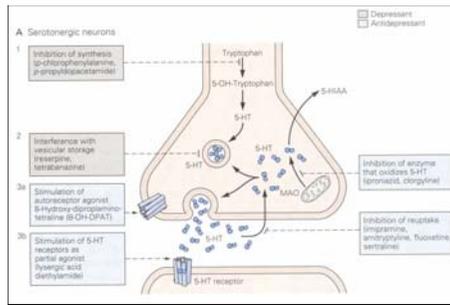


Depressionen bei Epilepsiepatienten

Therapie II: Antidepressiva

- Interiktale Depressionen lassen sich meist wirksam durch verfügbare Antidepressiva behandeln
- Aufgrund des geringen prokonvulsiven Potentials sind SSRI zu bevorzugen
- Mittel der 1. Wahl sind aufgrund eines geringen Interaktionspotentials:
 - Citalopram (z.B. Cipramil[®])
 - Sertralin (z.B. Zoloft[®])
 - Paroxetin (z.B. Seroxat[®])
 - Trazodon (Thombran[®])
- Zu empfehlen ist eine langsame Eindosierung
- Manche SSRI sind Inhibitoren von Cytochrom P450 2C19 (Fluoxetin, Fluvoxamin, Nefazodon, m.E. Sertralin) und können die CBZ- und DPH-Konzentration anheben
- Problematisch sind auch derzeit häufige Störungen der Sexualfunktionen (>40%) unter SSRI-Behandlung

Ungeeignet sind Lithium, MAO-Hemmer in Kombination mit CBZ, Maprotilin und trizyklische und tetrazyklische Antidepressiva in hoher Dosierung



Antidepressive Behandlung: Eindosierung

Substanz	Citalopram	Sertralin	Paroxetin	Trazodon
	Cipramil ^R	Zoloft ^R	Seroxat ^R	Thombran ^R
Anfangsdosis	10 mg	25 mg	10 mg	50 mg
Steigerung	max. + 10 mg /Woche	max. + 25 mg /Woche	max. + 10 mg / Woche	max. + 50 mg/ Woche
Zieldosis	20-40 mg	50-100 mg	20-40 mg	100-200 mg

Depressionen bei Epilepsiepatienten

Therapie III: Psychotherapie

- Psychotherapie, insbesondere wenn die Verarbeitung sekundärer Folgen der Epilepsie und die Krankheitsverarbeitung im Vordergrund stehen
- Psychoedukative Massnahmen
(z.B. Moses- Programm)
- Perioperative engmaschige Überwachung psychischer Störungen
- Enge Kooperation zwischen Epileptologen, Psychologen und Psychiatern

Zusammenfassung

Aktives Erkennen von Depressionen

Entscheidung zur Therapie bei Vorliegen depressiver Symptome

Auswahl einer geeigneten
antikongulsiven Therapie:

CBZ/VPA
LTG/GBP
Vagusnervstimulation

Antidepressive Therapie

SSRI; ggf. MAO-Hemmer

z.B. Citalopram,
Sertralin,
Paroxetin
Trazodon)

Psychotherapeutische
Begleitung

Engmaschige
Kooperation des Epileptologen
mit Psychologen,
Psychotherapeuten
und Psychiatern

