

**Björn Axel Johansson**, ST-läkare, barn- och ungdomspsykiatriska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö  
**Håkan Jarbin**, överläkare, barn- och ungdomspsykiatriska kliniken, Länssjukhuset i Halmstad  
**Johan Lundgren**, överläkare, barn- och ungdomscentrum, Universitetssjukhuset i Lund

# Terapeutiska svårigheter vid psykos hos unga patienter med epilepsi

■ Med utgångspunkt i två patientfall och en aktuell översiktsartikel [1] vill vi belysa svårigheter med diagnostik och behandling vid partiell komplex epilepsi och debuterande psykos hos ungdomar.

Vid epilepsi ökar risken att insjukna i en schizofreniliknande psykos. Förekomsten av schizofreni i normalbefolkningen är 0,5–1,0 procent. Vid epilepsi ökar risken 6–12 gånger att insjukna i en schizofreniliknande psykos [1, 2]. En aktuell dansk registerstudie bekräftar detta samband, främst vad gäller partiell komplex epilepsi [3]. Riskfaktorer för psykosutveckling vid samtidig epilepsi är tidig epilepsidebut, behandlingsresistent epilepsi med multipla anfallstyper, förekomst av status epileptikus samt anfallsaktivitet under puberteten [1]. Epilepsin har ofta funnits tio år före psykosdebuten [1]. Caplan och medarbetare har visat att komplex partiell epilepsi med en lägre IQ, men inte primär-generaliserad epilepsi, är relaterad till schizofreniutveckling hos barn med epilepsi [4]. Schizofreni efter epilepsi uppvisar viktiga skillnader från andra schizofrenier. Affekterna i den förra gruppen är bättre bevarade trots likartade positiva psykostecken [1]. Vidare är ärftligheten för schizofreni inte ökad, och den premorbida personligheten är oftast normal [1].

Det finns beskrivet gemensamma karakteristika för partiell komplex epilepsi och schizofreni: ökad förekomst av perinatale komplikationer [5, 6], ökad frekvens vid lägre IQ [7, 8], likartade morfologiska avvikelser med förstörade ventrikler och liten hippokampus [1] och neuronala störningar i samma hjärnstrukturer, till exempel nucleus accumbens [9]. Sachdev formulerar en integrerad modell där både psykos och epilepsi kan ses som symtom på en och samma neuropatologiska eller fysiologiska störning [1].

## Differentialdiagnostik av psykotiska fenomen vid epilepsi

Psykotiska fenomen vid epilepsi brukar kliniskt indelas enligt följande [1].

**1. Iktala:** En kortvarig psykos under timmar till dagar kan vara en direkt följd av kontinuerlig epileptisk anfallsaktivitet, oftast ett partiellt komplext status epilepticus.

**2. Peri- eller postiktala:** Ibland ses en fördröjd, kortvarig psy-

## SAMMANFATTAT

Hos ungdomar med partiell komplex epilepsi bör schizofreniutveckling övervägas vid nytillkomna psykiatriska symtom.

Neuroleptika bör sättas med varsamhet på grund av risken för motoriska biverkningar.

Klozapin kan prövas om man inte kan kontrollera psykotiska symtom med andra psykosmedel eller vid kvarstående motoriska biverkningar.

kos med florida psykotiska och även affektiva symtom några dagar efter en period med ichtal epileptisk aktivitet.

**3a. Kortvariga interiktala psykos:** En kortvarig psykos under timmar till veckor kan även uppstå när epilepsisjukdomen är stabil. Tillstånd av alternerande psykos och epilepsi, där psykosaktiviteten kan avklinga efter ett nytt epileptiskt anfall, anses mycket ovanliga.

**3b. Kroniska interiktala psykos:** Kroniska psykotiska symtom i den interiktala fasen är oftare del av ett insjuknande i samtidig schizofreni [1, 2, 10]. Dessa symtom uppstår oftast utan relation till förändrad antiepileptisk medicinering, men följer ibland på en period av ökad epileptisk anfallsaktivitet [10]. Även epilepsimedicer, till exempel vigabatrin, kan framkalla psykos [11].

## Antipsykotisk behandling vid samtidig epilepsi

De traditionella psykosmedlen har en väldokumenterad effekt mot positiva psykotiska symtom även i barn- och ungdomsåren, men hos 30–50 procent ser man en otillräcklig effekt [12–15]. Extrapyramidala biverkningar, såväl akuta som långsiktiga, är ett allvarligt problem, och vid samtidig hjärnskada brukar dessa svårigheter var mer uttalade [16]. Atypiska neuroleptika, främst klozapin, har en dokumenterat bättre effekt vid behandlingsresistens och saknar nästan helt extrapyramidala biverkningar. Klozapin uppvisar i stället ett annat

biverkningspanorama med neutropeni, viktuppgång och epileptiska anfall. Dessa biverkningar har i en kontrollerad studie på barn i flera fall orsakat medicinutsättning [17]. Hos vuxna med schizofreni har man vid doser <300 mg per dygn visat att risken för anfall är 1–2 procent, vilket är jämförbart med andra antipsykotika. Anfallsrisken ökar till 5 procent vid behandling med 600–900 mg per dygn. Dosen och upptitringshastigheten är de viktigaste prediktorerna för anfall [2]. Remschmidt och medarbetare anger att behandlingsrefraktär epileptisk aktivitet är en absolut kontraindikation för behandling med klozapin till ungdomar [18]. Antipsykotisk behandling vid samtidig epilepsi kan därför innebära svåra vägval mellan extrapyramidala biverkningar, otillräcklig antipsykotisk effekt och försämrade anfallssituation.

## Patient 1

En 19 år gammal pojke, född i vecka 42 med akut kejsarsnitt på grund av hotande asfyxi och med födelsevikten 2 730 gram men med ett postnatalet glatt förlopp, hade en normal psykomotorisk utveckling, men skolsvårigheter. WISC (Wechsler intelligence scale for children) visade vid 16 års ålder en IQ på 72, en verbal IQ på 77 och en »performance IQ« på 67.

Vid 5 års ålder debuterade en partiell epilepsi i form av frånvaroepisoder, ibland associerade med avvärjande armrörelser eller nattliga panikattacker. Anfallsdurationen var som längst en minut. EEG visade oregelbundna, bilaterala »spike and wave-komplex« frontalt. Behandling med fenytoin påbörjades. Pojken blev snabbt anfallsfri, och »växte sedan ur« medicineringen utan nya anfall, varför fenytoin sattes ut vid 9 års ålder. Efter recidiv i 11-årsåldern, med generaliserade toniskt kloniska anfall, prövades fenytoin igen, följt av tio olika epilepsimedikationer ensamt eller i kombination utan bestående effekt.

Epilepsikirurgisk utredning påbörjades. MRT (magnetotomografi) visade ett lätt asymmetriskt ventrikelsystem. Extrakraniell EEG-registrering med videoövervakning visade periodvis riklig bilateral rytmisk anfallsaktivitet med frontal övertikt. Interiktal blodflödesmätning med SPECT (enfonstomografi) visade ett måttligt sänkt flöde inom basala medellinjenära strukturer samt medialt temporalt till vänster. Två försök till iktal SPECT och subtraktionsanalys har i den ena visat ett högflödesområde parietalt på vänster sida och i den andra en brokig bild med flera lätt hyperperfunderade områden.

Vid 16 års ålder debuterade auditiva perceptionsrubbingar i form av steg och knackningar i hemmet. Samtidigt noterades en ökning av de epileptiska anfällen. Koncentrationssvårigheter och en viktnedgång på 14 kg tillstötte. Tilltagande trötthet, psykomotorisk hämning och en florid hörselhallucinos av både imperativ och konverserande typ debuterade ett halvår senare. Risperidon insattes i stigande dos till 3 mg per dygn. Hallucinosen halverades i omfattning och kontaktförmågan förbättrades. Man bedömde den kvarstående hallucinosen som epileptisk varför nya epilepsimedikationer prövades utan effekt. Patienten var omväxlande klar och kontaktstörd. Efter överföring till barnmedicinsk klinik registrerades ett EEG med en närmast kontinuerlig bilateral, nonkonvulsiv anfallsaktivitet. Ytterligare antiepileptiska behandlingar prövades utan framgång. Förhöjda transaminaser medförde att risperidon seponerades. Hörselhallucinosen »blommade« och patienten var ockuperad av psykotiska upplevelser. Han var tidvis agiterad och överflyttades till barnpsykiatrisk vård. Risperidon återinsattes sedan transaminaserna normaliserades. En god antipsykotisk effekt erhöles men med besvärande biverkningar i form av akinesi och akatysi. Anfallssituationen förbättrades långsamt. Det vardagliga livet normaliserades

och utskrivning blev möjlig trots viss kvarstående hallucinos, förlängsamning och absenser. I mötet med vardagen tilltog hallucinosen. Risperidon ersattes gradvis av klozapin, och redan vid dosen 175 mg klozapin per dygn noterades en dramatisk minskning av hallucinos och förlängsamning med samtidig anfallsfrihet för första gången på flera år. Efter fyra månaders anfallsfrihet har sporadiska partiella 10–15 sekunder långa absenser återkommit. Intermittent hörselhallucinos rapporteras, men patienten har god insikt och klarar att hantera hallucinosen på ett bra sätt. En liten sänkning av klozapindosen till 150 mg per dygn har inneburit nära nog anfallsfrihet, medan ökningen av hallucinosen inte besväras nämnvärt. Patienten går deltid i gymnasieskola och träffar kamrater på fritiden. Han är piggare och mer välfungerande än på flera år.

## Patient 2

En 20 år gammal flicka, född med ett elektivt kejsarsnitt efter en normal graviditet, utvecklade epilepsi vid 11 års ålder. Hereditärt noterades att en morbror och flera kusiner hade epilepsi. Flickan uppvisade tidigt finmotoriska svårigheter, men en normal tal- och grovmotorisk utveckling. Anfallen yttrade sig som stereotypa nattliga orosattacker med stirrande blick och ibland enures. Hon vaknade, satte sig upp, höll händerna för öronen, spände sig och ryckte med benen under 15–30 sekunder. Patienten kunde minnas initialfasen, upplevde att åskan slog ned följt av en mycket intensiv oro. Medicinering med karbamazepin hade en osäker antiepileptisk effekt. Valproat medförde anfallsdning, men besvär med perceptionsstörning, ångest och sömnsvårigheter. Vid seponeringsförsök av valproat fick patienten kraftiga generaliserade anfall och status epilepticus. Kombinationsbehandling med karbamazepin och lamotrigin påbörjades vid 17 års ålder med god effekt, dock inte anfallsfrihet. Byte av karbamazepin mot tranxilen medförde en ytterligare förbättring.

MRT av hjärnan, som ett led i en epilepsikirurgisk utredning, visade en misstänkt kortikal anläggningsrubbing frontalt medialt bilateralt. Iomazenil skintigrafi med SPECT utföll negativ. Extrakraniell EEG-registrering med videoövervakning urskiljde ingen fokal anfallsstart. Epidural registrering över frontalloberna bilateralt kunde inte heller urskilja anfallsstart, men väl en mycket riklig bifrontal interiktal epileptogen aktivitet. En främre kallosotomi genomfördes vid 20 års ålder med fyra månaders övergående anfallsfrihet. Ytterligare undersökningar visade att anfällen genererades omväxlande från båda frontalloberna. Epilepsikirurgisk behandling var därför inte möjlig.

Ångestbesvär vid 17-årsåldern medförde försök med olika SSRI-preparat. Nivåbedömning visade en IQ kring 50, men testresultatet var sannolikt påverkat av ett pågående psykosinsjuknande. Ett år senare debuterade en konverserande hörselhallucinos, tankeutbredning, desorganiserat beteende och svårigheter med allmänna dagliga livsfunktioner. Efter elva månader på BUP-klinik, medicinering med perfenazin och sedan risperidon upp till 10 mg per dygn skrevs patienten ut, men med kvarstående hallucinos. Efter försök till folkhögskolestudier ökade åter hallucinosen och oron, med funktionsnedsättning och avbrutna studier som följd. Ett behandlingsförsök med olanzapin 20 mg per dygn medförde ingen effekt på hörselhallucinos och aggressivitet, men ökad epileptisk aktivitet och snabb viktökning med 10 kg. Besvärande tardiva dyskinesier och svår hallucinos parallellt med pågående partiella komplexa anfall medförde remiss till BUP-klinik. Olanzapin trappades ut och ersattes av klozapin med en dos upp till 300 mg per dygn. Dyskinesierna avklingade, hörselhallucinosen minskade och överraskande sågs en samtidig minskning av de epileptiska anfällen. En kontinuerlig hörselhallucinos kvarstår, som ofta är

**Annons**

**Annons**

lågmod och neutral och sällan uppmärksammas av omgivningen. Anfallsmässigt ses »dropanfall« och dagliga absenser med sekundär oro.

## Överväg behandling med klozapin

Patientfallen ovan illustrerar en epilepsibild med flera riskfaktorer för senare psykosutveckling. När psykosjukdomen utvecklades uppfattades prodromalsymtomen, i det första fallet även de positiva psykotecknen, som en del av epilepsin, vilket försenade den antipsykotiska behandlingen. Båda patienterna reagerade sedan med kraftiga extrapyramidala biverkningar. I fall 1 var dessa dosbegränsande redan vid måttlig dosering, medan den andra patienten utvecklade en påfallande tardiv dyskinesi även med de nyare antipsykosmedlen risperidon och olanzapin. Detta gav ett tydligt stöd för den stora risken för extrapyramidala biverkningar vid neuroleptikabehandling av ungdomar med schizofreni och tecken på hjärndysfunktion.

I de två fallen påverkades epilepsin negativt av psykosymtomen snarare än att dessa symptomgrupper alternerade, vilket stödjer teorierna om en gemensam bakomliggande störning vid schizofreni och partiell komplex epilepsi [1]. Klozapin medförde i fall 1 en överraskande god effekt på både hallucinos och epilepsi, men endast en övergående minskad anfallsaktivitet i fall 2. En möjlig förklaring är att en minskad hallucinatorisk aktivitet påverkat anfallsbenägenheten gynnsamt, men att den krampröskelsänkande effekten hos klozapinet senare slagit igenom. I båda fallen var patient och anhöriga positiva till klozapinmedicineringen.

Det finns skäl att vara uppmärksam på prodromala tecken till schizofreniinsjuknande hos patienter med partiell komplex epilepsi i ungdomsåren. Våra erfarenheter antyder en försiktig användning av neuroleptika vid schizofrenibehandling och samtidig partiell komplex epilepsi. Klozapin kan provas, trots den krampröskelsänkande effekten, om man inte får kontroll över psykotiska symptom eller vid kvarstående motoriska biverkningar.

## Referenser

1. Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: The status of the association. *Am J Psychiatry* 1998;155:325-36.
2. Torta R, Keller R. Behavioral, psychotic and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features and therapeutic implications. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 10:2-20.
3. Bredkjaer SR, Mortensen PB, Parmas J. Epilepsy and non-organic non-affective psychosis. *Br J Psychiatry* 1998;172:235-8.
4. Caplan R, Arbelle S, Maghariou W, Guthrie D, Komo S, Shields WD, et al. Psychopathology in pediatric complex partial and primary generalized epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1998;40(12):805-11.
5. Hultman CM, Sparen P, Takei N, Murray RM, Chattingius S. Prenatal and perinatal risk factors for schizofrenia, affective psychosis and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ* 1999;318:421-6.
6. O'Dwyer JM. Schizophrenia in people with intellectual disability: the role of pregnancy and birth complications. *J Intellect Disabil Res* 1997;41(3):238-51.
7. David AS, Malmberg A, Brandt L, Allebeck P, Lewis G. IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychol Med* 1997; 27(6):1311-23.
8. Kirkpatrick SS, Williams DE, Matson JL, Anderson SJ. An evaluation of age and intellectual functioning on rates of psychopathology. *Journal of Developmental and Physical Disabilities* 1996;8(1):21-7.
9. Stevens JR. Epilepsy, schizophrenia and the extended amygdala. *Ann N Y Acad Sci* 1999;877:548-61.
10. Matsuura M. Epileptic psychoses and anticonvulsant drug treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(2):231-3.
11. Levinson DF, Devinsky O. Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology* 1999;53(7):1503-11.
12. Pool D, Bloom W, Mielke DH, Roniger JJ, Gallant DM. A controlled

evaluation of loxitane in seventy-five adolescent schizophrenic patients. *Curr Ther Res Clin Exp* 1976;19:99-104.

13. Realmuto GM, Erickson WD, Yellin AM, Hopwood JH, Greenberg LM. Clinical comparison of thiothixene and thioridazine in schizophrenic adolescents. *Am J Psychiatry* 1984;141:440-2.
14. Campbell M, Gonzalez NM, Ernst M, Silva RR, Werry JS. *Anti-psychotics (Neuroleptics)*. In: Werry JS, Aman MG, editors. *Practitioners guide to psychoactive drugs for children and adolescents*. New York: Plenum; 1993. p. 269-96.
15. Meltzer H, Lee MA, Ranjan R. Recent advances in the pharmacotherapy of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1994;90:95-101.
16. Campbell M, Cohen IL, Perry R, Small AM. Psychopharmacological treatment. In: Ollendick TH, Hersen M, editors. *Handbook of child psychopathology*. 2nd ed. New York: Plenum; 1989. p. 473-97.
17. Kumra S, Frazier JA, Jacobsen LK, McKenna K, Gordon CT, Lenane MC, et al. Childhood-onset schizophrenia. A double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:1090-7.
18. Remschmidt H, Hennighausen K, Clement HW, Heiser P, Schulz E. Atypical neuroleptics in child and adolescent psychiatry. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2000;9 Suppl 1:9-19.

## SUMMARY

Treatment strategies in adolescents with epilepsy and emerging psychosis

**Björn Axel Johansson, Håkan Jarbin, Johan Lundgren**

*Läkartidningen* 2001;98:5661-4

Diagnostic considerations and treatment strategies in adolescents with partial complex epilepsy and emerging psychosis are discussed. We will argue for considering clozapine early in treatment if other antipsychotics have failed based on two cases; these patients both developed epilepsy in early childhood and schizophrenia in mid adolescence. Their partial complex epilepsy were unsuccessfully treated with different antiepileptic drugs. Clozapine was tried with a distinct improvement in psychotic symptoms and functional level. In both cases there was an early unexpected improvement in seizure control on clozapine. It appears that a reduction of psychotic activity improved seizure control. Later on, there appeared to be a trade off between clozapines effect on psychotic symptoms and recurrence of seizure activity.

**Conclusion:** A schizophrenic development must be taken into consideration if psychiatric symptoms emerge in adolescents with a partial complex epileptic disorder. Clozapine treatment can be considered if other antipsychotic drugs are ineffective or cause motor side effects.

*Correspondence:* Björn Axel Johansson, Barn- och ungdomscentrum, Universitetssjukhuset MAS, SE-205 02 Malmö, Sweden