

VAIKEAHOITAINEN EPILEPSIA JA MASENNUS

Heikki Kansanaho

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Helmikuu 2015

Tampereen yliopisto

Lääketieteen yksikkö

Psykiatrian tutkimusryhmä

HEIKKI KANSANAHO: MASENNUS VAIKEAHOITOISILLA EPILEPTIKOILLA

Kirjallinen työ, 31 s.

Ohjaajat: professori Esa Leinonen, evl Sanna Ruuhonen

Helmikuu 2015

Avainsanat: Epilepsia, masennus, vaikeahoitoinen, lääkeresistentti

TIIVISTELMÄ

Epilepsian haitat ja rajoitukset ulottuvat toimintakykyyn kokonaisvaltaisesti. Vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavien keskuudessa kielteiset vaikutukset ovat entisestään korostuneet ja sairauteen liittyä huomattavasti kohonnut tapaturma- ja äkkikuolemariski. Asianmukaisella, ajoissa aloitetulla lääkehoidolla voidaan ehkäistä lääkeresistenttiä epilepsiaa. Masennustila on merkittävä kansanterveydellinen ongelma ja sen 12 kuukauden esiintyvyydeksi on raportoitu 6,8 %. Perusterveydenhuollon potilaista noin yhdellä kymmenestä arvioidaan olevan kliinisesti merkittävä masennus.

Epilepsian ja masennuksen taustalla on yhteisiä patogeenimekanismeja. Epilepsian ja neuropsykiatristen oireiden suhde on kaksisuuntainen. Psykiatristen oireiden ja häiriöiden esiintyvyys on yliedustettuna epileptikoiden keskuudessa. Ohimo- ja otsalohkoepilepsiassa on havaittu muita epilepsioita korkeampi riski psyykkisiin oireisiin. Toisaalta psykiatrisesti oireilevien riski sairastua epilepsiaan on moninkertainen. Psykiatrisista häiriöistä yleisin on masennus. Epilepsia myötävaikuttaa kliinisesti merkittävän masennuksen puhkeamisessa. Se heikentää merkittävästi epileptikoiden elämänlaatua, kohottaa kohtausaktiivisuutta ja lisää terveystalvelujen käyttöä. Ongelmaan kytkeytyy myös masennuksen alidiagnosointi ja puutteellinen hoito. Vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavilla potilailla on mahdollisesti yli 50% elinikäinen prevalenssi deppressiolle.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on kuvata ja tutkia assosiaatioyhteyden voimakkuutta epilepsian ja masennustilan välillä. Asiaa arvioidaan aiheesta julkaistujen tutkimusten ja kirjallisuuden avulla.

Sisältö

TIIVISTELMÄ.....	2
1. JOHDANTO.....	4
1.1 EPILEPSIA.....	4
1.1.1. EPILEPSIOIDEN ETIOLOGINEN LUOKITTELU.....	6
1.1.2 VAIKEAHOITAINEN EPILEPSIA.....	7
1.2 MASENNUS.....	9
1.3 EPILEPSIA JA MASENNUS.....	13
2. KIRJALLISUUSHAKU.....	16
3. TULOKSET.....	17
3.1. EPILEPSIA, MASENNUS JA ESIINTYVYYS.....	17
3.2. ELÄMÄNLAATU JA TOIMINTAKYKY.....	18
3.3. DIAGNOOSIN HAASTEET.....	19
3.4. LÄÄKEHOIDOSTA.....	20
3.5. ITSEMURHA-ALTTIUS.....	22
4. POHDINTA.....	25
5. JOHTOPÄÄTÖKSET.....	27
LÄHTEET.....	28

1. JOHDANTO

1.1 EPILEPSIA

Epilepsia on joukko oireyhtymiä, joiden etiologia, alkamisikä, hoito, ennuste ja vaikutukset elämään laatuun vaihtelee runsaasti. Eri epilepsiatyyppejä yhdistää toistuvat, mutta ohimenevät aivotoinnan häiriöitä aiheuttavat aivoperäiset kohtaukset ilman poikkeuksellisia altistavia tekijöitä. Suomessa on yli 50 000 epilepsiapotilasta. Noin 4 % ihmisistä saa elämänsä aikana epilepsian. Merkittävä osa yhden epilepsiakohtauksen saaneista ei sairastu, sillä epileptisen kohtauksen elämänsä aikana saa puolet enemmän. Esiintyvyys on korkeimmillaan varhaislapsuudessa ja ikääntyneillä. Miesten sairastavuus on 1,5 -kertainen [1].

Epilepsian haitat ja rajoitukset ulottuvat fyysiseen, psyykkiseen, sosiaaliseen ja ekonomiseen toimintakykyyn. Ongelmat ulottuvat myös sairastuneen lähipiiriin. Hoitamattomana epilepsia voi olla progressiivisesti etenevä ja estää normaalia kehitystä [2]. Rakenteellista kuormittavuutta ja lisäkustannuksia aiheuttavat muun muassa lisääntynyt hoidon tarve ja alentunut työkyky. Haitat korostuvat vaikeahoitoisten epileptikoiden keskuudessa [3,4].

Vakioitu kuolleisuussuhde (SMR) on epilepsiapotilailla 2-3 -kertainen yleisväestöön verrattuna. Kuolleisuus on lisääntynyt kaikissa ikäryhmissä. Merkittäviä kuolinsyitä ovat ainakin etiologiset syyt, itsemurhat, status epilepticus, tapaturmat ja äkkikuolemat. Tilastollisesti kohottavina tekijöinä ovat miessukupuoli ja aivosairaus tai -vamma epilepsian syynä. Vaikeassa epilepsiassa kuolleisuus on merkittävästi suurempi kohtauksettomiin potilaisiin verrattuna, vakioitun kuolleisuussuhteen on arvioitu olevan 50-150 välillä [1].

Epilepsiakohtauksen aikana aivosähkökäyrällä (EEG) voidaan havaita aivosolujen poikkeavaa purkaustoimintaa. Kohtaus sinällään saattaa ilmetä esimerkiksi tunto- tai liikehäiriöinä, tajunnanhämmärtymisenä, kouristuksina, kognitiivisen suorituskyvyn heikkenemisenä tai psyykkisinä oireina. Koh-

tausoireen vaikeusaste voi vaihdella subjektiivisesta tuntemuksesta vailla toimintakyvyn muutosta vaikeaan tajuttomuuskouristuskohtaukseen [5].

Epileptisen kohtauksen taustalla on hermosolujen liiallinen, poikkeava purkaustoiminta. GABAerisen inhibition heikentyessä, eksitoivan glutaminergisen vaikutuksen voimistuessa tai natrium- ja kalsiumkanavien läpäisevyyden kasvaessa, solukalvon lepojännite pienenee ja seurauksena on purkauksellinen aktiopotentiaalien sarja. Laajemman hermosolupopulaation hypersynkronisaatio on merkittävin yksittäinen tekijä aivojen poikkeavan purkaustoiminnan synnyssä ja leviämässä. Patofysiologisista mekanismeista ainakin glutaminergisen NMDA-reseptorin toimintahäiriöllä sekä liiallisella GABAerisellä inhibitiolla on havaittu olevan merkitystä epilepsian patogeneesissä [6].

Mahdollisimman tarkka diagnoosi on onnistuneen hoidon edellytys. Diagnoosi perustuu ensisijaisesti anamnestisiin tietoihin, kuvaukseen kohtausoireista sekä täydentävinä aivosähkökäyrätutkimukseen, aivojen kuvantamistutkimuksiin ja joskus geenitutkimuksiin. Tavoitteena on määrittellä potilaan kohtaustyyppi, mahdollinen epilepsiaoireyhtymätyppi sekä suorittaa etiologisia selvityksiä. Noin 30%:lla epilepsiaoireyhtymä saadaan tarkemmin määritettyä. Määrittely vaikuttaa keskeisesti hoitomenetelmien ja lisätutkimusten valintaan sekä epilepsian ennusteen arviointiin. Tulevaisuudessa nykyisten epilepsiaoireyhtymien fenotyyppi- ja genotyyppi todennäköisesti tarkentuvat ja uusia oireyhtymiä tunnistetaan. Diagnostisten menetelmien kehittymisen myötä vaikeahoitoisuuden varhaisempi toteaminen sekä epilepsian haittavaikutusten arviointi ja tukitoimien suunnittelu saattavat mahdollistaa aiempaa paremmin [7].

Epilepsian ensisijainen hoito on lääkehoito. Pääsääntöisesti antiepileptinen lääkitys aloitetaan toistuneiden kohtausten jälkeen. Tavoitteena on kohtauksettomuus tai hyvä kohtaustasapaino ilman vaikeita sivuvaikutuksia. Epilepsialääkitykseen voi liittyä myös psykiatrisia haittaoireita. Yli kymmenen kohtauksen ilmaantuminen ennen lääkityksen aloittamista korreloi huonomman hoitotuloksen kanssa [6]. Antiepileptisten lääkeaineiden tärkeimmät vaikutusmekanismit ovat aivojen inhibitorisen hermovälityksen vahvistaminen, eksitatorisen hermovälityksen vaimentaminen sekä suorat

vaikutukset hermosolujen ionikanaviin. Fenytoiinin, karbamatsepiinin ja valproaatin tärkein vaikutusmekanismi on jännitteen säätelemän natriumkanavan inhibointi. Myös okskarbatsepiini ja lamotrigiini inhiboivat natriumkanavaa. Lamotrigiini estää tällä mekanismilla eksitatoristen aminohappojen vapautumista, sillä on lisäksi vaikutuksia kalsiumkanavien toimintaan. Gabapentinoideilla ja topiramaatilla lienee useita vaikutusmekanismeja. Fenobarbitaali ja bentsodiatsepiinit vaikuttavat spesifeihin vaikutuskohtiinsa GABA-bentsodiatsepiini -reseptorikompleksissa. Etosuksimidi estää T-luokan kalsiumkanavien toimintaa, mikä selittää sen kapea-alaisen vaikutuskirjon. Tiagabiini on selektiivinen GABA:n takaisinoton estäjä ja vigabatriini GABA-transaminaasin estäjä [6,8].

1.1.1. EPILEPSIOIDEN ETIOLOGINEN LUOKITTELU

Epileptisiä kohtaustyyppejä ja oireyhtymiä on kuvattu kymmeniä. Luokittelukriteereinä käytetään muun muassa purkauksen lähtökohtaa ja leviämistapaa. Yleisimmän jaottelun mukaan epilepsiat ja epileptiset kohtaukset voidaan kategorisoida kahteen isompaan luokkaan: paikallisalkuisiin (fokaalisiin, partiaalisiin) ja yleistyviin (molemminpuolisiin) [1].

Paikallisalkuiset epilepsiat käsittävät noin 60 % epilepsioista. Yleisin aikuisten paikallisalkuinen epilepsia on ohimolohkoepilepsia. Kohtauksissa esiintyy usein esioire eli aura ja korteksin epileptogeeninen alue aktivoituu paikallisesti. Yksinkertaisessa paikallisalkuisessa kohtauksessa häiriön sijainti ei muutu. Tajunta säilyy ja kohtauksen aikaiset tapahtumat muistetaan. Monimuotoisissa paikallisalkuisissa kohtauksissa tajunta tyypillisesti osittain hämärtyy ja kohtaukset kestävät kymmenistä sekunneista muutamiin minuutteihin. Tajunta palautuu usein asteittain ja kohtauksen jälkeiset oireet ovat mahdollisia. Kohtauksen yleistyessä toissijaisesti purkaus leviää molempiin aivopuoliskoihin aivokurkiaisesta kautta. Kohtauksen saaneelta tai silminnäkijöiltä tulee tarkemmin kysyä kohtauksen alkuvaiheista. Tämä auttaa kohtauksen alkuperäisen luonteen anamnestisissa selvityksissä. Epileptogeenisen fokuksen sijainti vaikuttaa karakteristisesti kohtausoireiston ilmiäsuun. Aivoalueen anatomisesta sijainnista riippuen voi ilmaantua esimerkiksi näkö-, haju-, sensorisia tai motorisia oireita. Paikallisalkuisten kohtausten syynä on esimerkiksi kasvain aivokuorella, kehityshäiriö, tapaturman aiheuttama vaurio tai verenkiertohäiriö, harvemmin perinnöllinen taipumus [6].

Yleistynyt epilepsia on hieman alle 40%:lla. Kohtauksissa kliiniset oireet ja EEG viittaavat molempien aivopuoliskojen yhtäaikaiseen aktivoitumiseen. Seurauksena on välitön tajunnan menetys. Kohtaukset voivat olla kouristuksettomia, myös symmetrisiä kouristuksia toisinaan esiintyy. Liitännäisoreena saattaa olla lihastonuksen menettämistä. Kouristuksettomat yleistyvät epileptiset kohtaukset ovat poissaolokohtauksia, kestäen usein vain 5-10 sekuntia. Tällöin tajunta hämärtyy, adrekinvaatti reagointi ulkoisiin ärsykkeisiin on mahdotonta ja jälkikäteen havaitaan amnesia. Usein suoraan yleistyvien epilepsioiden taustalla on geneettinen alttius ja sairaus puhkeaa nuorella iällä. Toisinaan se myös parantuu aikuisikään mennessä. Useat tautimuodot ovat hyvänlaatuisia ja lääkehoitoon reagoivia, vaikka joukkoon mahtuu vaikeastikin hoidettavia oireyhtymiä [6].

Ilman aivojen rakenteellista poikkeavuutta syntyvät epilepsiat ja oireyhtymät ovat idiopaattisia ja ne ilmaantuvat tavallisimmin alle 20 vuoden iässä. Tyypillinen idiopaattinen epilepsiaoireyhtymä on nuoruusiän myoklonusepilepsia. Osa idiopaattisista epilepsioista on geneettisiä. Tosin genetiikka kyetään vain harvoin tarkasti määrittelemään. Sairauden ilmiäiset vaihtelevat samankin oireyhtymän sisällä. Symptomaattisesta muodosta puhutaan, mikäli kohtausoireiden taustalta löytyy elimellinen etiologia, joka liittyy aivojen joko synnynnäiseen tai hankinnaiseen rakennemuutokseen [7].

1.1.2 VAIKEAHOITOINEN EPILEPSIA

Tehokkaalla ja ajoissa aloitetulla lääkityksellä voidaan ehkäistä vaikeahoitoista, lääkeresistenttiä epilepsiaa. Noin 70%:lla epilepsidiagnoosin saaneista potilaista kohtaukset pysyvät hallinnassa lääkehoidolla. Kuitenkin noin neljäsosalla epilepsia osoittautuu vaikeahoitoiseksi, mikä tarkoittaa Suomessa noin 9 000 potilasta. Vielä diagnosointivaiheessa tulevaa vaikeahoitoisuutta ei kyetä ennustamaan [9]. Lääkeresistentin epilepsian kriteerinä on kohtausten ilmaantuminen senkin jälkeen, kun vähintään kahta siedettyä epilepsialäkettä on kokeiltu riittävällä annoksella. Kohtauksia tai muita epileptiseen oireyhtymään kuuluvia oireita ilmaantuu tarkoituksenmukaisista hoitoyrityksistä

huolimatta. Puutteellinen vaste jo ensimmäiselle epilepsialääkkeelle kasvattaa lääkeresistenssin todennäköisyyttä [10].

Vaikeahoitoisen epilepsian kielteiset seuraukset elämänlaatuun ja -hallintaan ovat huomattavat. Jo tavanomaisista arkisista toiminnoista selviytyminen on monen kohdalla olennaisesti hankaloitunut. Sairauteen liittyy huomattavasti kohonnut tapaturma- ja äkkikuolemariski. Status epilepticuksessa kuolemanriski on 20 %. Avun tarpeen kartoituksessa huomio kiinnittyy ennalta-arvaamattomien kohtausoireiden mahdollisuuteen. Tätä kautta toisinaan esiintyy tarvetta pitkäaikaiselle valvonnalle. Tuen tarvetta entisestään korostaa, mikäli vaikutukset ulottuvat myös kognitiiviseen suorituskäyttöön tai mukana on psykiatrisia liitännäisoireita [9].

Uusien lääkeaineiden myötä useissa tapauksissa aiemmin hoitoresistenttien epileptikoiden oireita on saatu lievitettyä. Lääkkeillä on myös kielteisiä sivuvaikutuksia, mukaan lukien psyykkisten oireiden, kuten masennuksen, lisääntyminen. Osa haittavaikutuksista, kuten uupumus, unihäiriöt, painonnousu ja muistiongelmien, ovat osittain limittäisiä masennusoireiston kanssa [7]. Psykogeenisia ei-epileptisiä kohtauksia esiintyy 11-16%:lla vaikeahoitoisista epileptikoista. Näiden erottamien epileptiakohtauksista on haasteellista ja saattaa aiheuttaa kohtausten yliarviointia [11].

Vaikean epilepsian hoidossa voidaan valikoituja potilaita auttaa funktionaalisella neurokirurgialla. Tämä edellyttää tiivistä työskentelyä useiden eri alojen asiantuntijoiden kanssa, mukaan lukien neurologi, neurokirurgi, psykiatri, anestesia- ja neurokirurgi, neuropsykologi ja neuroradiologi. Noin 3 % uusista epilepsiatapauksista arvellaan hyötyvän epileptiokirurgiasta. Mikäli 2-3 vuoden kuluessa lääkehoito ei tuota kohtauksettomuutta ja kohtaukset merkittävästi haittaavat elämää, tulisi leikkauksen mahdollisuudet selvittää. Merkittävä osa potilaista voi saavuttaa remission kirurgisella hoidolla. Leikkauksessa epileptogeeninen aivoalue joko poistetaan tai se eristetään aivoista. Leikkauksen hyöty on merkittävin ohimolohkoepilepsiassa ja paikallisalkuisessa epilepsiassa, jonka syynä on paikallinen rakenteellinen aivojen poikkeavuus. Vaikea ohimolohkoepilepsia on yleisin epileptiokirurgian aihe. Esimerkiksi hippokampusskleroosissa lääkehoidolla saavutetaan toivottu vaste vain 10-30 %:ssa

tapauksista. Kun purkauksen alku saadaan paikannettua, hippokampuksen pää- ja runko-osa osittain redusoidaan. Myös parahippokampaalinen aivopoimu poistetaan. Muissa tapauksissa kohtauksia voidaan lieventää estämällä purkauksen leviämistä esim. katkaisemalla korteksin pinnanmyötäisiä hermosäikeitä, aivokurkiaisien halkaisulla tai asentamalla vagusstimulaattori. Onnistuessaan leikkaushoito vähentää muuta hoidon tarvetta ja kustannuksia sekä epilepsian hengenvaarallisia komplikaatioita [12].

1.2 MASENNUS

Kliinisesti merkittävän masennustilan vuosiprevalenssi aikuispotilailla on 5,4 % ja kaikkien masennustilojen vuosiprevalenssi 6,8 % [13]. Masennus on merkittävä kansanterveydellinen ongelma. Naisilla masennus on noin 2 kertaa yleisempää [14]. Perusterveydenhuollon potilaista noin 10 %:lla arvioidaan olevan kliinisesti merkittävä masennustila. Huomattavasti harvempi hakee aktiivisesti apua oireisiinsa. Vaikea ja pitkäkestoinen masennustila, monihäiriöisyys sekä koetut toimintakyvyn ongelmat lisäävät todennäköisyyttä hoitoon hakeutumiseen. Psykiatrisessa erikoissairaanhoidossa kliinisesti merkittävän masennuksen määrä nousee noin puoleen. Masennuspotilaat usein kärsivät jostain muustakin psyykkisestä oireyhtymästä, kuten päihde-, ahdistuneisuus- tai persoonallisuushäiriöstä [15].

Kliinisellä masennustilalla tarkoitetaan vakavampia masennusoireyhtymiä. Näiden luokitteluun ja jaotteluun on olemassa erilaisia standardeja. Kansainvälisissä tutkimuksissa masennus usein määritellään DSM-V -luokittelulla (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition). Suomessa kliinisessä käytössä on edellisen kanssa pääosin yhteneväinen ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) [15]. ICD-10 jaottelee masennustilojen keskeisimmät muodot yksittäiseen masennustilaan F32 ja toistuvaan masennukseen F33. Jälkimmäisessä potilaalla on esiintynyt masennusta vähintään kerran aiemminkin, mistä syystä pitkäaikaista ylläpitohoitoa on harkittava [16].

ICD-10 kriteerien mukaan diagnostisen masennustilan edellytyksenä on yhtäjaksoisesti vähintään kaksi viikkoa kestävä ja vaikeusasteeltaan merkittävät masennusoireet. Kymmenen spesifioitua oiretta jakautuvat kolmeen ydin- ja seitsemään liitännäisoiroleeseen. Ydinoireet ovat masentunut mieliala, uupumus ja mielihyvän menetys. Liitännäisoiroleisiin kuuluvat unihäiriö, ruokahalun tai painon muutos, itseluottamuksen tai itsearvostuksen menetys, kohtuuton itsekritiikki tai perusteeton syyllisyydentunne, toistuvat kuolemaan tai itsetuhoon liittyvät ajatukset tai itsetuhoinen käytös, päättämättömyyden tai keskittymiskyvyttömyyden tunne, psykomotorinen hidastuminen tai kiihtyneisyys. Kaikkiaan vähintään neljä edellä mainittua oiretta tulee esiintyä yhtä aikaa, lisäksi ainakin kahden näistä on kuuluttava ydinoireisiin. Masennustilan luokittelussa lievässä masennuksessa oireita on 4-5, keskivaikeassa 6-7 ja vaikeassa 8-10. DSM-V käyttää nimitystä vakava masennustila (major depressive disorder, MDD). Psykoottisessa masennuksessa oirekuvaan liittyy myös psykoottisia oireita, kuten harhaluuloja tai aistiharhoja. Tällöin masennuslääkkeen rinnalle tarvitaan psykoosilääkitystä [16].

Hoidon suunnittelun ja ennusteen kannalta tieto masennuksen vaikeusasteesta on keskeinen. Potilaan kyky itse havainnoida ja kuvailla oireitaan on avainasemassa. Muutoksia tulee seurata ja toistuvasti arvioida diagnostisen haastattelun avulla. Strukturoituina kyselylomakkeina masennuksen luokittelussa ja hoidon tehon arvioinnissa käytetään muun muassa Beckin depressioasteikkoa (Beck Depression Inventory, BDI), Hamiltonin depressioasteikkoa (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD) tai Montgomery-Åsbergin depressioasteikkoa (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS) [16].

Masennus on sekä geneettisesti että oirekuvaltaan heterogeeninen ryhmä sairaustiloja, jonka sairausmekanismeissa oleellisia ovat biologiset (muun muassa geneettiset, neurokemialliset, neurofysiologiset ja neuroendokrinologiset), psykologiset ja sosiaaliset tekijät. Lukuisat näistä liittyvät yksilölliseen masennusalttiuteen ja osa on luonteeltaan laukaisevia. Keskeisiä ovat altistavat persoonallisuuden piirteet, kielteiset elämäntapahtumat, psykososiaalinen stressi ja perinnöllinen taipumus. Masennussairaudet ovat luonteeltaan familiaalisia, esimerkiksi ensimmäisen asteen sukulaisen

riski on 2-3 -kertainen ja kaksostutkimuksissa riski on ollut jopa 50 %. Perinnöllisen alttiuden merkitys korostuu vaikeammissa ja toistuvissa masennusjaksoissa [15].

Masennuksen neurobiologisia taustamekanismeja on pitkään tutkittu ja sitä kautta vuosien saatossa on syntynyt lukuisia hypoteeseja. 1960-luvulla masennuslääketutkimuksen myötä syntyi monoamiinihypoteesi. Keskushermoston neuronien monoamiineihin, noradrenaliiniin, serotoniiniin ja dopamiiniin liittyvän vajaatoiminnan oletetaan siinä olevan keskeisenä patogeneettisenä mekanismina. Masennuspotilailla onkin yleisesti todettu esiintyvän serotonergisen hermovälityksen häiriöitä. Näistä tyypillisenä piirreominaisuutena voidaan pitää erityisesti 5-HT_{1A}-reseptoreiden poikkeavaa toimintaa. Monoamiinihermovälityksen häiriöiden katsotaan edelleenkin liittyvän masennuksen sairausmekanismeihin yhtenä osatekijänä [17].

Serotoniininkuljettajaproteiinin geenin promoottoriosan polymorfian (5-HTTLPR) on ajateltu muovaavan kuormittavien elämäntilanteiden masennusta laukaisevaa vaikutusta. Lyhyen S-alleeliin näyttää liittyvän lapsuusiästä lähtien liittyvän voimakkaampi stressivaste kuin pitkään L-alleeliin. Mekanismit on esitetty ainakin serotonergisen hermovälityksen korostunutta reaktiivisuutta ja sen vaikutusta emotionaaliseen reaktiivisuuteen ja stressivasteisiin [18].

Glukokortikoideilla on merkitystä masennuksen patogeneesissä. Glukokortikoidit ovat steroidihormoneja ja ne säätelevät elimistön vasteita ulkoisiin ja sisäisiin stressitekijöihin. Yli puolella vaikeaa masennusta potevista todetaan hormonitoiminnan poikkeavuutta, kortisolin liikaeritystä sekä vuorokausirytmien häiriintymistä. Erityisen tärkeänä patogeneesin kannalta näyttää olevan glukokortikoidien tuotantoa säätelevä hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakseli (HPA-akseli), jossa masennuksen yhteydessä voi esiintyä yli- tai alitoimintaa. Kortikotropiinin vapauttajahormoni (CRH) syntetisoidaan erityisesti keskushermoston hypotalamuksessa ja se vapauttaa kortikotropiinia (ACTH) aivolisäkkeestä. Kortikotropiinin vapauttajahormoni välittää koetun stressin vaikutuksia autonomiseen hermostoon ja käyttäytymiseen ja kortikotropiini lisää kortisolin eritystä lisämunuaisista. Ma-

sennuspotilailla on todettu likvorin kohonneita CRH-pitoisuuksia jonka erityksen häiriöt nivoutuvat aivojen hermovälityksen säätelyyn. Masennustiloissa kortisolin erityks on usein lisääntynyt [19].

Stressi ja tulehdukselliset mekanismit voivat altistaa masennukselle. Osalla masennuspotilaista lukuisten sytokiinien (esim. IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa) perifeeriset pitoisuudet ovat koholla. Psykososiaalinen stressi aktivoi sytokiinijärjestelmää ja varhainen stressi pysyvästi kohottaa tulehdusarvoja lievästi. Sytokiinit vähentävät monoamiinisynteesiä ja lisäävät takaisinottoa synapseissa, vaikuttavat glutamaattihermovälitykseen sekä vähentävät gliasolujen tiheyttä ja määrää erityisesti frontaalilla aivokuorella. Ne ovat voimakkaita CRH-stimulantteja ja lisäävät myös ACTH:n ja kortisolin eritystä [18].

Synnyinäinen ja hankinnainen immunitetti vaikuttavat osaltaan masennuksen syntyyn. Masennuksessa voi esiintyä immuunijärjestelmän aktivaatiota tai sen alitoimintaa. Immuunijärjestelmän toimintaa luonnehtivat muun muassa järjestelmän solujen uudiskasvu ja lisääntynyt sytokiinien määrä. Alitoiminnalle ovat puolestaan tyypillisiä muun muassa luonnollisten tappajasolujen (NK) määrän vähentyminen ja lymfosyyttien heikentynyt proliferaatio niitä stimuloitaessa [19].

Neurokuvantamisessa masennuspotilaiden tutkimuslöydökset usein pysyvät viitealueilla mutta poikkeavuuksiakin esiintyy. Pelkistetysti aivot toiminnan muutoksissa on ajateltu korteksin aineenvaihdon vaimentuneen ja limbisistä järjestelmästä ainakin amygdalan ja gyrus cingulin vilkastuneen. Temporaaalisen ja frontaalisen dysfunktion sekä masennuksen välillä on nähty johdonmukaisuutta, eritoten hypofrontaalisuutta ja amygdalan lievää solukatoa. Osalla, erityisesti psykoottisesti masentuneista, on havaittu lateraalisten aivokammioiden laajentumista. Alarakenteiden tilavuuden pienenemisestä, kuten gyrus cingulin etuosan ja orbitaalisen aivokuoren alueilla, on raportoitu. Masennustilan keston ja muutosten voimistumisen välillä on korrelaatiota. Hippokampuksen tilavuusalenemaa on havaittu vaikeita ja toistuvia masennusjaksoja sairastaneilla. Pitkittynyt stressi sekä suuret kortisolipitoisuudet voivat vaurioittaa hippokampusta [18].

Depression hoito voidaan jakaa kolmeen vaiheeseen: akuuttivaiheeseen, jatkohoitoon ja ylläpitohoitoon. Ensimmäisessä vaiheessa tavoitteena on oireettomuus, seuraavassa relapsin estäminen ja kolmannessa uuden sairausepisodin puhkeamisen ehkäiseminen. Akuutihoidossa voidaan käyttää masennuslääkehoitoa ja psykoterapiaa. Näiden yhtäaikaisen käytön on katsottu olevan tehokkaampaa kuin kummankin yksinään. Toisinaan kyseeseen tulee myös psykiatrinen sähköhoito (ECT). Muita tarpeellisia psykososiaalisia tai lääkkeellisiä hoitoja sovelletaan yksilöllisesti. Lääkehoito jatkuu vähintään puoli vuotta akuuttivaiheen jälkeen. Seurantakäynneillä evaluoidaan muutosta ja saavutettua lääkevastetta esimerkiksi standardoitujen arviointiasteikkojen ja kyselylomakkeiden avulla [15].

Masennuslääkkeet useimmiten vaikuttavat aivojen monoaminergiseen hermovälitykseen. Lääkehoidon merkitys korostuu masennusasteen vaikeutuessa; vaikeassa tai psykoottisessa masennustilassa se tulee aina kyseeseen. Lievässä ja keskivaikeassa masennuksessa lääkehoidon sijasta tai rinnalla voidaan käyttää psykoterapiaa. Masennuslääkkeet voidaan jakaa trisyklisiin (TCA), selektiivisiin serotoniinin takaisinoton estäjiin (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjiin (SNRI), selektiivisiin monoamiinioksidaasin estäjiin (MAOI) sekä muihin eri mekanismeilla vaikuttaviin. Nykytiedon mukaan masennuslääkkeiden välillä on ryhmätasolla alle 10 % eroja tehossa ja siedettävyydessä [15].

1.3 EPILEPSIA JA MASENNUS

Psykiatristen ja somaattisten häiriötilojen esiintyvyys on jopa 5 -kertainen epileptikoiden keskuudessa. Häiriöt korostuvat erityisesti vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavilla. Psykiatrisista häiriötiloista yleisin on masennus [1]. Epilepsian ja masennustilojen taustalla on yhteisiä patofysiologisia sekä neurobiologisia patogeneenimekanismeja. Väestöpohjaisissa tutkimuksissa on epileptikoilla osoitettu 30-35 % elinikäinen masennustilojen prevalenssi ja vaikeahoitoisessa epilepsiassa prevalenssi on jopa yli 50 % [20,21,22]. Masennus heikentää merkittävästi epileptikoiden elämänlaatua. Tilannetta mutkistaa alidiagnosointi ja masennuksen puutteellinen hoito. Erotusdiagnostisena ongelmana ovat masennusoireiden ja epäspesifien kohtausoireiden tunnistaminen [23].

Stressipitoiset elämäntapahtumat ja synnynnäinen alttius myötävaikuttavat masennustilan kehittymistä. Epilepsia saattaa edesauttaa masennuksen puhkeamisessa kroonisen stressialtistuksen välityksellä [24]. Lisäksi epilepsiaa sairastavilla on suurentunut riski kärsiä itsetuhoisista ajatuksista ja ahdistuneisuudesta, saada psykoottisia oireita tai persoonallisuushäiriöitä. Itsemurhien yleisyys on jopa 10 kertaa suurempi yleisväestöön verrattuna. Suhteellisesti korkeimmillaan riski on pian sairastumisen jälkeen sekä lääkehoidon muutosten yhteydessä [1].

Epilepsian ja neuropsykiatristen oireiden suhde on kaksisuuntainen. Masennusoireisten riski sairastua epilepsiaan on 3-7 -kertainen. Uudet epidemiologiset tutkimukset kuluneen parin vuosikymmenen aikana ovat lisänneet tietämystämme. Sen sijaan että masennusta pidettäisiin ainoastaan yhtenä epilepsian komplikaationa, psykopatologisiksi mekanismeiksi on tarjoutunut muun muassa aktiivinen kohtaushistoria, sairauden aiheuttama stigma ja epilepsialääkkeiden psykiatriset sivuvaikutukset. [22,25]. Masennustila lisää kohtausaktiivisuutta. Masennusoireiden tunnistaminen on ensiarvoisen tärkeää ja komorbiditeetin ymmärtäminen mahdollistaa potentimman hoitolinjauksen valinnan. Masennuksen epileptistä aktiivisuutta lisäävinä mekanismeina on pidetty ainakin, serotoniinin puutosoireita, HPA-akselin hyperaktiivisuutta ja neurotransmittoreiden, glutamaatin sekä GABA:n häiriötekijöitä [26,27].

Epilepsiaan liittyviä neuropsykiatrisia hoidetaan psykyenlääkkeillä. On kuitenkin huomioitava tiettyjen tämän ryhmän lääkaineiden mahdollinen ominaisuus madaltaa kouristuskyynnystä. Yhteistyö neurologin ja psykiatrin välillä edesauttaa lääkehoidon yksilöllistä suunnittelua. Miltei kaikilla antidepressanteilla ja antipsykooteilla on yhteys hyponatremiatapauksiin, jotka osaltaan voivat provosoida kohtausten syntyä [28]. Ylipäänsä suuri osa näistä lääkkeistä voi laskea kouristuskyynnystä ja riski on annosriippuvainen. Hoito tulisi aloittaa pienimmällä mahdollisella annoksella sitä asteittain lisäten, kunnes terapeutinen annos saavutetaan [29]. Useimmat trisykliset antidepressantit ovat epileptogeenisiä. Lähtökohtaisesti niitä tulisi välttää kokonaan epilepsiapotilaiden masennustilojen hoidossa. Tähän ryhmään kuuluvia lääkaineita ovat amitriptyliini, dosulepiini, klomipramiini ja bupropioni [30-32].

Toisinpäin tarkasteltuna lukuisilla kouristuksia ehkäisevillä lääkeaineilla on yhteys uusiin depressio- ja psykoositapauksiin. Erityisesti hiljattain tehdyt lääkemutokset tulee huomioida tällaisten tapausten selvittelyissä ja hoidon suunnittelussa. Ainakin folaattitasoja alentamalla jotkin epilepsialääkkeet saattavat lisätä depressioalttiutta. Folaattiarvojen tarkastaminen laboratorionkokein kuuluu hoitokäytäntöön. Kaiken kaikkiaan farmakokineettiset interaktiot epilepsialääkkeiden ja antidepressanttien välillä ovat tavallisia [33].

2. KIRJALLISUUSHAKU

Tutkimuksen ydinasioiden kartoittamisen jälkeen systemaattinen kirjallisuushaku suoritettiin Ovid Medline Medline (1948 to November Week 2 2014) -tietokannasta. Haussa käytettiin standardoituja Medical Subject Headings -hakusanoja (MeSH) "depression", "major depressive disorder", "epilepsy", "intractable", "treatment-resistant", "pharmacoresistant", "refractory", "drug-resistant" ja "seizures". Tukena käytettiin Termix-sanastoa ja Medicin asiasanastoa. Tulokset rajoitettiin englanninkieliseen materiaaliin ja julkaisuajankohta -kriteerinä pidettiin ensisijaisesti 2000 -luvulla julkaistuja tutkimuksia. Alkuun suhteellisen fokusoimattomia tuloksia löytyi runsaasti. Suppeammilla MeSH-sanojen käytöllä sekä Focus-täsmähaulla sekä Limits-rajauksin tarjoutui hieman yli 200 tutkimusta. Mukaan tarkasteluun hyväksyttiin englanninkieliset alkuperäisartikkelit, monikeskustelutkimukset, satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset, kohortti-, poikkileikkaus- tai väestöpohjaiset tutkimukset. Lisäksi myöhemmin tarkasteluun otettiin haun ulkopuolelta muutamia artikkeleita joiden tiedot löytyivät aiempien artikkelien lähdeviitteistä.

3. TULOKSET

Tutkimus on systemaattinen katsaus masennuksesta vaikeahoitoista epilepsiaa sairastavien potilaiden keskuudessa. Alkuperäisiä ja hyvin toteutettuja joulukuuhun 2014 mennessä toteutettuja tutkimusjulkaisuja on valittu tarkempaa tarkastelua varten tähän kirjallisuuskatsaukseen.

3.1. EPILEPSIA, MASENNUS JA ESIINTYVYYS

Masennustilan prevalenssi epilepsiapotilailla on merkittävästi yleisväestöä korkeampi. Vaikeahoitoisessa epilepsiassa arviot vaihtelevat 25-55 % välillä [34,35]. Amerikkalaisessa epilepsia- ja astmapotilaita kartoittavassa tutkimuksessa Ettinger ym. (2004) saivat 36,5 % masennuspositiivisen tuloksen. Vertailukohtana oli kroonisten astmaatikkojen 27,8 % masennusprevalenssi ja yleisväestön 11,8 % [36]. Aihetta sivuavissa jatkotutkimuksissa (Gilliam ym. 2006 ja Seminario ym. 2009) erikoissairaanhoidon epilepsiapotilaiden masennusprevalenssi vaihteli 20 – 55 % välillä [37,38].

Tellez-Zenteno ym. selvittivät 2007 kanadalaisessa väestöpohjaisessa tutkimuksessaan (n = 36 984) epilepsian ja psykiatristen sairauksien komorbiditeettia. Epilepsian prevalenssi koko väestössä oli 0,6 % ja heillä diagnostisen masennustilan elinajan prevalenssiksi saatiin 17,4 %. Vertailukohtana oli yleisväestön masennustilan elinajan prevalenssi 10,7 %. Masennusoireilun esiintyvyyttä arvioitiin CIDI-mittariin (Composite International Diagnostic Interview) pohjautuvilla kysymyksillä. Siinänsä suhteellisen matalia prevalenssitasoja perusteltiin sillä, että käytetty mittari on validimpi diagnostisesti kuin yleisluontoisemmin psykiatristen tilojen selvittämisissä [39]. Mensah ym. (2006) kartoittivat tutkimuksessaan masennusta 499 perusterveydenhuollon epilepsiapotilaalta. Ahdistus- ja depressioasteikko HADS:ia (Hospital Anxiety and Depression Scale) tiedonkeruumenetelmänä käyttäen löytyi 11,2 % pisteprevalenssi [40].

Fuller-Thomson ja Brennenstuhl käyttivät lähteenä Kanadan kansallisen terveydenhuollon tilastoja vuosilta 2000-2001 (n = 130,880) selvittäessään masennuksen ja epilepsian yhteyttä. 130,880 potilaan joukosta he löysivät 781 epileptikon alaryhmän, joilla oli myöskin diagnosoitu masennustila.

Epileptikoiden keskuudessa oli selvästi enemmän masentuneisuutta ($p < 0.001$) ja sen todennäköisyys oli 43 % korkeampi. Todennäköisyyttä kasvattivat naissukupuoli, ravitsemukselliset ongelmat, kuuluminen vähemmistöväestöön ja korkeampi ikä. Kaksi jälkimmäistä olivat itsenäisiä masennuksen riskitekijöitä [41]. Wiegartz ym. tutkivat pohjois-amerikkalaisessa potilaspopulaatiossa kroonisia epileptikkoja. Jatkuvista paikallisalkuisista kohtauksista kärsivien potilaiden ($n=76$) diagnostisen masennuksen elinajan prevalenssiksi saatiin 31,6 % SCID:iin (Structured Clinical Interview for DSM Disorders) perustuen. Lisäksi 38% kohdalla ei löytynyt lainkaan merkintää adekvaatista masennuksen hoidosta sairauskertomuksesta [42].

3.2. ELÄMÄNLAATU JA TOIMINTAKYKY

Baker ym. arvioivat epilepsiapotilaita ($n=70$) psykologisten ja sosiaalisten muuttujien kautta. Arviointimittareina oli käytössä muun muassa Rosenbergin itsearviointiasteikko, BDS (Birlesonin depressioasteikko), SADS (sosiaalisen välttämisen ja ahdistuneisuuden asteikko) sekä AKE (epilepsiatietoutta kartoittava asteikko). Kohtausaktiivisuuden ja heikon epilepsiatietouden raportoitiin olevan merkittävästi yhteydessä masennusoireistoon, alentuneeseen omanarvontuntoon ja sosiaaliseen ahdistuneisuuteen [43]. Thapar ym. saivat vuonna 2009 isobritannialaisessa pitkäaikaistutkimuksessaan ($n=443$) näyttöä depression ja lisääntyneen kohtausaktiiviteetin yhteydestä epilepsiassa. Ahdistuneisuutta ja masentuneisuutta evaluoitiin HADS:in avulla. Löydösten perusteella painotettiin komorbidin masennuksen hoidon merkitystä antepileptisen lääkityksen rinnalla [44].

Senol ym. tutkivat uupumuksen, masennuksen, kliinisten, väestöllisten ja sosioekonomisten tekijöiden vaikutusta epileptikoiden elämänlaatuun ($n=103$). Arvioinnissa käytettiin QOLIE-89:ää (Quality of Life in Epilepsy Inventory), BDI:tä (Beck Depression Inventory) ja FSS:ää (Fatigue Severity Scale). Tuloksissa luotettavimmin elämänlaadun suhteen korreloivat kohtaustiheys, uupumus ja masennus, joista ensin mainittu oli merkittävin itsenäinen tekijä. Yksi tai useampi kohtaus kuukaudessa, vaikea uupumus ja masennus yhdistyivät alentuneeseen elämänlaatuun useilla osaluilla. 30 %:lla potilaista täyttyi masennuksen ja 35 %:lla uupumuksen kriteerit. Kohtausaktiivisuus, taudin kesto, uupumus, masennus ja ikä korreloivat negatiivisesti elämänlaatuun. Regressio-

analyysin jälkeen kohtausaktiivisuus, masennus ja uupumus säilyivät vahvimmin ennakoivina muuttujina [45].

2003 julkaistussa tutkimuksessaan Cramer ym. perehtyivät masennuksen vaikutukseen terveyteen liittyvään elämänlaatuun epileptikoilla (n=501). QOLIE-89 pisteet olivat merkittävästi alentuneet masentuneilla vastaajilla ($p < 0.00001$) ja tulokset pätivät kaikille kohtaustyypeille. Terveyteen liittyvä elämänlaatu oli merkittävästi heikentynyt keskivaikean tai vaikean masennuksen yhteydessä ($p < 0.0001$). Voimistunut kohtausaktiivisuus ennakoi heikentynyttä elämänlaatua [46].

Cramer ym. selvittivät masennusoireiden ja kohtausten vakavuuden välistä suhdetta epileptikoilla. CES-D (The Centers for Epidemiological Studies – Depression Scale) –asteikkoa käytettiin masennuksen kategorisointiin. Asteikossa huomioidaan masentuneen mielialan kesto, syyllisyyden ja arvottomuuden tunteet, ruokahalun muutokset ja unirytmien ongelmat. Potilaat luokiteltiin saamiensa pistemäärien mukaan kolmeen alaryhmään. Ryhmät olivat ei masentuneet (n=443, 0-14 pistettä), keskivaikeasti tai kohtalaisesti masentuneet (n=74, 15-21 pistettä) ja vaikeasti masentuneet (n=166, 22-60 pistettä). SSQ:lla (The Seizure Severity Questionnaire) arvioitiin kohtauskomponenttien vakavuus- ja haitallisuusastetta. Lisäksi SDS:ää (Sheehan Disability Scale) käytettiin mittaamaan häiriöiden aiheuttamaa koetun haitan määrää. Ryhmien välisissä vakavuus- ja haitallisuusasteissa havaittiin merkittävät eroavuudet ($p < 0.0001$). Suoraan verrannollisia masennuksen vaikeusasteeseen olivat kohtauksista palautuminen, koettu sairauden vakavuus ja kohtausten aiheuttama haitta ($p < 0.005$). Yhteenvetona masennuspotilaat mielsivät kohtausten vakavuuden ja haitta-asteen korkeammaksi. Tämä näkyi myös vaikeuksissa toipua kohtauksista, vaikka ei-masentuneiden ryhmässä olisi koetut kohtaukset olisivat muutoin olleet samankaltaisia [47].

3.3. DIAGNOOSIN HAASTEET

Friedman ym. (2009) nostivat esiin masennuksen tunnistamiseen liittyviä ongelmia (n=192). Epilepsiaklinikassa toteutetussa koeasetelmassa he ottivat käyttöön 6-kohtaisen NDDI-E -asteikon

(Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy), jonka ajateltiin mahdollistavan varsin nopean masennustilan arvioinnin epilepsiapotilailla. Tutkimuksessa havaittiin 25.5 %:lla masennustila, perustuen asteikon antamiin tuloksiin sekä niiden vahvistamiseen psykiatrisen haastattelun perusteella. NDDI-E todettiin tehokkaaksi masennustilan kartoittamisessa verrattuna tilanteeseen, jossa asteikko ei ole käytössä. Toisaalta ymmärrettiin, että NDDI-E ei sinänsä voi korvata strukturoitua haastattelua, mutta se auttaa tunnistamaan suuremmassa masennusriskissä olevia potilaita [48]. Vastaavan havainnon teki isobritannialainen tutkimusryhmä vuonna 2011 perusterveydenhuollon tasolla toteuttamassaan tutkimuksessa. He kertoivat epileptikoiden masennuslöydöksiensä lisääntymisestä, kun käyttöön otettiin NDDI-E tai kaksiosainen PHQ-2 (The Patient Health Questionnaire) [49].

Rampling ym. vertailivat 2012 eri arviointivälineitä toisiinsa 266 epilepsiapotilaan otosjoukossa. DSM-IV- ja ICD-10 -masennuskriteerien toimiessa referenssistandardina vertailuun otettiin verbaalinen itsearviointi, VAS (visuaalianalogiasteikko), HADS, BDI, NDDI-E ja uudempi visuaalinen asteikko ET (The Emotion Thermometers). Vaikka yhtään yllä mainituista testeistä ei pidetty erityisen tehokkaana uusien tapausten löytämisessä, niillä katsottiin olevan korkea negatiivinen ennustearvo ja spesifisyys. Tässä parhaiten onnistuivat HADS ja NDDI-E. Jälkimmäisen kohdalla korostettiin, että käyttökynnystä voisi madaltaa alhaisempi kysymysten määrä ja siten mahdollisuus suoriutua kyselystä nopeammin. Asteikkojen käyttöä masennustilan kehittymisen suhteen riskiryhmässä olevien potilaiden havaitsemiseksi suositeltiin. [50].

3.4. LÄÄKEHOIDOSTA

Andersohn ym. (2010) tutkivat 44,300 isobritannialaisen epilepsiapotilaan kohorttia sisäkkäisessä tapaus-verrokkitutkimuksessaan selvittäessään antiepileptisten lääkkeiden psykiatrisia sivuvaikutuksia. Lopullinen tutkimusjoukko jaettiin neljään ryhmään heillä käytössä olevan lääkkeen perusteella. Jo aikaisempien kliinisten kokeiden ja merkittävän yhdysvaltalaisen meta-analyysin tulosten perusteella levitirasetamilla, tiagabiinilla, topiramaatilla ja vigabatriinilla nähtiin olevan voimakkaampi yhteys masennusoireiden esiintyvyyteen. Edellä mainitut lääkeaineet luokiteltiin yhteiseen,

korkean riskin uuden polven epilepsialääkeryhmään. Tuloksissa suisidaalisen tai muutoin itseä vahingoittavan käyttäytymisen riski osoittautui tässä ryhmässä kolminkertaiseksi verrattuna muihin lääkeryhmiin (OR 3,08; 95 % CI 1,22–7,77). Tämän perusteella muistutettiinkin tarpeesta entistäkin aktiivisemmin huomioida epilepsialääkkeiden neuropsykiatriset haittavaikutukset [51].

Osalla epilepsialääkkeistä on indikaatio myös psykiatrisiin sairauksiin. Esimerkiksi pregabaliinilla on lukuisia käyttökohteita. Sitä käytetään muun muassa neuropaattisen kivun, postherpeettisen neuralgian, vaikeahoitoisen paikallisalkuisen epilepsian sekä ahdistuneisuushäiriön hoidossa. Epilepsian hoidon lisälääkkeenä pregabaliinilla on saatu aikaan merkittävää kohtausaktiivisuuden reduktiota ($p < 0,001$). Ahdistuneisuushäiriön hoidossa pregabaliinia käyttävillä on HAM-A –asteikolla (Hamilton Anxiety Rating Scale) mitattuna löydetty merkittävä yhteys ahdistuksen lievemiseen placeboryhmään verrattuna ($p < 0,01$) [52].

Kanner ym. vertailivat 2012 amerikkalaisessa tutkimuksessa kolmen eri sairaustyyppin vaikutusta epilepsialääkkeiden haittavaikutuksiin. Ensimmäinen ryhmä oli vaikeasti masennusoireiset, toinen lievemmin masennusoireiset ja kolmas ahdistuneisuushäiriöiset. Tutkimusjoukkona oli 193 avohoitopoliklinikan epilepsiapotilasta. Oiretunnistuksessa käytettiin strukturoitua psykiatrin haastattelua, MINI:ä sekä SCID:iä. Lääkkeiden sivuvaikutusten esiintymistä ja subjektiivista haitta-astetta mitattiin neljän viikon ajalta AEP-asteikolla (Adverse Effect Profile, 19-kohtainen haittavaikutusprofiili). Neljän kohdan oireet sopivat sellaisenaan myös masennukseen tai ahdistuneisuushäiriöön, joten lopulliset pisteytykset laskettiin erikseen sekä 15 että 19 osan kohdalta. Masennus ja ahdistuneisuushäiriö lisäsivät epilepsialääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia. Ryhmällä, jolla todettiin sekä vaikeat masennusoireet että ahdistuneisuushäiriö, saivat haittavaikutusprofiilista merkitsevästi korkeimmat pisteytykset ja heillä havaittiin eniten vakavia lääkehaittoja. Tulokset eivät muuttuneet, vaikka haittavaikutusprofiilin tarkastelusta suljettiin ulos neljä aiemmin mainittua kohtaa. Toistuvat kohtaukset viimeisimmän puolen vuoden sisällä voitiin yhdistää vakavampiin haittoihin [53].

Cotterman-Hart nosti esiin 2010 amerikkalaisessa kyselytutkimuksessaan lääkäreiden ongelmat epilepsiapotilaiden komorbidin masennuksen hoitamisessa. Kyselyt lähetettiin kaiken kaikkiaan 447 neurologille, 475 psykiatrille ja 576 yleislääkärille. Kuitenkin vain 125 (8%) vastasi, joista 46 neurologia, 42 psykiatria ja 37 yleislääkärinä. Masennuslääkitykseen koettiin liittyvän uhkaa lisääntyneestä kohtausaktiivisuudesta. Voimakkaimmin masennuslääkitykseen liittyvän kohtausaktiivisuuden lisääntymisen uhkan kokivat yleislääkärit. Masennuksen hoito aiheutti epämukavuutta ja epävarmuutta. Tulosten perusteella parhaiten tilanteen suhteen toimeen tulivat psykiatrit. Arvioidun masennuslääkkeiden indusoimien kohtausten riskin ja kyvyn hoitaa epilepsiapotilaan masennusta välillä vallitsi kääntäen verrannollinen suhde. Yli puolet perusterveydenhuollon lääkäreistä tunnisti tämän osasyiksi puutteelliseen masennuksen hoitoon [54].

3.5. ITSEMURHA-ALTTIUS

Epileptikoilla on kohonnut itsemurhariski ja itsemurha on merkittävä kuolleisuutta lisäävä tekijä. Masennus liitetään itsetuhoajatuksiin ja aktiiviset itsemurha-ajatukset ovat yleisiä epilepsiatutkimuksissa. Jo itsemurha-ajatuksiin tulee suhtautua vakavasti, ne saattavat hyvinkin olla tärkeä itsemurhaa ennakoiva varoitusmerkki [34]. Robertsonin mukaan peräti 11,5 % epileptikoiden kuolemista oli suisideja. Tämän mukaan itsemurhariski on noin 10-kertainen yleisväestöön verrattuna. Suisidiriskin ennakointi sukupuolen, iän, kohtausfaktorien, lääkehaittojen tai itsearvioidun elämänlaadun perusteella on haastavaa [55].

Hecimovic ym. julkaisivat 2012 amerikkalaisen seurantatutkimuksen depression ja kohtausfaktorien vaikutuksesta epilepsiapotilaiden suisidaalisuuteen. Kohorttina oli 193 täysi-ikäistä epilepsiapotilasta. Strukturoiduista lomakkeista käytössä olivat AEP ja QOLIE-89 elämänlaadun itsearviointissa sekä BDI masennuksen nykyoireiden kartoittamiseen. Tutkimuksessa luokiteltiin ennakkotekijöitä itsetuhoajatuksille ja pyrittiin selvittämään sekä suisidaalisuuden prevalenssi että ennustavat riskifaktorit. Itsetuhoisten ajatusten prevalenssi kuluneen kahden viikon aikana oli 11,9 %. Noin neljäsosa oli muutoin mielialaltaan normaaleja tai ainoastaan lievästi masentuneita. Suisidaalisuutta selittävää tekijää ei löydetty väestöllisistä, ammatillisista, sosiaalisista tai kohtauskellisista muuttu-

jiista. Sen sijaan erot masennuksessa, lääkehaitoissa ja elämänlaadun arvioissa olivat tilastollisesti merkittäviä. Aiempia itsemurhayrityksiä oli tässä ryhmässä enemmän. Kliinisesti merkittävän masennuksen BDI-pisteytyksen ryhmässä sai 38 %. Regressioanalyysin jälkeen masennus säilyi merkittävänä itsemurha-ajatuksia ennakoivana tekijänä [56].

Jonesin tutkimuksessa 12,2 % osallistuneista kertoi kohtausten välisistä suisidaalisista ajatuksista. Metodeina käytettiin MINI:ä osana psykiatrista haastattelua. Suisidaaliset ajatukset olivat koholla erityisesti yhdistettynä vaikeaan masennukseen ja ahdistuneisuushäiriöihin. Tutkimuksessa mahdolliset muut riskifaktorit jätettiin tarkastelun ulkopuolelle [57]. Vakioitu kuolleisuusluku on epileptikoilla koholla, useimmissa tutkimuksissa välillä 1,6 – 5,3. Korkeimmat arvot on saavutettu ensimmäisenä vuonna diagnosoinnin jälkeen (5.1, 95 % CI: 3.8-6.5). Vastaavat luvut 3 vuoden (2,5, 95 % CI: 1,5-3,9) ja 5 vuoden (1,3, 95 % CI: 0,7-2,0) kuluttua [58].

Rafnssonin ym. tutkimus käsitti 224 islantilaista epilepsiapotilasta. Siinä suurin yksittäinen kuolemaan johtanut syy oli suisidi (SMR 5,8, 95 % CI: 1,56-14,48) [59]. Myös Nilssonin ym. 9061 potilasta käsittävissä ruotsalaisessa tutkimuksessa raportoitiin vastaavan suuntaisia lukemia (SMR 3,5, 95 % CI: 2,6-4,6) [60]. Hesdorfferin ym. islantilaisessa väestöpohjaisessa epilepsiapotilaita tutkivassa tapaus-verrokkitutkimuksessa vuonna 2006 verrokkiryhmään verrattuna masennustilan yleisyys oli 1.7-kertainen (95 % CI: 1.1–2.7) ja itsemurhayrityksen 5,1-kertainen (95 % CI: 2.2–11.5). Tutkimuksessa todettiin, että itsemurhayritys, kuten masennuskin itsenäisenä tekijänä voi olla myötävaikuttamassa kohtausten syntyyn. Johtopäätöksenä esitettiin, että itsetuhoalttius voi edeltää ensimmäistä epilepsiakohtausta [61].

Christensen ym. johtivat vuonna 2007 julkaistua tanskalaista väestöpohjaista, yli 20000 henkilön tapaus-verrokkitutkimusta itsemurhan vuosien 1981-1997 välillä tehneistä. Epileptikoilla oli yli kolminkertainen itsemurhariski yleisväestöön verrattuna (RR 3,17, 95 % CI: 2,88-3,50) Vielä psykiatrisen sairauden poissulkemisen ja sosioekonomisten muuttujien huomioimisen jälkeen luvut jäivät koholle (1,99, 95 % CI: 1,71-2,32). Korkein riski oli kuitenkin epilepsian ja psykiatrisen sai-

rauden komorbiditeeteissa (RR: 13,7, 95 % CI: 11,8-16,0). Tutkimuksessa päätettiin itsetuhoisten ajatusten yhdistyvän voimakkaasti masennukseen, enemmän kuin kohtausfaktoreihin (epilepsiatyyppi, kohtausfokuksen lokalisaatio, kohtausfrekvenssi, epilepsian kesto), ikään, sukupuoleen, lääkehaittoihin tai heikentyneeseen elämänlaatuun. 38,4 %:lla potilaista oli hiljattain ollut kliinisesti merkittäviä masennusoireita ja itsetuhoajatukset olivatkin tavallisempia heidän keskuudessa [62].

4. POHDINTA

Epilepsia on varsin yleinen krooninen sairaus. Myös masennus on merkittävä kansanterveydellinen ongelma. Epilepsiaan yleisesti liittyy neuropsykiatrisia liitännäisoireita, näistä yleisimpänä masennus. Masennus aiheuttaa epilepsiapotilaille huomattavaa elämänlaadun alenemaa ja sen alidiagnosointi on merkittävä ongelma. Varhaisen vaiheen tunnistus, adekvaatin hoidon aloittaminen ja säännöllinen hoidon seuranta nousee kirjallisuudessa kehitystarpeina toistuvasti esiin. Uusien tutkimusten myötä saadaan tietoa masennuksen ja epilepsian taustamekanismeista ja uusilla hypoteeseilla haastetaan vanhoja.

Epilepsian ja masennuksen tutkimiseen on tarjolla lukuisia näkökulmia, mikä käy ilmi myös artikkelihaun hakutulosten tarkastelussa. Voidaan esimerkiksi pohtia, millaisin mekanismein masennus syntyy epilepsiaa sairastamattomilla, ennen epilepsian puhkeamista tai jo todetun epilepsian saaneella. Epilepsian ja depression luokittelutavat, diagnostiset menetelmät ja kriteerit ovat heterogeenisiä. Tähän vaikuttavat merkittävästi kansalliset eroavaisuudet ja käytössä olevat standardit. Epilepsiaan sairausspesifisti liittyy interiktaalinen dysforinen oireyhtymä eli IDD. Siinä esiintyy epilepsiakohtausten välisenä aikana depressio-oireita, jotka kuitenkin ovat lievempiä kuin vakavassa masennustilassa. Toisinaan puhutaan myös atyyppisestä masennuksesta. DSM-V:n ja ICD-10:n luokittelusta löytyy eroavaisuuksia ja nämä luokittelu- ja terminologiset erot jonkin verran vaikeuttavat tulosten ymmärtämistä.

Tulosten yleistettävyyttä yksittäisten tutkimusten kohdalla voidaan arvioida kriittisesti. Poikkileikkaustutkimusten voimaa heikentäne se, että tutkimusasetelmasta johtuen on mahdoton sanoa, onko masennustaipumusta ollut ennen epilepsiaa vai onko manifestoituminen tapahtunut vasta sairauden puhkeamisen jälkeen. Pitkittäistutkimus antaa enemmän tietoa kausaalisuudesta ja korrelaation suhteen. Lukuisissa tutkimuksissa tutkimuspotilaat on kerätty yliopistollisten sairaaloiden klinikoilta. On mahdollista, että heillä sairaus on keskimääräistä huonommin hallinnassa tai sairaus itsessään on vaikeampi.

Erilaisia välineitä psykiatristen liitännäisoireiden arviointiin on lukuisia. Tutkimusten tulosten rohkaisemina niiden kohdennettua käyttöä suositellaan. Positiivisen testituloksen jälkeen psykiatrin evaluaatio on usein tarpeen tarkemman diagnoosin varmistamiseksi. Säännöllinen seuranta ja hoitokontaktin jatkuminen tulee harkittavaksi haastavammissa tapauksissa. Tällöin arviointilomakkeita voidaan toistetusti käyttää mielialan muutosten monitoroimiseksi. Samalla on kuitenkin syytä muistaa, että esimerkiksi BDI:n pisteet normaalilla tasolla eivät poissulje itsetuhoisuutta, eikä se täten ole riittävä löytämään jokaista potentiaalisesti itsetuhoa hautovaa.

5. JOHTOPÄÄTÖKSET

Katsauksen tulosten perusteella käy ilmeiseksi, että psykiatristen oireiden tunnistaminen epilepsiapotilailla on ensiarvoisen tärkeää. Liitännäissairaudet tulisi entistä paremmin kyetä ottamaan huomioon kliinisessä hoitotyössä. Tämä koskee hoidon kaikkia tasoja, perusterveydenhuollosta erikoissairaanhoidon. Epilepsiapotilas tulee säännöllisesti arvioida mahdollisen masennuksen varalta. Lääkäreiden keskuudessa on tarvetta lisäperehdytykselle masennuksen tunnistamista ja anti-depressanttien kohdennettua käyttöä varten. Hyvä potilas-lääkärisuhde on hoidossa avainasemassa.

Epilepsiapotilaiden psykiatrinen sairastavuus lisää terveystalouden käyttöä. Masennuksen diagnosoimisessa ja hoitamisessa on edelleen kehitettävää. Tämä saattaa muodostaa käytännön potilastyössä konkreettisen esteen tehokkaalle psykiatristen komorbiditeettien hoitamiselle. Parannettavaa on prosessin lukuisissa eri vaiheissa. Lääkärityön kannalta usein ongelmana lienee ajan ja harjoituksen puute. Toisaalta myös potilaat saattavat olla haluttomia tuomaan masennusoireitaan esille vastaanotolla.

LÄHTEET

1. Kälviäinen R, Pesonen T, Äikiä M. Epilepsia. Kirjassa: Juva K, Hublin C, Kalska H, Korkeila J, Sainio M, Tani P, Vataja R, toim. Kliininen neuropsykiatria. 1. painos. Keuruu: Kustannus Oy Duodecim;2011:160-65.
2. Trimble MR, Reynolds EH. Anticonvulsant drugs and mental symptoms: a review. *Psychol Med* 1976;6(2):169-78.
3. Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *J Affect Disord* 1985;9(2):127-36.
4. Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5:826-40.
5. Epilepsiat (aikuiset). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. [www-dokumentti] 03.02.2014. [haettu 15.8.2014] www.kaypahoito.fi.
6. Kälviäinen R, Keränen T. Epilepsia. Kirjassa: Soinila S, Kaste M, Somer H, toim. Neurologia. 2. uudistettu painos. Jyväskylä: Kustannus Oy Duodecim;2006:332-55.
7. Eriksson K, Peltola J, Kälviäinen R. Kohtausten hoidosta epilepsian hoitoon – tunnista epilepsiaoireyhtymä. *Duodecim* 2005;121(5):505-12.
8. Pesonen U. Epilepsialääkkeet. Kirjassa: Koulu M, Mervaala E, Tuomisto J, toim. Farmakologia ja toksikologia. 8. uudistettu painos. Kuopio: Kustannusosakeyhtiö Medicina;2012:469-90.
9. Sipilä R, Kälviäinen R. Vaikea epilepsia ja toimintakyky. [www-dokumentti], haettu 25.8.2014, [<http://www.epilepsia.fi/files/242/Toimintakyky.pdf>].
10. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51:1069-77.
11. Benbadis SR, Allen Hauser W. An estimate of the prevalence of psychogenic nonepileptic seizures. *Seizure* 2000;9:280-1.
12. Blomstedt G, Immonen A, Heikkinen E, Pohjola J, Jääskeläinen JE. Funktionaalinen neurokirurgia. Kirjassa: Roberts PJ, Alhava E, Höckerstedt K, Leppäniemi A, toim. Kirurgia. 2. uudistettu painos. Porvoo: Kustannus Oy Duodecim;2010:1194-97.
13. Markkula N, Suvisaari J, Saarni SI, Pirkola S, Saarni S, Ahola K, Mattila AK, Viertiö S, Strehle J, Koskinen S, Härkänen T. Prevalence and correlates of major depressive disorder and dysthymia in an eleven-year follow-up – Results from the Finnish Health 2011 Survey. *J Affect Disord* 2015;173:73-80.
14. Pirkola SP, Isometsä E, Suvisaari J, Aro H, Joukamaa M, Poikolainen K, Koskinen S, Aromaa A, Lönnqvist JK. DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population - results from the health 2000 Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2005;40(1):1-10.
15. Depressio. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriayhdistys ry:n asettama työryhmä. [www-dokumentti] 29.09.2014 [haettu 1.10.2014] www.kaypahoito.fi.
16. Isometsä E. Masennushäiriöt. Kirjassa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T, toim. Psykiatria. 9. uudistettu painos. Keuruu: Kustannus Oy Duodecim;2011:154-93.

17. Viinamäki H, Hintikka J, Lehto S, Palvimo JJ, Koivumaa-Honkanen H, Niskanen L. Depressio - patogeneesistä hoitoon. *Suomen Lääkärilehti* 2009;64(43):3655-60.
18. Melartin T, Isometsä E. Miksi ihminen masentuu? *Duodecim* 2009;125(16):1771-9.
19. Viinamäki H, Lehto SM, Palvimo JJ, Harvima I, Valkonen-Korhonen M, Koivumaa-Honkanen H, Hintikka J, Honkalampi K, Niskanen L. Glukokortikoidien yhteys masennuksen syntyyn ja oirekuvaan. *Duodecim* 2012;128(10):1022-9.
20. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Hauser WA, Olafsson E, Kjartansson O. Co-occurrence of major depression or suicide attempt with migraine with aura and risk for unprovoked seizure. *Epilepsy Res* 2007;75:220-3.
21. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48:2336-44.
22. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2005;59:35-41.
23. Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(4):26-30.
24. Hoppe C, Elger CE. Depression in epilepsy: a critical review from a clinical perspective. *Nat Rev Neurol* 2011;7:462-72.
25. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000;47:246-9.
26. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;75(2-3):192-6.
27. Kanner AM. Depression and epilepsy: a bidirectional relation? *Epilepsia* 2011;52:21-7.
28. Maramattom BV. Duloxetine-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and seizures. *Neurology* 2006;66:773-774.
29. Curran S et al. Selecting an antidepressant for use in a patient with epilepsy. Safety considerations. *Drug Saf* 1998;18:125-133.
30. Alper K et al. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62:345-354.
31. Buckley NA et al. Greater toxicity in overdose of dothiepin than of other tricyclic antidepressants. *Lancet* 1994; 343:159-162.
32. Stimmel GL et al. Psychotropic drug-induced reductions in seizure threshold: incidence and consequences. *CNS Drugs* 1996;5:3750.
33. Harden CL et al. Mood disorders in patients with epilepsy: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2002;16:291-302.
34. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:388-98.
35. Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:26-30.

36. Ettinger A, Reed M, Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology* 2004;63:1008-14.
37. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006;5:399-405.
38. Seminario NA, Farias ST, Jorgensen J, Bourgeois JA, Sayal M. Determination of prevalence of depression in an epilepsy clinic using a brief DSM-IV-based self-report questionnaire. *Epilepsy Behav* 2009;15:362-6.
39. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48(12):2336-44.
40. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr M. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*;2006;8:213-19.
41. Fuller-Thomson E, Brennenstuhl S. The association between depression and epilepsy in a nationally representative sample. *Epilepsia* 2009;50(5):1051-58.
42. Wiegartz P, Seidenberg M, Woodard A, Gidal B, Hermann B. Co-morbid psychiatric disorder in chronic epilepsy: Recognition and etiology of depression. *Neurology* 1999;53(5):3-8.
43. Baker GA, Spector S, McGarth Y, Soteriou H. Impact of epilepsy in adolescence: a UK controlled study. *Epilepsy Behav* 2005;6:556-62.
44. Thapar A, Kerr M, Harold G. Stress, anxiety, depression, and epilepsy: Investigating the relationship between psychological factors and seizures. *Epilepsy Behav* 2009;14:134-40.
45. Senol V, Soyuer F, Arman F, Öztürk A. Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic, and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:96-104.
46. Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K. The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:515-21.
47. Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K. The influence of comorbid depression on seizure severity. *Epilepsia* 2003;44(12):1578-84.
48. Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure* 2009;18:429-33.
49. Margrove K, Mensah S, Thapar A, Kerr M. Depression screening for patients with epilepsy in a primary care setting using the Patient Health Questionnaire-2 and the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011;21:387-90.
50. Rampling J, Mitchell AJ, Von Oerten T, Docker J, Jackson J, Cock H, Agrawal N. Screening for depression in epilepsy clinics. A comparison of conventional and visual-analog methods. *Epilepsia* 2012;53(10):1713-21.
51. Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010;75:335-40.
52. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures and anxiety disorders. *Clin Ther* 2007;29:26-48.
53. Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: Do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia* 2012;53(6):1104-8.

54. Cotterman-Hart S. Depression in epilepsy: why aren't we treating? *Epilepsy Behav* 2010;19(3):419-21.
55. Robertson MM. Mood disorders associated with epilepsy. In: Mc Connel HW, Snyder PJ, editors. *Psychiatric comorbidity in epilepsy*. Washington: American Psychiatric Press;1998:133.
56. Hecimovic H, Santos JM, Carter J, Attarian HP, Fessler AJ, Vahle V, Gilliam F. Depression but not seizure factors or quality of life predicts suicidality in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012;24(4):426-9.
57. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4(3):31-8.
58. Jallon P. Mortality in patients with epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:141-6.
59. Rafnsson V, Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures. A population-based incidence cohort study. *Neuroepidemiology* 2001;20:232-6.
60. Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, Diwan V, Persson PG. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia* 1997;38:1062-8.
61. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006;59:35-41.
62. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007;6:693-8.