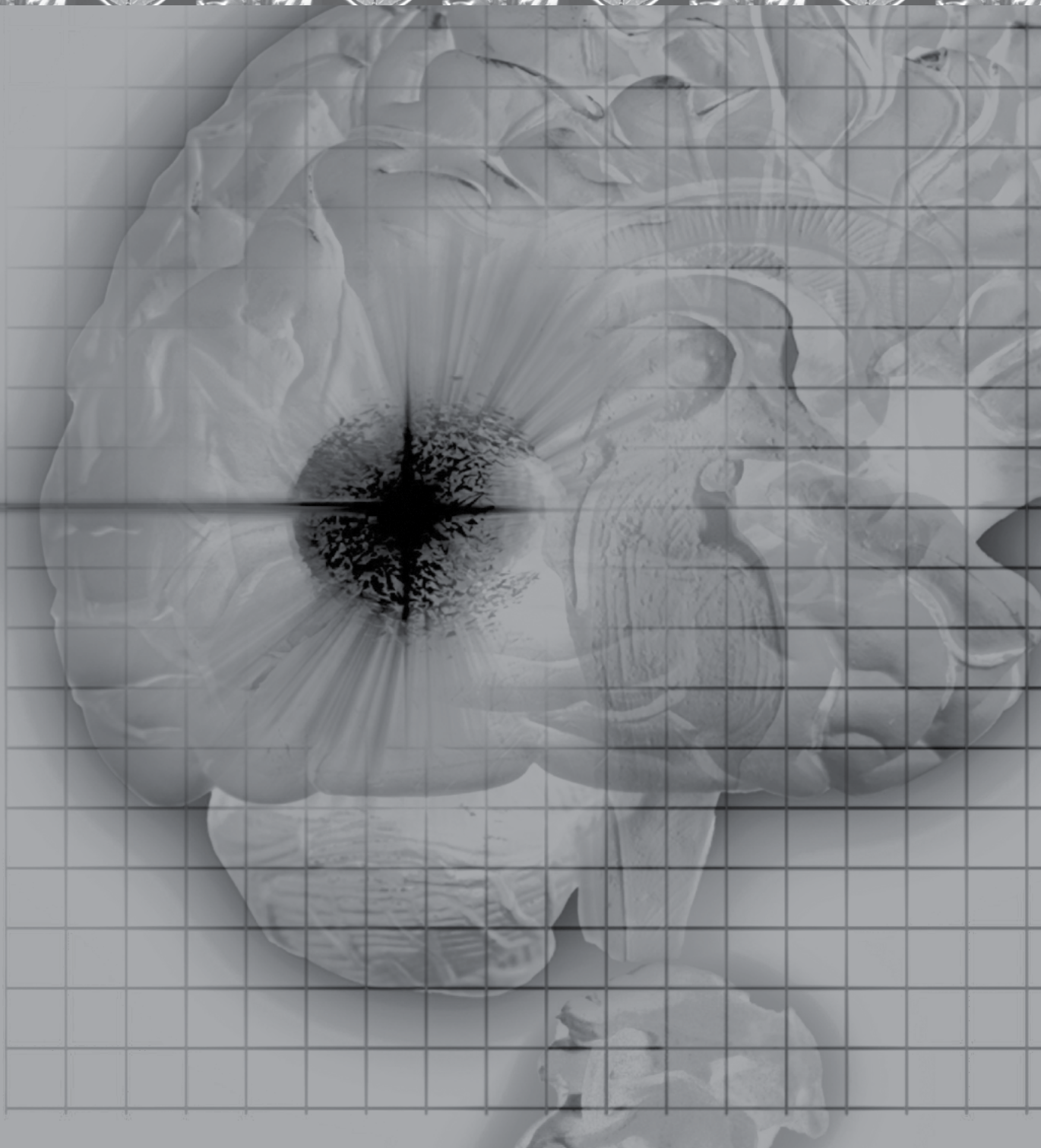
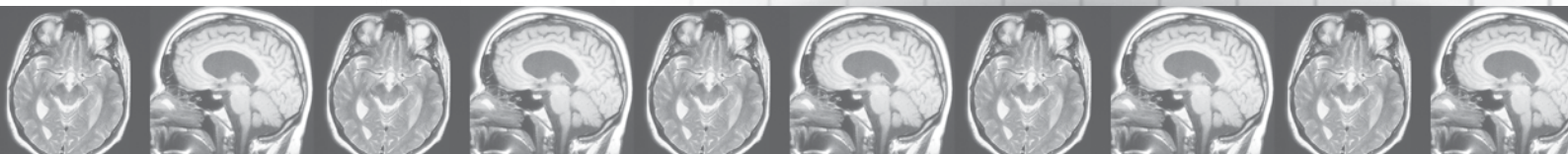


2015-2016

Epilepsie en psychose.

M. Desseilles, A. Masson, A. De Nayer, M.-A. Domken, B. Delatte,
B. Gillain, O. Pirson, E. Stillemans, V. Dubois, L. Mallet, J. Detraux



Inhoudstafel

1.	Inleiding	4
2.	Het verband tussen schizofrenie en epilepsie: een historisch perspectief	4
3.	Epidemiologie	5
4.	Etiologische perspectieven	6
4.1.	Vergrote ventrikels	6
4.2.	Gemeenschappelijke genetische kwetsbaarheid	6
4.3.	Wijziging van de permeabiliteit van de bloedhersenbarrière	6
4.4.	Hersentrauma	6
4.5.	Abnormale neurogenese ter hoogte van de gyrus dentatus	7
4.6.	Geforceerde normalisatie	7
5.	Diagnostiek	7
5.1.	Differentiële diagnose van epileptische aanvallen bij schizofreniepatiënten	7
5.2.	Differentiële diagnose van met epilepsie geassocieerde psychosen	8
5.2.1.	Ictale psychose	8
5.2.2.	Interictale psychose	9
5.2.3.	Postictale psychose	10
5.2.4.	<i>De novo</i> neurochirurgische postoperatieve psychose	10
6.	Therapeutische perspectieven	10
6.1.	Anti-epileptica als adjuvante behandeling naast antipsychotica	10
6.2.	Antipsychotica en epileptogene drempel	12
6.3.	ECT bij schizofrenie en schizoaffectieve stoornis	12
6.3.1.	Curatieve ECT	14
6.3.2.	Consolidatie-ECT (ECT-C) en onderhouds-ECT (ECT-M) bij schizofrenie	14
6.3.3.	Antipsychotische werkingsmechanismen van ECT	15
7.	Conclusie	15

1. Inleiding

Epilepsie is één van de meest voorkomende neurologische aandoeningen: wereldwijd lijden ongeveer 50 miljoen mensen aan deze aandoening (1). Ze wordt conceptueel gedefinieerd als “een chronische aandoening van de hersenen die wordt gekenmerkt door een voorbeschiktheid voor het genereren van epileptische aanvallen” (2-4). Het is belangrijk om een onderscheid te maken tussen een epileptische aanval, en epilepsie als zodanig, die wordt gedefinieerd door de herhaling van de aanvallen. Een epileptische aanval is de klinische manifestatie van een hypersynchrone paroxismale hyperactiviteit van een min of meer uitgebreide groep neuronen en de eventuele verspreiding ervan naar de hersenschors. Een aanval kan veralgemeend of focaal zijn. Hij kan gepaard gaan met motorische, zintuiglijke, vegetatieve en psychische tekens (5).

De associatie van epilepsie met psychische stoornissen is al bekend sinds de oudheid, waar ze beschreven werd in Babylonische teksten (6, 7). De wetenschappelijke literatuurgegevens suggereren dat epilepsiepatiënten een 2 tot 12 keer hoger risico lopen op het ontwikkelen van een psychose dan de algemene bevolking. Dit risico blijkt nog groter te zijn in het geval van temporaalkwabepilepsie (8-16). Omgekeerd ligt de frequentie van epilepsie ook hoger bij psychotische patiënten dan bij de bevolking in het algemeen (17, 18). Deze associatie kan wijzen op een gemeenschappelijke neuronale disfunctie. Heel wat onderzoekers hebben trouwens al geprobeerd gemeenschappelijke factoren of parameters aan het licht te brengen. Bovendien kan het verband tussen de twee aandoeningen een diagnostisch (in beide gevallen worden gemeenschappelijke tekens gevonden) en therapeutisch (farmacokinetische interacties tussen anti-epileptica en antipsychotica) probleem stellen.

Wij voerden dan ook een literatuuronderzoek uit om de verbanden te onderzoeken tussen deze twee soorten aandoeningen, en om de feitelijke basis voor het gebruik van elektroconvulsietherapie (ECT) bij patiënten met schizofrenie te achterhalen.

De associatie van epilepsie en psychotische stoornissen suggereert het bestaan van eventuele gemeenschappelijke factoren, of zelfs een oorzakelijk verband tussen de twee.

2. Het verband tussen schizofrenie en epilepsie: een historisch perspectief

Al in de oudheid werd een verband waargenomen tussen psychische stoornissen en epilepsie. De oudste gedetailleerde beschrijving van epilepsie met een schizofreen karakter, vinden we terug op een Babylonisch tablet, dat zich bevindt in het British Museum (BM47753). Het vormt één van de hoofdstukken van een Babylonisch medisch traktaat (*'Sa-gig'* of *'Sakikku'*), dat bestaat uit 40 tabletten en teruggaat tot minstens 2.000 jaar voor Christus (6, 7, 19-21). Dit tablet geeft een gedetailleerde beschrijving van heel wat van de verschillende soorten epileptische aanvallen (miqtu) die we vandaag kennen. In deze tekst worden ook 'schizofrenieachtige psychosen bij epilepsie' (*'schizophrenia-like psychoses of epilepsy'*, SLPE) beschreven, met hallucinaties en achtervolgingswanen, evenals postictale verschijnselen (6, 7, 22). De nadruk ligt op de bovennatuurlijke aard van epilepsie: elke type aanval wordt geassocieerd met de naam van een geest of een god, meestal eentje met slechte bedoelingen (7). De behandeling werd dan ook vaak uitgevoerd door een 'priester-exorcist' of *'ashipu'* (6, 23).

Net als de Babyloniërs geloofden de Grieken dat geesten/demonen aan de oorsprong lagen van epileptische aanvallen, die ze beschouwden als een bovennatuurlijk verschijnsel (21, 24). De term 'epilepsie' is trouwens afgeleid van een Grieks woord (*epilambanein*), dat 'bezit nemen van' of 'bemachtigen' betekent. In vergelijkbare bewoordingen, maar dan eerder op psychisch dan fysiek niveau, wordt ook de psychose soms beschreven. Hippocrates, een Griekse arts die traditioneel wordt beschouwd als de 'vader van de geneeskunde', dacht echter dat epilepsie en psychose (zoals elke ziekte) niets te maken hadden met goden of duivels, maar het gevolg waren van een hersenaandoening – een voor die tijd revolutionaire visie. Hij adviseerde dan ook lichamelijke behandelingen (21, 23).

Het standpunt van Hippocrates – namelijk dat epilepsie en psychose stoornissen in de hersenen waren – vond pas ingang vanaf de XIV^e eeuw. De geneeskunde van de renaissance (XIV^e -XVII^e eeuw) nam geleidelijk aan afstand van de ideeën uit de middeleeuwen, die sterk waren beïnvloed door religieuze overtuigingen en bijgeloof, en boekte enorme vooruitgang richting een 'wetenschappelijke' geneeskunde. De artsen van de eeuw van de verlichting (XVIII^e eeuw) hadden een enorme

honger naar een rationele verklaring voor het mechanisme van epilepsie, wat aansloot bij de anatomische en fysiologische ontdekkingen van die tijd. De komst van bromide, historisch het eerste geneesmiddel tegen epilepsie, in de tweede helft van de XIX^e eeuw, vertegenwoordigde een aanzienlijke vooruitgang. Tegelijkertijd werd epilepsie, dankzij het werk van John Hughlings Jackson, eindelijk beschouwd als een neurologische ziekte (23, 25-29).

Vanaf de Babylonische geneeskunde tot de renaissance werden epilepsie en psychose beschouwd als een vorm van bezetenheid door demonen en was de behandeling ervan bijgevolg gebaseerd op een magisch-religieus model.

Begin jaren 1930 suggereerde de psychiatrie een antagonisme tussen schizofrenie en epilepsie (30-32). Deze gedachtegang was gebaseerd op bepaalde evoluties en verschillende klinische en neuropathologische observaties. In de eerste plaats had het succes van malariatherapie in de behandeling van neurosyfilis – waarbij een geïnduceerde ziekte het mogelijk maakte een andere te doen afnemen – het model van biologisch antagonisme als therapeutische strategie in de geneeskunde aangemoedigd (31-32). In het verlengde van deze benadering zetten drie klinische waarnemingen (30-32) artsen in die tijd ertoe aan om epilepsie en schizofrenie te beschouwen als antagonistische stoornissen, wat volledig ingaat tegen de overtuigingen van vandaag:

1. de gedeeltelijke of volledige verdwijning van heel wat symptomen bij patiënten met schizofrenie wanneer ze een epileptische stoornis ontwikkelden of een spontane epileptische aanval vertoonden (bijvoorbeeld na een schedeltrauma of meningitis);
2. artsen stelden ook een lage incidentie van psychose vast bij epilepsiepatiënten en vonden ook maar zeer weinig patiënten die tegelijk aan schizofrenie en epilepsie leden;
3. tot slot werd door onderzoekers in de neuropathologie, die de gliacellen onderzochten tijdens autopsies van patiënten met verschillende aandoeningen, vastgesteld dat deze verhoogd waren bij epilepsiepatiënten maar verlaagd bij patiënten met schizofrenie (31, 33).

In die tijd dacht men dus dat grand mal-aanvallen therapeutisch nuttig konden zijn en zocht men bijgevolg naar een chemische manier om een epileptische aanval uit te lokken (30-32, 34-36).

De hypothese van een antagonisme tussen epilepsie en schizofrenie zette de Hongaarse psychiater Meduna er in 1934 toe aan om epileptische aanvallen uit te lokken bij patiënten met schizofrenie door toediening van injecties met kamferolie en vervolgens metrazol (Cardiazol) (30, 33, 35, 37-39). Hij dacht dat de inductie van aanvallen hypertrofie van de zenuwvezels in de hand kon werken, met heilzame gevolgen voor de schizofrenie. Echter, alvorens het bewustzijn te verliezen, had de patiënt een zodanige angstervaring (31), dat het gebruik van de techniek beperkt bleef en artsen op zoek gingen naar andere manieren om hetzelfde resultaat te bereiken. Cerletti en Bini stelden in 1938 een nieuwe techniek voor, waarmee de naalden van kamferolie en metrazol werden vermeden. Ze gebruikten een behandelingsmethode met elektriciteit: de ECT, vroeger seismotherapie of elektroshocktherapie genoemd (31, 32, 35, 36, 40). Het principe van ECT berust dus op een verondersteld klinisch antagonisme tussen epilepsie en schizofrenie.

De komst van elektroconvulsiotherapie (ECT) gaat terug op de foutieve overtuiging dat epilepsie en schizofrenie omgekeerd aan elkaar gelinkt waren.

Vanaf die datum en tot in de jaren vijftig van de vorige eeuw was ECT aanzienlijk populair in de behandeling van schizofrenie. Drie elementen verklaren de geleidelijke terugval van ECT in de behandeling van schizofrenie in de jaren zestig en zeventig (35, 36, 40-42):

- de introductie van antipsychotica (met chloorpromazine) vanaf 1952 (43),
- het feit dat ECT een superieure doeltreffendheid heeft bij stemmingsstoornissen, en
- de toenemende oppositie tegen ECT (44).

In de jaren tachtig ontstond er opnieuw interesse voor ECT, toen werd vastgesteld dat ondanks de farmacologische vooruitgang, nog steeds ongeveer 20 tot 40% van de schizofreniepatiënten leed aan een resistente vorm van de aandoening

(36, 42). Naast de waarneming van farmacoresistente vormen van schizofrenie hebben meerdere goed uitgevoerde studies in de jaren zeventig, waarin de doeltreffendheid van ECT bij depressie werd aangetoond, alsook het ontstaan van enige ongerustheid na de bekendmaking van ernstige bijwerkingen van de conventionele neuroleptica bijgedragen tot deze hernieuwde interesse (36). Zoals we verder zullen zien is ECT een goede therapeutische keuze, niet enkel voor schizofreniepatiënten die slechts gedeeltelijk vooruitgang boeken onder antipsychotica, maar ook voor patiënten met katatone symptomen of patiënten die een snelle verbetering van symptomatische exacerbaties van schizofrenie (40, 41) nodig hebben.

3. Epidemiologie

Alvorens de epidemiologische gegevens over het verband tussen epilepsie en psychose te overlopen, lijkt het ons belangrijk te vermelden dat er associaties bestaan tussen epilepsie en psychiatrische stoornissen in het algemeen, en dat het verband met psychose dus slechts een specifiek voorbeeld is van een algemener verband (45).

Volgens populatiegebaseerde studies varieert de prevalentie van psychose van 2 tot 7% bij epilepsiepatiënten. Ze loopt op tot 10 à 19% bij patiënten met temporaalkwabepilepsie (10, 17, 46-50). In een in 2014 gepubliceerd meta-analytisch en systematisch literatuuronderzoek (10) werd de prevalentie van psychose bij epilepsiepatiënten geschat op 5,6% (de percentages varieerden van 0,02 tot 27%) en op 7% bij patiënten met temporaalkwabepilepsie.

Chang et al. (9) onderzochten in een retrospectieve cohortstudie de gegevens van de nationale databank van de ziekteverzekering van Taiwan. Ze identificeerden 5.195 patiënten met schizofrenie en 11.527 patiënten met epilepsie, die werden gediagnosticeerd tussen 1999 en 2008. Deze patiëntengroepen werden vergeleken met een groep van gezonde personen van hetzelfde geslacht en dezelfde leeftijd (respectievelijk 20.776 en 46.032). Ze ontdekten dat de epilepsiepatiënten ongeveer 8 keer

[gecorrigeerd risico: 7,65, confidentie-interval (CI) van 95%: 6,04-9,69] vatbaarder waren voor het ontwikkelen van schizofrenie. Omgekeerd ontdekten ze dat patiënten met schizofrenie ongeveer 6 keer [gecorrigeerd risico: 5,88; CI 95%: 4,71-7,36] vatbaarder waren voor het ontwikkelen van epilepsie.

In een cohortstudie, gebaseerd op Deense nationale gegevens van meer dan 2,27 miljoen personen geboren tussen 1950 en 1987, onderzochten Qin et al. (51-53) of er een verhoogd risico op de ontwikkeling van psychose aanwezig was bij epilepsiepatiënten en of de aanvangsleeftijd, het type epilepsie en familiale antecedenten van epilepsie of psychose een invloed hadden. De epilepsie werd bij elke opname ingedeeld in een van de volgende 4 categorieën: epilepsie met complexe partiële aanvallen, epilepsie met andere soorten partiële aanvallen, veralgemeende epilepsie en andere vormen van epilepsie (niet-gespecificeerde vormen van epilepsie). In deze cohort van 2,27 miljoen personen had 1,5% epilepsie, met een mediane aanvangsleeftijd van 14,7 jaar bij de eerste opname. Van die personen werden er 276 (0,8%) later opgenomen voor schizofrenie en 519 (1,5%) voor een psychose ('schizophrenia-like psychosis'). De mediane tijd die verstreek tussen de eerste opname voor epilepsie en de eerste opname voor psychose bedroeg 8 jaar. Ten opzichte van de algemene bevolking ontdekten de onderzoekers dat epilepsiepatiënten ongeveer 2,5 keer (relatief risico, RR = 2,48; CI 95%: 2,2-2,8) meer risico liepen op het ontwikkelen van schizofrenie en dat ze ongeveer 3 keer (RR = 2,93; CI 95%: 2,69-3,20) meer risico liepen op het ontwikkelen van een psychose. Wat het risico op de ontwikkeling van schizofrenie in de algemene bevolking betreft, ongeacht of de patiënt epileptisch was of niet, stelden de onderzoekers een hoger risico vast wanneer een familiaal antecedent van epilepsie (RR = 1,11; CI 95%: 1,01-1,22) of van schizofrenie (RR = 7,57; CI 95%: 6,98-8,20) werd vastgesteld (zie **Tabel 1**). Er was echter geen verschil naargelang het geslacht en het type epilepsie volgens hun 4 gedefinieerde categorieën.

Tabel 1: Gecorrigeerd relatief risico (confidentie-interval van 95%) op de ontwikkeling van schizofrenie of een psychose volgens persoonlijke en familiale antecedenten (51).

Qin et al. (2005)	Schizofrenie	Psychose ('schizophrenia-like psychosis')
Persoonlijk antecedent van epilepsie	2,48 (2,20-2,80)*	2,93 (2,69-3,20)*
Familiaal antecedent van schizofrenie	7,57 (6,98-8,20)*	6,24 (5,83-6,69)*
Familiaal antecedent van epilepsie	1,11 (1,01-1,22) ^o	1,20 (1,11-1,29)*

*p < 0,01, ^o p < 0,05

Op basis van de beschikbare gegevens van twee Finse nationale registers, waarin 9.653 gezinnen en 23.404 kinderen waren opgenomen, stelden Clarke et al. (13) vast dat personen met een familiale voorgeschiedenis van epilepsie 2 keer (*hazard ratio*, HR = 1,9; CI 95%: 1-3,7) meer risico liepen op het ontwikkelen van een schizofrene psychose, vergeleken met personen zonder familiale antecedenten van epilepsie. Personen met een familiale voorgeschiedenis van psychose liepen 2,7 keer (HR = 2,7; CI 95%: 1,2-6) meer risico op het ontwikkelen van een veralgemeende epileptische aanval dan personen zonder familiale antecedenten van psychose.

Een recente meta-analytische en systematische review (10) tenslotte wees uit dat psychose en/of schizofrenie 7,8 keer frequenter is/zijn bij patiënten met epilepsie dan in de algemene bevolking.

Epidemiologische studies hebben een bidirectioneel verband tussen schizofrenie en epilepsie bevestigd. Dit verband kan worden toegeschreven aan een gemeenschappelijke kwetsbaarheid (genetische gevoeligheid, vergelijkbare neurobiologische en omgevingsfactoren) (9, 51, 54).

4. Etiologische perspectieven

Schizofrenie is een complexe aandoening waarin talrijke etiologische factoren een rol spelen: genetische, neuro-anatomische, biologische en omgevingsafwijkingen. Sommige van die afwijkingen zijn ook aangetoond bij epilepsiepatiënten (9).

We merken op dat in meerdere studies een verband werd aangetoond tussen psychiatrische ziekten en epileptische aanvallen bij personen met een mentale achterstand: de frequentie van deze aandoeningen heeft de neiging toe te nemen in functie van de ernst van de mentale achterstand (55-57). Het intelligentiequotiënt moet dus worden gecontroleerd om mentale achterstand uit te sluiten in de diagnose van epilepsie-psychose.

4.1. Vergrote ventrikels

Bij veel schizofreniepatiënten zijn op anatomisch niveau een kleiner volume van de grijze stof en een vergroting van de ventrikels in de gebieden van de temporaalkwab vastgesteld, in het bijzonder in de hippocampus, de amygdala en de bovenste temporale winding (*gyrus temporalis superior*) als gevolg van een neurologisch ontwikkelingsprobleem

(54, 58, 59). Vergrote hersenventrikels bij epilepsiepatiënten worden al beschreven sinds 1917 (60). Sundram et al. (61) toonden een afname van het grijze- en witte stofvolume in de temporaalkwab aan bij patiënten met temporaalkwabepilepsie met psychotische symptomen (10). De aanwezigheid van deze afwijkingen bij beide aandoeningen kan wijzen op een gemeenschappelijk mechanisme (10, 54).

4.2. Gemeenschappelijke genetische kwetsbaarheid

Bepaalde genetische studies suggereren dat epilepsiepsychosen en schizofrenie elkaar symptomatisch overlappen omdat ze gemeenschappelijke genetische risicofactoren delen (9). Genetische studies hebben bijvoorbeeld duidelijk een zekere mate van overlapping aangetoond tussen de loci van de genetische factoren geassocieerd met het psychotische spectrum en die geassocieerd met leden van de proteïnefamilie (*leucine-rich glioma-inactivated 1*, LGI1 tot *leucine-rich glioma-inactivated 4*, LGI4), die een rol spelen bij epilepsie. Deze proteïnefamilie speelt een belangrijke rol in de regeling van de glutamaterge synaptische transmissie en in de ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel (9). In dit kader is het interessant te vermelden dat 'autosomaal-dominante partiële epilepsie met auditieve symptomen' een genetische vorm van temporaalkwabepilepsie is, die gerelateerd is aan mutaties in het LGI1-gen, dat zich bevindt op chromosoom 10q24 (62). De frequentste symptomen zijn epileptische aanvallen en elementaire (van het type oorsuizingen) of complexe hallucinaties (stemmen). Ook het CNTNAP2²-gen zou zijn geassocieerd met schizofrenie en epilepsie (63).

4.3. Wijziging van de permeabiliteit van de bloedschermbarrière

Er is een verband gesuggereerd tussen epileptische aanvallen, een verstoring van de bloedschermbarrière (BHB) en het immuunsysteem ter verklaring van de pathofysiologie van postictale psychosen. De BHB, die de hersenen scheidt van de bloedcirculatie, verhindert dat de meeste moleculen hun doelwit in de hersenen bereiken. Pollak et al. (64) formuleerden de hypothese dat de recurrentie van epileptische aanvallen aanleiding geeft tot een verstoring of wijziging van de permeabiliteit van de BHB, waardoor bepaalde pathogene autoantistoffen (bijvoorbeeld autoantistoffen tegen de glutamaterge receptor N-methyl-D-aspartaat of NMDA) in de hersenen kunnen dringen. Deze autoantistoffen blokkeren of verminderen de gevoeligheid ('*downregulation*') van de receptoren en kunnen kortstondig

effecten veroorzaken die lijken op de symptomen van psychotische stoornissen. Na de klaring van de pathogene autoantistoffen uit het centrale zenuwstelsel verdwijnen de psychotische symptomen. Een interictale psychose zou worden veroorzaakt door een blijvende verminderde gevoeligheid van de receptoren en door een blijvende, verhoogde permeabiliteit van de BHB.

De insufficiëntie of wijziging van de permeabiliteit van de bloedschermbarrière als gevolg van epileptische aanvallen, waardoor pathogene autoantistoffen kunnen binnendringen in de hersenen, zou kunnen bijdragen aan het ontstaan van een postictale psychose bij epilepsiepatiënten.

4.4. Hersentrauma

Het is aangetoond dat verloskundige en perinatale complicaties zijn geassocieerd met een verhoogd risico (2 tot 3 keer) op schizofrenie (65-68), in het bijzonder bij personen met een hoog genetisch risico op psychose (69). De verbanden tussen psychotische symptomen (al dan niet schizofreen) en hersenletsels zijn echter nog steeds niet opgehelderd (70).

Bij personen met een genetische kwetsbaarheid voor schizofrenie, is een hersentrauma een matige omgevingsrisicofactor, die de kans op het ontstaan van een psychose zou verhogen (*odds ratio*, OR = 2,8; CI 95%: 1,76-4,47) (71). Voor personen zonder familiale antecedenten van psychose lijkt de correlatie tussen hersentrauma en schizofrenie zwak te zijn (OR = 1,65; CI 95%: 1,17-2,32) (71-74).

Slachtoffers van een hersentrauma, ongeacht of het gaat om een gewone hersenschudding (RR = 2,22, CI 95%: 2,07-2,38), een ernstig hersenletsel (RR = 7,40, CI 95%: 6,16-8,89) of een schedelfractuur (RR = 2,17, CI 95%: 1,73-2,71), hebben ook vaker (posttraumatische) epileptische aanvallen dan de algemene bevolking. Het risico op epilepsie is maximaal het eerste jaar na het trauma, maar blijft hoog tot tien jaar na het ongeval (4, 75, 76).

Bepaalde studies hebben aangetoond dat er een sterke comorbiditeit bestaat tussen het optreden van een hersentrauma, de verschijning van een stoornis van psychotische aard en epileptische aanvallen. Epileptische aanvallen komen vaker voor bij personen die een psychotische stoornis hebben secundair aan een hersentrauma dan bij personen met een hersentrauma zonder psychotische stoornis (8, 77).

Qua klinische presentatie gaat een *schizophrenia-like psychosis* secundair aan een trauma klassiek gepaard met achtervolgingswanen (22%-80%) en auditieve hallucinaties (47%-84%), wat in contrast staat met de weinige negatieve symptomen (15%-22%). De hersenletsels bij psychose als gevolg van een hersentrauma zijn hoofdzakelijk gepolariseerd ter hoogte van de temporaal- en de frontaalkwabben (70, 77-79).

4.5. Abnormale neurogenese ter hoogte van de *gyrus dentatus*

De hippocampus, die zich bevindt in de mediane temporaalkwab, is een van de enige hersenstructuren die neurogenetische activiteit vertoont bij volwassen personen. Deze neurogenese vindt plaats ter hoogte van de *gyrus dentatus* en meer precies ter hoogte van de subgranulaire zone. De neurale stamcellen, die zich tijdens het volwassen leven in deze zone bevinden, produceren progenitorcellen. Die prolifereren en differentiëren vervolgens tot granulaire cellen. Deze nieuwgevormde cellen migreren vervolgens naar de *gyrus dentatus*. Er is een afwijkende neurogenese aangetoond bij epilepsiepatiënten en bij diermodellen van temporaalkwabepilepsie. Meerdere studies hebben een toename van het aantal granulaire cellen ter hoogte van de *gyrus dentatus* aangetoond tijdens de ontwikkeling van temporaalkwabepilepsie (80). Deze abnormale proliferatie is ook aangetoond bij schizofreniepatiënten (81, 82).

4.6. Geforceerde normalisatie

Geforceerde normalisatie stemt overeen met de verschijning van een psychose wanneer de epileptische aanvallen verdwijnen (met een schijnbaar 'genormaliseerd' EEG), bijvoorbeeld onder behandeling met anti-epileptica. De episodes zijn doorgaans kort, maar soms kunnen ze meerdere weken duren. Echter, de verschijning van een psychose naar aanleiding van de verdwijning van de aanvallen geldt slechts voor een zeer beperkte subgroep van patiënten. Bovendien blijft het concept 'geforceerde normalisatie' controversieel. Momenteel is het onmogelijk om dit verschijnsel op een eenduidige manier te interpreteren (83-85).

5. Diagnostiek

5.1. Differentiële diagnose van epileptische aanvallen bij schizofreniepatiënten

Alvorens de diagnose epilepsie te stellen bij een schizofreniepatiënt, is het absoluut noodzakelijk om andere potentiële etiologische factoren uit te sluiten, zoals het

Tabel 2: Differentiële diagnose van epileptische aanvallen bij schizofreniepatiënten (18, 91-95).

Syncope en cardiale oorzaken
Orthostatische hypotensie
Hartritmestoornis
Hartklepaandoeningen
Kransslagaderaandoeningen
Mictionele syncope
Vasovagale episodes
Cerebrovasculaire aandoeningen
<i>Transient ischemic attack</i> (TIA)
Voorbijgaande globale amnesie
Complexe migraine
Psychiatrische aandoeningen
Psychogene niet-epileptische aanvallen (PNEA's)
Dissociatieve stoornissen
Angststoornissen
Hysterische manifestaties
Geneesmiddelen
Antidepressiva
Stemmingsstabilisatoren
Antipsychotica
Anxiolytica
Antibiotica (cefalosporines, quinolonen, isoniazide, bepaalde andere)
Amfetaminen
Cocaïne
Opiaten
Chemotherapie
Bepaalde anti-epileptica
Plotse stopzetting van bepaalde geneesmiddelenbehandelingen (benzodiazepines, barbituraten) of alcohol
Bijwerkingen van geneesmiddelen
Acute dystone reacties
Intermitterende tremor
Toxische encefalopathieën
Stofwisselings-/toxische stoornissen
Hypoglykemie
Hypocalciëmie
Wijzigingen van de elektrolytenbalans
Uremie
Eclampsie
Andere neurologische ziekten
Paroxismale choreoathetose of dystonie
Hyperexplexie (erfelijke neurologische stoornis die wordt gekenmerkt door een overdreven schrikreactie op lawaai en contact)
Tics
Stereotypieën
Myoclonie
Titubatie
Hersentrauma
Slaapstoornissen
Dyssomnie (narcolepsie, rusteloze benensyndroom)
Parasomnie (<i>pavor nocturnus</i> , slaapwandelen, slaapapneu)

gebruik van bepaalde verdovende middelen, bepaalde (iatrogene of andere) stofwisselingsstoornissen, het gebruik van antipsychotica (bijwerking of ontwenning) en andere neurologische ziekten (zie **Tabel 2**).

De psychiater moet overgaan tot een grondige neurologische evaluatie. In dit kader is een elektro-encefalogram (EEG) onontbeerlijk voor de diagnose epilepsie. Naast een nachtelijk EEG, kunnen vollediger onderzoeken worden uitgevoerd (ambulant EEG, video-EEG...). Beeldvorming op basis van magnetische resonantie (MRI) is het meest doeltreffende beeldvormingsonderzoek om de etiologie te achterhalen: de beeldvorming is cruciaal om de epileptogene haard te lokaliseren of een eventueel letsel op te sporen (18).

Na meting van de vitale tekens om de stabiliteit van de situatie te evalueren, is een zo precies mogelijke anamnese, meer specifiek de familiale en persoonlijke medische antecedenten van de patiënt, evenals een zo nauwkeurig mogelijke beschrijving van het probleem door getuigen aanbevolen. Gedurende de 24 uur die volgen op de epileptische aanval moeten de 'drempelwaarden' van bepaalde biologische afwijkingen die een epileptische aanval kunnen uitlokken, worden geëvalueerd (18). De zes belangrijkste biochemische parameters die in aanmerking moeten worden genomen als mogelijke reden voor het optreden van een epileptische aanval zijn: de glykemie (< 2mmol/l of > 25mmol zonder of met ketose), het natriumgehalte (< 115mmol/l), het calciumgehalte (< 1,2mmol/l), het magnesiumgehalte (< 0,3mmol/l), de ureumconcentratie in het bloed (> 35,7mmol/l) en de creatinewaarde (> 884mmol/l). Deze cijfers moeten echter worden beschouwd als

indicatief (86). De *American Academy of Neurology* adviseert om de prolactineserumconcentratie te gebruiken als aanvulling op de differentiële diagnose van bepaalde epileptische aanvallen bij niet-psychotische volwassenen. Op basis van de prolactinewaarde kan echter geen onderscheid worden gemaakt tussen een epileptische aanval en een syncope. Het nut ervan is dan ook niet aangetoond in de evaluatie van een *status epilepticus* of herhaaldelijke aanvallen (87). Bovendien is in sommige studies melding gemaakt van een verhoogde prolactinewaarde, die al aanwezig was voor het begin van de psychotische stoornis, bij minstens 25% van de patiënten die nog nooit een antipsychotische behandeling hadden gekregen (88-90). De prolactineserumconcentratie mag dus zeker niet worden gebruikt als hulpmiddel bij de differentiële diagnose van epileptische aanvallen bij psychotische volwassenen.

5.2. Differentiële diagnose van met epilepsie geassocieerde psychosen

Er bestaan schematisch twee belangrijke situaties waarbij psychose en epilepsie zijn geassocieerd. Ten eerste kan epilepsie een complicatie zijn van een reeds bestaande psychose waarbij bepaalde anti-epileptica, die worden gebruikt om de epileptische aanvallen te controleren, de doeltreffende controle van symptomen van de psychotische stoornis kunnen verstoren (zie verder). Omgekeerd kan een psychose verschijnen secundair aan epilepsie (14, 96). Recent zijn met epilepsie geassocieerde psychosen voor het eerst geïdentificeerd als nosografische entiteiten in de DSM-5. Ze worden in de DSM-5 ondergebracht in de categorie 'psychotische stoornis als gevolg van een andere medische

aandoening' (97). Aangezien een langdurige psychotische toestand bij een epilepsiepatiënt veel lijkt op schizofrenie en aangezien epilepsie de psychotische symptomen kan nabootsen, is het belangrijk de differentiële diagnose te kennen.

Er zijn meerdere classificatiesystemen voor epileptische psychosen voorgesteld: volgens de duur van de psychotische episode (episodische psychosen versus chronische psychosen), volgens de aantasting van het bewustzijn (helder bewustzijn versus verwardheid), volgens de chronologische situatie waarin de psychotische stoornis optreedt ten opzichte van de aanvallen [peri-ictale psychosen (pre-ictaal, ictaal, postictaal) en interictale psychosen] (48). De meest gebruikte classificatie voor aan epilepsie gerelateerde psychosen is gebaseerd op de temporele verhouding tussen de aanval en de ontwikkeling van de psychotische stoornis. Op basis van deze classificatie wordt een onderscheid gemaakt tussen ictale, interictale en postictale psychosen (14, 15, 47, 74, 85, 97-101).

5.2.1. Ictale psychose

Tijdens bepaalde epileptische aanvallen kunnen psychoseachtige manifestaties worden waargenomen. De psychotische symptomen vallen dus samen met de epileptische aanval. Een ictale psychose is kort (enkele uren of dagen) en gaat gepaard met een verminderd bewustzijn (47, 85, 99). Op klinisch vlak wordt een ictale psychose gekenmerkt door de verschijning van ongebruikelijke gedachten en gedragingen, agitatie, angst en verwardheid. Wanen en auditieve en visuele hallucinaties zijn minder frequent (46, 99, 102) (zie **Tabel 3**).

Tabel 3: Differentiële diagnose van psychosen bij epilepsie (46, 48, 54, 100).

Psychose bij epilepsie			
	Ictaal	Interictaal	Postictaal
Bewustzijn	Verminderd	Normaal	Normaal of licht verminderd
Duur	Enkele uren of dagen	Minder dan een maand (episodisch) Enkele maanden tot meer dan 10 jaar (chronisch, SLPE)	Enkele dagen of weken
EEG	<i>Status epilepticus</i>	Onveranderd	Toename epileptische activiteit
Positieve symptomen	Ongebruikelijke gedachten en gedragingen Hallucinaties en wanen zijn minder frequent	Eersterangscriteria van Schneider opvallender Paranoïde wanen en hallucinaties	Eersterangscriteria van Schneider zelden aangetroffen Een syndroom met wanen met een variabelere thematiek (achtervolgingswanen, groothedswanen, referentiewanen, somatische wanen, mystieke wanen)
Negatieve symptomen	Worden zelden aangetroffen	Worden zelden aangetroffen	Niet opvallend

5.2.2. Interictale psychose

Interictale psychosen vertegenwoordigen 5% van alle psychotische stoornissen die bij epilepsie worden waargenomen (48). Ze kunnen episodisch (enkele dagen tot enkele weken) of chronisch zijn (enkele

maanden). Chronische interictale psychosen hebben een klinische presentatie die doet denken aan schizofrenie (47, 100). Omdat de diagnostische criteria samenvallen met die voor schizofrenie volgens de DSM-5 worden ze in de Engelstalige

literatuur 'schizofrenieachtige psychosen bij epilepsie' genoemd ('schizophrenia-like psychoses of epilepsy, SLPE') (22, 47, 102, 103).

Tabel 4: Lijst van mogelijke risicofactoren voor een postictale psychose, een interictale psychose en een niet-geclassificeerde psychose bij patiënten met temporaalkwabepilepsie (46).

Risicofactoren	Postictale psychose	Interictale psychose	Niet-geclassificeerde psychose ³
Factoren opgespoord door de anamnese			
Epilepsie die begint voor de leeftijd van 10 jaar	XXX	XXX	
Een voorgeschiedenis van langdurige koortsstuipen ⁴		XXX	
Klinische factoren			
Status epilepticus ⁵	XXX	XXX	XXX
Dialeptische ⁶ en/of automotorische aanvallen ⁷	XXX		
Secundaire veralgemeende aanvallen		XXX	
Lagere verbale en/of non-verbale (zogenaamde performale) intelligentie ⁸		+/-	+/-
Alexithymie			XXX
Reeksen van epileptische aanvallen			XXX
Anatomische factoren			
Mesiale temporale sclerose ^{9,10} aan de linkerzijde			XXX
Bitemporale aanvallen of aanvallen met een snelle verspreiding naar de contralaterale temporaalkwab	XXX		
Temporale epileptische haarden aan de linker- en de rechterzijde			XXX
Bilaterale afname van het volume van de witte stof in de gebieden van de hippocampus			XXX
Afname van het volume van de grijze stof in de gebieden van de linkerhippocampus			XXX
Afname van het aantal neuronen in de CA1-zone van de hippocampus	XXX	XXX	XXX(+)
De aanwezigheid van bilaterale sclerose van de hippocampus			XXX
De aanwezigheid van unilaterale sclerose van de hippocampus	XXX		XXX(+)
Verminderde activiteit van de synapsen van de linkerhippocampus			XX
Verminderde synaptische reorganisatie in de <i>gyrus dentatus</i> ¹¹		XXX	
Sterke activiteit van het fosfolipase A2 (iPLA2) in de hippocampus		XX	
Afname van het regionale hersenvolume in de hippocampus/amygdala			+/-
Dysplastische misvormingen of atrofie van de temporale neocortex	XXX		
Neuronale afwijkingen in de middelste en bovenste gyri van de linkertemporaalkwab		XX	
Verlies van axonen in de frontaalkwab (in het bijzonder de rechterzijde) en de temporaalkwab		XX	
Letsels van de witte en grijze stof in de extratemporale gebieden			XXX

XXX = gebaseerd op resultaten van studies met een goede methodologische kwaliteit; XX = gebaseerd op resultaten van studies met een matige methodologische kwaliteit; (+) = omgekeerde associatie; +/- = tegenstrijdige resultaten

Het klinische beeld kan bestaan uit paranoïde wanen (soms met een betere systematisering dan schizofrene wanen) en auditieve wanen (visuele hallucinaties zijn zeldzaam). Bij SLPE's worden echter zelden affectieve onverschilligheid en negatieve symptomen aangetroffen. De patiënten zijn zich ook meer bewust van hun ziekte dan patiënten met schizofrenie. Tot slot lijkt het premorbide functioneren bij SLPE's minder deficiënt dan dat van schizofreniepatiënten (14, 22, 47, 100-103) (zie **Tabel 3**). **Tabel 4** geeft een overzicht van de risicofactoren.

5.2.3. Postictale psychose

Het postictale psychosesyndroom vertegenwoordigt 25 tot 30% van alle psychotische stoornissen die bij epilepsie worden waargenomen (14, 48). De prevalentie ervan bedraagt 2 tot 7,8% bij epilepsiepatiënten (47, 85) en wordt geschat op ongeveer 7% bij patiënten met temporaalkwabepilepsie (104).

Een postictale psychose geeft een specifiek klinisch beeld. Na een interval van volledige luciditeit van 2,5 tot 72 uur na een aanval of een reeks aanvallen (14, 46, 105), verschijnt de psychotische stoornis. Slapeloosheid, angst en een beklemmend gevoel gaan doorgaans vooraf aan de psychotische symptomen, inclusief wanen met wisselende thematiek (achtervolgingswaan, groothedswaan, referentiewanen, mystieke, magische wanen), hallucinaties, katatonie en een depressief gevoel of manische symptomen (mysticisme, macromanie). De verschijning van de eersterangs-criteria van Schneider (zoals hallucinaties waarbij een stem voortdurend commentaar geeft op het gedrag of de gedachten van de patiënt, of aliënantie) wordt zelden vastgesteld en de negatieve symptomen zijn niet opvallend. De duur van deze psychose is doorgaans kort (enkele dagen of weken, met zeer grote verschillen), evoluerend tegen de achtergrond van een normaal of licht verminderd bewustzijn (48, 64, 85, 98, 106) (zie **Tabel 3**).

Een postictale psychose verschijnt vooral bij patiënten met temporaalkwabepilepsie, die sinds minstens 10 jaar evolueert (85, 102). **Tabel 4** geeft een overzicht van de risicofactoren.

Een postictale psychose onderscheidt zich van andere peri-ictale psychosen (pre-ictale en ictale) door de volgende symptomen:

- afwezigheid van verwardheid of autonome disfunctie;
- aanwezigheid van een georganiseerdere gedachtegang;
- afwezigheid van elektrofysiologische veranderingen op het EEG (107).

5.2.4. De novo neurochirurgische postoperatieve psychose

Er bestaan enkele onderzoeken specifiek gewijd aan het optreden van *de novo* postoperatieve psychosen. Na een operatie ter hoogte van de temporaalkwab voor refractaire epilepsie ontwikkelt gemiddeld 7% van de patiënten een psychotisch syndroom binnen de 6 maanden die volgen op de chirurgische ingreep (85) (maar de cijfers van de studies schommelen tussen 1,7% en 28,5%) (85, 108-115).

Het klinische beeld van deze psychose, dat wordt gedomineerd door achtervolgingswanen en auditieve hallucinaties, lijkt op sommige punten op SLPE's. Maar de fysiopathologische mechanismen lijken te verschillen. In de genese van interictale chronische psychosen is de lange evolutieduur van farmacoresistente temporaalkwab aangetoond. Volumetrische MRI's brachten aan het licht dat epilepsiepatiënten met een *de novo* postoperatieve psychose afwijkingen vertoonden ter hoogte van hun hersenstructuren. Er werd bijvoorbeeld een significant verschil vastgesteld in het volume van de amygdala, die kleiner was langs de niet-geopereerde zijde bij psychotische patiënten dan bij de controles (116). Andere risicofactoren voor de ontwikkeling van een postoperatieve psychose zijn de aanwezigheid van een aangeboren letsel, een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis van psychose, bilaterale afwijkingen op de preoperatieve elektro-encefalogrammen en een operatie na de leeftijd van 30 jaar (85, 115, 116).

De leeftijd waarop de psychose begint bij epilepsiepatiënten is significant hoger. In de studie van Adachi et al. werd de gemiddelde leeftijd waarop de psychose begon (de interictale en postictale psychose) bij epilepsiepatiënten geschat op 30,1 jaar; die van de ontwikkeling van psychose bij schizofreniepatiënten op 26,6 jaar. Bij schizofrenie begint de ziekte meestal enkele jaren later bij vrouwen. Bij epilepsie is er geen groot verschil tussen vrouwen en mannen wat betreft de leeftijd waarop de ziekte begint (117).

6. Therapeutische perspectieven

6.1. Anti-epileptica als adjuvante behandeling naast antipsychotica

Het gebruik van anti-epileptica bij schizofrenie lijkt gecontra-indiceerd te zijn aangezien de doeltreffendheid van ECT in de behandeling van schizofrenie berust op

een verondersteld klinisch antagonisme tussen epilepsie en schizofrenie. Het doel van anti-epileptica is echter om een recidief van de aanvallen te voorkomen door de neuronale hyperexcitabiliteit te blokkeren, hetzij door de GABA-erge remmende activiteit (gamma-aminoboterzuur) te versterken, hetzij door de exciterende activiteit van het glutamaterge systeem te inhiberen, hetzij door de iongeleiding te wijzigen (Na⁺- of Ca²⁺-kanalen) (118). De dopaminerge hypothese is lang de meest ontwikkelde hypothese geweest in het kader van schizofrenie. Toch levert de mesolimbische dopaminerge hyperactivering slechts een gedeeltelijke verklaring voor de etiologie van schizofrenie. Dat is waarschijnlijk de reden waarom veel patiënten (ongeveer 20 à 40%) die lijden aan schizofrenie onvoldoende reageren op antipsychotica in monotherapie (36, 42). Het is in dit kader dat de glutamaterge hypothese zou worden ontwikkeld (119). Ook in dit kader zijn meerdere middelen, inclusief anti-epileptica, voorgesteld als adjuvante behandeling naast antipsychotica om het antipsychotische effect bij resistente chronische patiënten te versterken. Verondersteld wordt dat de voornaamste farmacodynamische mechanismen die een rol spelen in de klinische doeltreffendheid van anti-epileptica bij de behandeling van resistente schizofrenie de volgende zijn: de modulatie van de GABA- of glutamaterge neurotransmissie en de modulatie van de spanningsafhankelijke ionkanalen (118). **Tabel 5** geeft een overzicht van de verschillende werkingsniveaus van anti-epileptica, **tabel 6** van de heilzame en schadelijke effecten van deze geneesmiddelen.

Onderzoek levert echter maar weinig nuttige elementen op over deze combinatiebehandelingen. Bovendien is er geen enkel klinisch of elektrofysiologisch criterium voor het preferentiële gebruik van anti-epileptica als aanvulling op antipsychotica in de behandeling van schizofrenie. We bespreken vier middelen: carbamazepine en valproaat (traditionele anti-epileptica), en lamotrigine en topiramaat (nieuwe anti-epileptica) (118, 120).

Carbamazepine

Hoewel er een trend is in het voordeel van een augmentatiestrategie met behulp van carbamazepine, zijn de tot op vandaag bereikte resultaten niet significant (126). Een studie waarin carbamazepine in monotherapie werd vergeleken met een placebo bij schizofrenie, werd snel stopgezet wegens een hoog hervalpercentage (127). Leucht et al. (128, 129) voerden

een meta-analyse uit van 10 gecontroleerde en gerandomiseerde studies (n = 283) met betrekking tot het gebruik van carbamazepine bij schizofrenie, in monotherapie

of in combinatie met de conventionele neuroleptica. De toevoeging van carbamazepine aan een antipsychoticum bij non- of gedeeltelijke responders (n = 147,

6 studies), vertaalde zich in een niet-significante daling met respectievelijk 20% (p = 0,08) en 35% (p = 0,09) van de BPRS-score. Bovendien had carbamazepine

Tabel 5: Verschillende werkingsniveaus van anti-epileptica (120).

Anti-epileptische activiteit	Blokkering van de spanningsafhankelijke natriumkanalen	Blokkering van de spanningsafhankelijke calciumkanalen	Toename van de remmende activiteit van gamma-aminoboterzuur (GABA)	Antagonisme van de werking van glutamaat	Overige
Carbamazepine (Tegretol®)	+				
Ethosuximide (Zarontin®)		+			
Felbamaat (Taloxa®)	+		+	+	
Gabapentine (Neurontin®)		+			
Lacosamide (Vimpat®)	+				
Lamotrigine (Lambipol®, Lamictal®)	+	+			
Levetiracetam (Keppra®)		+	+		+
Oxcarbazepine (Trileptal®)	+				
Fenobarbital (Gardenal®)			+		
Fenytoïne (Diphantoïne®, Epanutin®)	+				
Pregabaline (Lyrica®)		+			
Primidon (Mysoline®)			+		
Retigabine (Trobalt®)					+
Rufinamide (Inovelon®)	+				
Stiripentol (Diacomit®)			+		
Tiagabine (Gabitril®)			+		
Topiramaat (Topamax®)	+	+	+	+	
Valproaat (Dekapine®)			+		
Vigabatrine (Sabril®)			+		

Tabel 6: Heilzame en schadelijke effecten van anti-epileptica (120-125).

Anti-epilepticum	Positieve effecten	Schadelijke effecten
Barbituraten	Angst, stemmingsstabilisator, slaap	Agressiviteit, aandachtsstoornissen, cognitieve stoornissen, prikkelbaarheid, libido, seksueel functioneren
Carbamazepine	Agressiviteit, manie, stemmingsstabilisator, pijn	Prikkelbaarheid, aandachtsstoornissen
Ethosuximide		Agressiviteit, verwardheid, depressie, slapeloosheid
Gabapentine	Angst, slapeloosheid, sociale fobie, stemmingsstabilisator, migraine, pijn	Prikkelbaarheid/agitatie, slaperigheid, vermoeidheid, ataxie, perifeer oedeem
Lamotrigine	Depressie, stemmingsstabilisator, manie	Slapeloosheid, prikkelbaarheid, huiduitslag, duizeligheid, misselijkheid, ataxie
Levetiracetam	Migraine	Angst, depressie, prikkelbaarheid, vermoeidheid, duizeligheid, slaperigheid
Fenytoïne	Manie	Depressie, aandachtsstoornissen, verdoofd gevoel, ataxie
Pregabaline	Pijn (bij fibromyalgie), slapeloosheid, angst	Sedatie, slaperigheid, duizeligheid, verdoofd gevoel, vermoeidheid, misselijkheid, gewichtstoename, concentratieproblemen
Tiagabine	Manie, stemmingsstabilisator	Depressie, prikkelbaarheid, duizeligheid, vermoeidheid, slaperigheid
Topiramaat	Binge eating, manie, stemmingsstabilisator, migraine, gewichtsverlies	Depressie, cognitieve stoornissen, gewichtsverlies, vermoeidheid, slaperigheid, misselijkheid
Valproaat	Agitatie, agressiviteit, prikkelbaarheid, manie, stemmingsstabilisator, migraine	Slaperigheid, gewichtstoename, depressie

geen enkel merkbaar effect. Enkele studies (130-133) hebben aangetoond dat carbamazepine wel nuttig kan zijn in combinatie met conventionele neuroleptica bij patiënten met aanhoudende agressiviteit. Op basis van de bewijzen afkomstig van de momenteel beschikbare gerandomiseerde studies is het dus niet mogelijk om een systematisch klinisch gebruik van carbamazepine te adviseren, noch in monotherapie, noch als adjuvante behandeling naast antipsychotica, in de behandeling van schizofrenie. Bovendien is het gebruik van carbamazepine formeel gecontra-indiceerd in combinatie met clozapine wegens de potentialisatie van agranulocytose (120, 134, 135).

Valproaat

Niet-gecontroleerde studies suggereerden dat augmentatie met valproaat de positieve symptomen (bv. hallucinaties) kan verminderen (136-138), maar ook bepaalde negatieve symptomen (bv. afgevlakte gevoelens) (138), vijandigheid (137), de duur van ziekenhuisopnames (138, 139), de BPRS-scores (140) en de cognitieve deficiënties (141). Het zou ook de remissie in stand kunnen houden (142). Maar de *Cochrane Collaboration* vermeldt zeer weinig gegevens in het voordeel van de toevoeging van valproaat aan antipsychotica. Een meta-analyse van Basan et al. (143, 144) van vijf gecontroleerde en gerandomiseerde studies (n = 379) bracht geen enkele globale superioriteit van de toevoeging van valproaat aan de behandeling met antipsychotica aan het licht. De studies waren bovendien – met uitzondering van een – kleinschalig, werden uitgevoerd op korte termijn en onvolledig gerapporteerd. Deze resultaten werden bevestigd door een recentere meta-analyse (7 gecontroleerde en gerandomiseerde studies, n = 519) van Schwarz (145). Samengevat: op basis van de bewijzen van de momenteel beschikbare gerandomiseerde studies is het niet mogelijk om het gebruik van valproaat als adjuvante behandeling naast antipsychotica formeel aan of af te raden in de behandeling van schizofrenie. Verregaander onderzoek bij resistente patiënten is dus vereist om duidelijke aanbevelingen te kunnen formuleren.

Lamotrigine

De meeste studies zijn casusbeschrijvingen. Sommige hebben aangetoond dat augmentatie met lamotrigine enige doeltreffendheid had bij patiënten die refractair of gedeeltelijk resistent tegen clozapine waren: significante daling van de BPRS-score (146-148), significante verbetering

van de positieve (149-152), algemene (149-152), negatieve (151,152), cognitieve (153) en affectieve symptomen (154). Andere studies (155) en recente meta-analyses (156-158) brachten echter geen enkele globale superioriteit aan het licht van de toevoeging van lamotrigine aan de antipsychotische behandeling bij resistente chronische patiënten. Bovendien stelden Chan et al. (159) en Stuve et al. (160) een verergering van de psychotische symptomen vast, respectievelijk bij een patiënt onder quetiapine en olanzapine. Tourian & Margolese (161) stelden de verschijning van agranulocytose vast bij een patiënt onder clozapine, na toevoeging van lamotrigine.

Topiramaat

Enkele dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies (162-164) hebben aangetoond dat augmentatie met topiramaat een slechts gering tot matig effect had op de positieve, negatieve en algemene symptomen van refractaire patiënten. De combinatie topiramaat plus antipsychoticum van de tweede generatie wordt vooral gebruikt om gewichtsverlies te induceren (165). Sinds 2012 is de combinatie fentermine-topiramaat (deze combinatie is in België niet beschikbaar) goedgekeurd door de *Food and Drug Administration* (FDA) om mensen te helpen gewicht te verliezen (166). Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft de commercialisatie van deze combinatie echter geweigerd wegens ongerustheid over de cardiovasculaire, cognitieve en psychiatrische bijwerkingen (depressie en angst) van de combinatie op lange termijn (167).

Het gebruik van anti-epileptica bij schizofreniepatiënten is een praktijk die soms door artsen wordt toegepast om het effect van antipsychotica te versterken. In de literatuur zijn echter maar weinig wetenschappelijke argumenten voor deze augmentatiestrategie te vinden.

Farmacokinetische interacties

Bepaalde anti-epileptica, zoals carbamazepine, kunnen aanleiding geven tot een daling van de plasmaconcentraties van bepaalde antipsychotica en dus tot een afname van de doeltreffendheid ervan door toename van het metabolisme in de lever. Ze kunnen de activiteit van de antipsychotica zelfs inhiberen. Van andere is aangetoond dat ze geen enkele invloed hebben op de plasmaconcentratie van het antipsychoticum (zie **Tabel 7**). Klinische monitoring en, indien nodig, een aanpassing van

de dosering van het antipsychoticum van de tweede generatie tijdens de behandeling met een anti-epilepticum kunnen dus noodzakelijk zijn.

In geval van gelijktijdig gebruik van een anti-epilepticum moeten de doseringen van antipsychotica eventueel worden aangepast. In geval van stopzetting van een anti-epilepticum kan de plasmaconcentratie van een antipsychoticum eveneens wijzigen.

6.2. Antipsychotica en epileptogene drempel

De meeste antipsychotica verlagen de epileptogene drempel (zie **Tabel 8**). In de praktijk verhogen er slechts enkele het risico op epileptische aanvallen significant. Dit is hoofdzakelijk het geval voor clozapine en in mindere mate voor olanzapine en chloorpromazine (213, 214, 215). Dit risico neemt toe bij hoge doses en voor bepaalde antipsychotica, zoals clozapine, in functie van de duur van de behandeling (214). Epilepsie vormt echter geen echte contra-indicatie voor het gebruik van antipsychotica (214). Wel moeten de antipsychotica met de nodige voorzichtigheid worden toegediend. In geval van antecedenten van epilepsie moet de instelling van een antipsychotische behandeling gepaard gaan met klinische en elektrofysiologische monitoring.

We vermelden dat het verschijnsel van geforceerde normalisatie – het gelijktijdig optreden bij een epilepsiepatiënt van psychotische symptomen en een normalisatie van het EEG – kan optreden tijdens de anti-epileptische behandeling (bv. met topiramaat) (121), en dat het gebruik van benzodiazepines ook aanleiding kan geven tot symptomen van het psychotische type (216, 217).

6.3. ECT bij schizofrenie en schizo-affectieve stoornis

Hoewel ECT tegenwoordig vaker wordt gebruikt bij stemmingsstoornissen dan bij schizofrenie, werd deze therapie aanvankelijk ontwikkeld om schizofrenie te behandelen. Meduna stelde in 1934 voor om een epileptische aanval uit te lokken als therapeutisch hulpmiddel bij schizofrenie. Hij baseerde zich hiervoor op het concept dat epilepsie en schizofrenie antinomisch zijn (zie hoger).

Volgens een studie van Sienaert et al. (2005, 2006, 2015) werd ECT gedurende

Tabel 7: Effect van anti-epileptica op de hepatische en renale plasmaconcentratie van antipsychotica van de tweede generatie (120, 149, 168-210).

Anti-epilepticum	Antipsychoticum	Effect op de plasmaconcentratie	Referenties
Carbamazepine	Aripiprazol	Daling van 64-88%	Nakamura et al. (2009) Castberg et al. (2007) Citrome et al. (2007)
	Clozapine	Daling van 50%	Tiihonen et al. (1995) Jerling et al. (1994)
	Olanzapine	Daling van 36-71%	Botts et al. (2008) Linnet & Olesen (2002) Skogh et al. (2002) Olesen & Linnet (1999)
	Paliperidon	Daling van 37-65%	Kerbusch-Herben et al. (2014) Yasui-Furukori et al. (2013) de Leon et al. (2012)
	Quetiapine	Daling van 80-87%	Wittman et al. (2010) Nicki-Jockschat et al. (2009) Santoro et al. (2008) Castberg et al. (2007) Grimm et al. (2006) Hasselstrom et al. (2004)
	Risperidon	Daling van 40-80%	de Leon et al. (2012) Ono et al. (2002) Spina et al. (2000)
	Ziprasidone	Daling van 36%	Miceli et al. (2000)
	Asenapine	Geen doorslaggevende gegevens	de Leon et al. (2015)
Lamotrigine	Clozapine	Geen verandering	Spina et al. (2006) Tiihonen et al. (2003)
	Olanzapine	Geen verandering of een minimale toename met 15%	Spina et al. (2006) Jann et al. (2006) Sidhu et al. (2006)
	Quetiapine	Minimale daling van 17%	Castberg et al. (2007)
	Risperidon	Geen verandering	Spina et al. (2006)
Fenobarbital	Clozapine	Daling van 35%	Facciola et al. (1998)
Fenytoïne	Quetiapine	Daling van 80%	Wong et al. (2001)
Oxcarbazepine	Clozapine	Geen verandering	Tiihonen et al. (1995)
	Olanzapine	Geen verandering	Rosaria Muscatello et al. (2005)
	Risperidon	Geen verandering	Rosaria Muscatello et al. (2005)
Topiramaat	Clozapine	Geen verandering	Migliardi et al. (2007)
	Olanzapine	Geen verandering	Migliardi et al. (2007)
	Quetiapine	Geen verandering	Migliardi et al. (2007)
	Risperidon	Geen verandering	Migliardi et al. (2007)
Valproaat	Aripiprazol	Daling van 23-24%	Eryilmaz et al. (2014) Castberg et al. (2007) Citrome et al. (2005)
	Clozapine	Tegenstrijdige resultaten: geen verandering, stijging of minimale daling (0-20%), of daling van 27-41%	Diaz et al. (2014) Wong et al. (2006) Conca et al. (2000) Facciola et al. (1999) Longo & Salzman (1995) Centorrino et al. (1994) Finley & Warner (1994)
	Olanzapine	Daling van 18-50%	Spina et al. (2009) Bergemann et al. (2006)
	Quetiapine	Tegenstrijdige resultaten: geen verandering of stijging met 77%	Santoro et al. (2008) Castberg et al. (2007) Winter et al. (2007) Aichhorn et al. (2006)
	Risperidon	Geen verandering	Yoshimura et al. (2007) Ravindran et al. (2004) Spina et al. (2000)

AUC (area under curve): de mate van absorptie, de absorptiegraad (Cmax) (211, 212).

Tabel 8: Risico op epileptische aanvallen met antipsychotica (volgens Williams & Park, 2015) (214).

Antipsychoticum	Incidentie van epileptische aanvallen
Aripiprazol	0,1%-0,2%
Paliperidon	0%-0,22%
Asenapine	0,3%
Risperidon	0,3%
Quetiapine	0%-0,5%
Haloperidol	< 1% (wordt beschouwd een laag risico te hebben)
Chlorpromazine	0,5% (< 1g) – 9% (≥ 1g)
Olanzapine	0,9%
Clozapine	3,5%-5% (vooral > 600mg/dag)

de periode 2013-2014 in België gebruikt op 13,7% van de diensten psychiatrie. De voornaamste indicatie voor ECT op deze diensten was depressie (80,9% in 2003 en 84,7% in 2013), dus veel meer dan psychose (6,3% in 2003 en 4,9% in 2013), manie (2% in 2003 en 3,5% in 2013), katonie (7,2% in 2013) of andere psychiatrische diagnoses (0,9% in 2003 en 1,4% in 2013) (218-221). In Europa is ECT een voorkeursbehandeling voor depressie met psychotische of melancholische kenmerken. In Afrika en Azië blijft het een wijdverspreide praktijk in de behandeling van schizofrenie (29,5% in Turkije; 74% in Thailand; 48,5% in Japan; 42% in India) (220, 222).

6.3.1. Curatieve ECT

Het is aangetoond dat de toediening van een antipsychoticum doeltreffender is dan het gebruik van ECT in monotherapie voor de behandeling van schizofrenie (36). Wanneer ECT in monotherapie wordt vergeleken met een antipsychotische behandeling, zijn de resultaten duidelijk in het voordeel van de groep patiënten die medicatie krijgt (RR = 2,18, CI 95%: 1,3-3,6) (36). Maar ook al blijven antipsychotica de hoeksteen van de behandeling van schizofrenie, toch is ECT een goede therapeutische keuze. Niet enkel voor patiënten met katatone symptomen, maar ook wanneer een snelle verbetering van symptomatische exacerbaties van schizofrenie noodzakelijk is, of als patiënten slechts deels verbeteren met farmacologische behandelingen (40, 41). Ook al blijven doorslaggevend gegevens over het gebruik van ECT bij schizofreniepatiënten zich opstapelen, toch blijven er na meer dan zeventig jaar gebruik in de klinische praktijk (42) nog veel vragen over de rol ervan in de behandeling van dit soort patiënten (223).

Literatuurgegevens tonen de doeltreffendheid van ECT op de katatone symptomen aan, los

van de nosografische diagnose (39, 223-225). Hoewel het effect van ECT sneller intreedt bij schizofrenie van het katatone type dan bij andere vormen van schizofrenie, is dit verschil niet zo groot (39). Benzodiazepines blijven echter de referentiebehandeling voor katatonie (vooral in geval van een schizo-affectieve of affectieve stoornis) (226). ECT wordt gebruikt in gevallen waarin de geneesmiddelenbehandeling faalt.

In de *Cochrane*-review van Tharyan en Adams (36) werden de gegevens van 26 gerandomiseerde gecontroleerde studies samengebracht (n = 1.485, met meer dan 798 deelnemers die aan ECT werden onderworpen). De bewijzen die in deze review werden gevonden, suggereren dat ECT gecombineerd met een antipsychotische behandeling een therapeutische optie kan zijn bij patiënten met schizofrenie, in het bijzonder wanneer het belangrijk is om snel een globale verbetering en een vermindering van de symptomen te verkrijgen. Dat geldt ook voor schizofreniepatiënten met een beperkte respons op antipsychotica. Het is wel mogelijk dat dit initiële heilzame effect niet aanhoudt op lange termijn (36, 223). Deze review werd bevestigd door een andere, recente review, die suggereert dat de combinaties ECT-clozapine (hoewel deze combinatie het risico op een epileptische aanval kan verhogen wegens het feit dat clozapine de epileptogene drempel verlaagt) (214, 227) en ECT-risperidon doeltreffend lijken te zijn bij resistente patiënten (40).

Volgens de aanbevelingen van de WFSBP (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry*), kan ECT enkel worden overwogen bij bepaalde patiënten met ernstige thymische symptomen met of zonder suïcidaal gedrag, omdat er gegevens beschikbaar zijn uit studies en klinische observatie die de doeltreffendheid ervan in deze situaties bevestigen (bewijsniveau C3) (228, 229).

6.3.2. Consolidatie-ECT (ECT-C) en onderhouds-ECT (ECT-M) bij schizofrenie

Meer dan 50% van de patiënten die gunstig reageren op een ECT-kuur hervalt binnen zes maanden na remissie, zelfs als ze hun geneesmiddelenbehandeling correct innemen (230). Om dit hoge hervalpercentage te verlagen, maar ook om de met behulp van curatieve ECT verkregen therapeutische winst te consolideren, adviseren bepaalde artsen onderhouds-ECT's. Meer bepaald gaat het om een consolidatie-ECT (ECT-C, *continuous ECT*) in het geval van een voortzetting van de behandeling gedurende zes maanden (231), of onderhouds-ECT (ECT-M, *maintenance ECT*) in het geval van een voortzetting van de behandeling gedurende meer dan zes maanden (42).

Deze praktijk in de behandeling van schizofrenie werd voor het eerst toegepast in 1943 (42). Een onderhouds-ECT¹² is echter veel minder goed gedocumenteerd bij schizofrenie dan bij stemmingsstoornissen. De rol en modaliteiten van ECT-C en ECT-M in de behandeling van schizofrenie moeten dus nog worden gepreciseerd.

Eén gecontroleerde gerandomiseerde studie (n = 45) (232) bracht een hervalpercentage van 93% aan het licht als de ECT-C of de antipsychotische behandeling (monotherapie met flupenthixol) alleen werd voortgezet. Dit hervalpercentage daalde tot 40% als de ECT-C werd voortgezet in combinatie met antipsychotica gedurende 6 maanden. Andere, voornamelijk retrospectieve studies (42, 233-237) pleiten eveneens voor een voortzetting van de ECT-kuur met consolidatie- en onderhoudssessies. Bovendien is aangetoond dat de cognitieve functie niet achteruitgaat bij patiënten die werden behandeld met onderhouds-ECT, vergeleken met patiënten die enkel ECT kregen tijdens de acute fase (36, 42, 238).

Hoewel de doeltreffendheid van onderhouds-ECT bij schizofrenie onvoldoende is bestudeerd, stelt de APA (*American Psychiatric Association*) ECT-C voor, bij patiënten die hebben gereageerd op curatieve ECT in de acute fase, bij patiënten die deze behandeling kiezen en bij patiënten die resistent zijn tegen farmacologische behandeling of een dergelijke behandeling niet verdragen (239, 240).

Bij schizofreniepatiënten die niet of onvoldoende reageren op de onderhoudsbehandeling met antipsychotica, maar met succes werden behandeld met curatieve ECT, kan onderhouds-ECT (consolidatie of onderhoud) worden overwogen.

6.3.3. Antipsychotische werkingmechanismen van ECT

De werkingmechanismen van ECT blijven hypothetisch (241,242). Wel is aangetoond dat ECT inwerkt op verschillende neurotransmitters. Door onderzoek gesuggereerde werkingmechanismen zijn de verhoogde vrijzetting van dopamine (243), serotonine en GABA. Buiten de effecten op de klassieke neurotransmitters zijn er de laatste jaren steeds meer bewijzen dat neurotrofinen kunnen bijdragen aan het effect van ECT. ECT is in verband gebracht met een stijging van de concentraties van neurotrofische factoren (bijvoorbeeld BDNF, NGF, enz.). ECT heeft ook een effect op het bloeddebiet en het zuurstofverbruik in de hersenen. Beide nemen toe met deze behandeling.

De mechanismen achter de doeltreffendheid van ECT in het algemeen en bij schizofrenie in het bijzonder moeten nog verder worden onderzocht, maar staan het gebruik ervan in de klinische praktijk niet in de weg.

7. Conclusie

Vanaf de Babylonische geneeskunde tot aan de renaissance werden epilepsie en psychose beschouwd als gestuurd door demonen. De behandeling ervan was dan ook gebaseerd op een magisch-religieus model. Pas later kwam ECT, al beruiste deze therapie aanvankelijk op een verkeerd concept, waarbij epilepsie en schizofrenie omgekeerd aan elkaar werden gekoppeld.

In dit artikel zagen we dat de associatie van epilepsie en psychotische stoornissen het bestaan van eventuele gemeenschappelijke factoren suggereert. We bespraken de epidemiologie, de gemeenschappelijke etiologische hypothesen en de diagnostische benaderingen die noodzakelijk zijn om de 'schizofrenieachtige psychosen bij epilepsie' goed te kunnen identificeren. De plaats van antipsychotica, die de epileptogene drempel aanzienlijk kunnen verlagen, en de plaats van anti-epileptica, eventueel als adjuvante behandeling naast antipsychotica, kwamen eveneens aan bod. Naast deze psychofarmacologische aspecten vormt ECT tot slot een niet-farmacologische, biologische therapie, die – hoewel ze een gevarieerd historisch parcours heeft afgelegd – nuttig blijft als onderdeel van het therapeutische arsenaal in de psychiatrie. Het gebruik ervan blijft echter omstreden, onder meer wegens het negatieve beeld ervan bij het grote publiek.

Binnen het huidige kader van onderzoek in de psychiatrische neurowetenschappen

en in het bijzonder de richtlijnen die in de VS worden voorgesteld door het *National Institute of Mental Health* (NIMH), dat de *Research Domain Criteria* formuleerde, zullen de werkingmechanismen van ECT misschien duidelijk worden dankzij een stratificatie van populaties die geschikt zijn voor deze techniek en dankzij de betere karakterisatie daarvan, onder andere op elektrofysiologisch en neuropsychologisch niveau. Ook zullen binnenkort misschien nieuwe therapeutische perspectieven beschikbaar zijn in de behandeling van schizofrenie, zoals epigenetische modulaties via het gebruik van een anti-epilepticum als valproïnezuur, dat werkt als inhibitor van histon-deacetylase (244, 245). Een nomenclatuur gebaseerd op de neurowetenschappen, zoals die onlangs werd voorgesteld, zal het eventuele therapeutische nut illustreren van behandelingen die ooit werden geïdentificeerd als anti-epilepticum maar die nuttig kunnen zijn in de behandeling van schizofrenie (246).

Hoewel ze aanvankelijk twijfelachtig waren, zijn de verbanden tussen epilepsie en schizofrenie dus talrijk en actueel. Deze verbanden vereisen verder onderzoek, ook klinisch, om de soorten schizofrenie die verband houden met epilepsie beter te identificeren en patiënten met al dan niet met epilepsie gerelateerde schizofrenie beter te behandelen.

Opmerkingen

1. Minstens twee niet-uitgelokte epileptische aanvallen treden op met een interval tussen de aanvallen van meer dan 24 uur of één niet-uitgelokte epileptische aanval treedt op met een kans op het optreden van latere epileptische aanvallen in de loop van de volgende 10 jaar, die vergelijkbaar is met het algemene herhalingsrisico (minstens 60%) dat wordt waargenomen na twee niet-uitgelokte epilepsieaanvallen (Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82).
2. Contactin-associated protein-like 2 maakt deel uit van de familie van de neurexines en is onder andere betrokken bij de celadhesie.
3. Deze gegevens zijn gebaseerd op slechts enkele studies. In deze studies werd psychose niet ingedeeld als post- of interictaal, of was de psychose al aanwezig voor de epilepsie.
4. Voorval dat meestal optreedt bij een baby of een kind tussen 3 maanden en 5 jaar, dat gepaard gaat met koorts, zonder tekens van intracraniale infectie of een andere gedefinieerde oorzaak, met uitzondering van convulsies met koorts bij een kind dat al convulsies zonder koorts heeft gehad.
5. *Status epilepticus* of epileptische toestand werd traditioneel gedefinieerd als een constante of intermitterende convulsieve activiteit van meer dan dertig minuten, zonder terugkeer naar een normale bewustzijnsstoestand.
6. Aanvallen waarbij een verstoord bewustzijn het belangrijkste symptoom is.
7. Aanvallen waarbij de motorische tekens het belangrijkste symptoom zijn.
8. Gemeten met de WAIS ('Wechsler Adult Intelligence Scale').
9. Mesiaal (intern) versus neocorticaal (extern).
10. Een aandoening die aanleiding geeft tot een verschrompeling van de mesiale temporale zone, de hippocampus, de amygdala en de uncus, waarop zich ook littekenweefsel kan ontwikkelen. Vaak is de vorm van de aangrenzende neuronen ook gewijzigd.
11. Hersenwinding van de limbische kwab en onderdeel van de hippocampus.
12. In de meeste gevallen wordt in de literatuur enkel de term onderhouds-ECT gebruikt om te verwijzen naar elke verlenging van de behandeling na een ECT-kuur, ongeacht de frequentie en de duur ervan.

Referenties

1. World Health Organization. Epilepsy. Fact sheet N°999. May 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82.
3. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470-2.
4. Christensen J. The Epidemiology of Posttraumatic Epilepsy. *Semin Neurol* 2015;35(3):218-22.
5. <http://www.cen-neurologie.fr/1er-cycle/propedeutique/analytique/epileptiques/index.phtml>
6. Reynolds EH, Kinnier Wilson JV. Psychoses of epilepsy in Babylon: the oldest account of the disorder. *Epilepsia* 2008;49(9):1488-90.
7. Reynolds EH, Wilson JV. Neurology and psychiatry in Babylon. *Brain* 2014;137(Pt 9):2611-9.
8. Fujii D, Ahmed I. Characteristics of psychotic disorder due to traumatic brain injury: an analysis of case studies in the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(2):130-40.
9. Chang YT, Chen PC, Tsai JJ, et al. Bidirectional relation between schizophrenia and epilepsy: a population-based retrospective cohort study. *Epilepsia* 2011;52(11):2036-42.
10. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2014;14:75.
11. Danielyan A, Nasrallah HA. Neurological disorders in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 2009;32(4):719-57.
12. Fruchter E, Kapara O, Reichenberg A, et al. Longitudinal association between epilepsy and schizophrenia: a population-based study. *Epilepsy Behav* 2014;31:291-4.
13. Clarke MC, Tanskanen A, Huttunen MO, et al. Evidence for shared susceptibility to epilepsy and psychosis: a population-based family study. *Biol Psychiatry* 2012;71(9):836-9.
14. Roy K, Balon R, Penumetcha V, Levine BH. Psychosis and seizure disorder: challenges in diagnosis and treatment. *Curr Psychiatry Rep* 2014;16(11):509.
15. Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiatry* 1998;155(3):325-36.
16. Wotton CJ, Goldacre MJ. Coexistence of schizophrenia and epilepsy: record-linkage studies. *Epilepsia* 2012;53(4):e71-4.
17. Martin RC, Faught E, Richman J, et al. Psychiatric and neurologic risk factors for incident cases of new-onset epilepsy in older adults: data from U.S. Medicare beneficiaries. *Epilepsia* 2014;55(7):1120-7.
18. Hyde TM, Weinberger DR. Seizures and schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(4):611-22.
19. Wilson JV, Reynolds EH. Texts and documents. Translation and analysis of a cuneiform text forming part of a Babylonian treatise on epilepsy. *Med Hist* 1990;34(2):185-98.
20. Eadie MJ. The understanding of epilepsy across three millennia. *Clin Exp Neurol* 1994;31:1-12.
21. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy Behav* 2010;17(1):103-8.
22. Kandratavicius L, Hallak JE, Leite JP. What are the similarities and differences between schizophrenia and schizophrenia-like psychosis of epilepsy? A neuropathological approach to the understanding of schizophrenia spectrum and epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014;38:143-7. 23.

- Schijns OE, Hoogland G, Kubben PL, Koehler PJ. The start and development of epilepsy surgery in Europe: a historical review. *Neurosurg Rev* 2015;38(3):447-61.
24. Evans K, McGrath J, Milns R. Searching for schizophrenia in ancient Greek and Roman literature: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107(5):323-30.
 25. Sidiropoulou K, Diamantis A, Magiorkinis E. Hallmarks in 18th- and 19th-century epilepsy research. *Epilepsy Behav* 2010;18(3):151-61.
 26. Gross RA. A brief history of epilepsy and its therapy in the Western Hemisphere. *Epilepsy Res* 1992;12(2):65-74.
 27. Diamantis A, Sidiropoulou K, Magiorkinis E. Epilepsy during the Middle Ages, the Renaissance and the Enlightenment. *J Neurol* 2010;257(5):691-8.
 28. Eadie MJ. Sir Charles Locock and potassium bromide. *J R Coll Physicians Edinb* 2012;42(3):274-9.
 29. Iniesta I. John Hughlings Jackson and our understanding of the epilepsies 100 years on. *Pract Neurol* 2011;11(1):37-41.
 30. Baran B, Bitter I, Ungvari GS, Gazdag G. The birth of convulsive therapy revisited: a reappraisal of László Meduna's first cohort of patients. *J Affect Disord* 2012;136(3):1179-82.
 31. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord* 2001;63(1-3):1-15.
 32. Faedda GL, Becker I, Baroni A, Tondo L, Aspland E, Koukopoulos A. The origins of electroconvulsive therapy: Prof. Bini's first report on ECT. *J Affect Disord* 2010;120(1-3):12-5.
 33. Baran B, Bitter I, Ungvari GS, Nagy Z, Gazdag G. The beginnings of modern psychiatric treatment in Europe. Lessons from an early account of convulsive therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(7):434-40.
 34. Fink M. Meduna and the origins of convulsive therapy. *Am J Psychiatry* 1984;141(9):1034-41.
 35. Kristensen D, Jørgensen MB. Treatment of schizophrenia with electroconvulsive therapy. *Drug Discovery Today* 2011;8(1-2):53-6.
 36. Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000076.
 37. Meduna L. Versuche über die biologische Beeinflussung des Ablaufes der Schizophrenie. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1935;152:235-62.
 38. Gazdag G, Bitter I, Ungvari GS, Baran B, Fink M. László Meduna's pilot studies with camphor inductions of seizures: the first 11 patients. *J ECT* 2009;25(1):3-11.
 39. Thirhalli J, Phutane VH, Muralidharan K, et al. Does catatonic schizophrenia improve faster with electroconvulsive therapy than other subtypes of schizophrenia? *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 3):772-7.
 40. Pompili M, Lester D, Dominici G, Longo L, Marconi G, Forte A, et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 2013;146(1-3):1-9.
 41. Servais S, Anseau M, Mikolajczak G, Desseilles M. L'électroconvulsivothérapie en 2008. *Rev Med Liège* 2008;63(5-6):404-10.
 42. Iancu I, Pick N, Seener-Lorsh O, Dannon P. Patients with schizophrenia or schizoaffective disorder who receive multiple electroconvulsive therapy sessions: characteristics, indications, and results. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:853-62.
 43. Ban TA. Fifty years chlorpromazine: a historical perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3(4):495-500.
 44. Shorter E & Healy D (2007). *Shock Therapy. A history of electroconvulsive treatment in mental illness.* Rutgers University Press.
 45. Algreeshah FS (2016). *Psychiatric Disorders Associated With Epilepsy.* <http://emedicine.medscape.com/article/1186336-overview#a1>
 46. Irwin LG, Fortune DG. Risk factors for psychosis secondary to temporal lobe epilepsy: a systematic review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014;26(1):5-23.
 47. Verhoeven WM, Egger JI, Gunning WB, Bevers M, de Pont BJ. Recurrent schizophrenia-like psychosis as first manifestation of epilepsy: a diagnostic challenge in neuropsychiatry. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 227-31.
 48. Verhoeven WMA, Gunning WB, Tuerlings JHAM, Egger JIM, Tuinier S. Psychosen en epilepsie. *Tijdschrift voor Psychiatrie* 2006;48(10):809-14.
 49. de Araújo Filho GM, da Silva JM, Mazetto L, Marchetti RL, Yacubian EM. Psychoses of epilepsy: a study comparing the clinical features of patients with focal versus generalized epilepsies. *Epilepsy Behav* 2011;20(4):655-8.
 50. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110(4):207-20.
 51. Qin P, Xu H, Laursen TM, Vestergaard M, Mortensen PB. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *BMJ* 2005;331(7507):23.
 52. Qin P, Xu H, Laursen TM, Vestergaard M, Mortensen PB. Epilepsy or a family history of epilepsy increases the risk of schizophrenia or schizophrenia-like psychosis. *EBMH* 2006; 9. www.ebmentalhealth.com.
 53. Verhoeven WMA. Relatie tussen epilepsie en psychose. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(4):219.
 54. Cascella NG, Schretlen DJ, Sawa A. Schizophrenia and epilepsy: is there a shared susceptibility? *Neurosci Res* 2009;63(4):227-35.
 55. Jackson CF, Makin SM, Marson AG, Kerr M. Pharmacological interventions for epilepsy in people with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD005399.
 56. Robertson J, Hatton C, Emerson E, Baines S. Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review. *Seizure* 2015;29:46-62.
 57. Matson JL, Shoemaker ME. Psychopathology and intellectual disability. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24(5):367-71.
 58. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106(2-3):89-107.
 59. Marsh L, Sullivan EV, Morrell M, Lim KO, Pfefferbaum A. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with chronic interictal psychosis. *Psychiatry Res* 2001;108(1):1-15.
 60. Jackson DC, Irwin W, Dabbs K, et al. Ventricular enlargement in new-onset pediatric epilepsies. *Epilepsia* 2011;52(12):2225-32.
 61. Sundram F, Cannon M, Doherty CP, et al. Neuroanatomical correlates of psychosis in temporal lobe epilepsy: voxel-based morphometry study. *Br J Psychiatry* 2010;197(6):482-92.
 62. Xie YJ, Zhou L, Jiang N, et al. Essential roles of leucine-rich glioma inactivated 1 in the development of embryonic and postnatal cerebellum. *Sci Rep* 2015;5:7827.
 63. Friedman JI, Vrijenhoek T, Markx S, et al. CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy. *Mol Psychiatry* 2008;13(3):261-6.
 64. Pollak TA, Nicholson TR, Mellers JD, Vincent A, David AS. Epilepsy-related psychosis: a role for autoimmunity? *Epilepsy Behav* 2014;36:33-8.
 65. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102(1-3):1-18.
 66. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
 67. McNeil TF, Cantor-Graae E, Ismail B. Obstetric complications and congenital malformation in schizophrenia. *Brain Res Brain Res Rev* 2000;31(2-3):166-78.
 68. Schmitt A, Malchow B, Hasan A, Falkai P. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci* 2014;8:19.
 69. Suvisaari JM, Taxell-Lassus V, Pankakoski M, Haukka JK, Lönnqvist JK, Häkkinen LT. Obstetric complications as risk factors for schizophrenia spectrum psychoses in offspring of mothers with psychotic disorder. *Schizophr Bull* 2013;39(5):1056-66.
 70. Batty RA, Rossell SL, Francis A, Hopwood M. Traumatic brain injury and secondary psychosis. *Schizophr Res* 2010;117(2-3):206-7.
 71. Molloy C, Conroy RM, Cotter DR, Cannon M. Is traumatic brain injury a risk factor for schizophrenia? A meta-analysis of case-controlled population-based studies. *Schizophr Bull* 2011;37(6):1104-10.
 72. Matheson SL, Shepherd AM, Laurens KR, Carr VJ. A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;133(1-3):133-42.
 73. Kim E. Does traumatic brain injury predispose individuals to develop schizophrenia? *Curr Opin Psychiatry* 2008;21(3):286-9.
 74. McAllister TW, Ferrell RB. Evaluation and treatment of psychosis after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation* 2002;17(4):357-68.
 75. Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet* 2009;373(9669):1105-10.
 76. Pitkänen A, Immonen R. Epilepsy related to traumatic brain injury. *Neurotherapeutics* 2014;11(2):286-96.
 77. Fujii D, Fujii DC. Psychotic disorder due to traumatic brain injury: analysis of case studies in the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24(3):278-89.
 78. Reeves RR, Panguluri RL. Neuropsychiatric complications of traumatic brain injury. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2011;49(3):42-50.
 79. Fujii DE, Ahmed I. Psychotic disorder caused by traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am* 2014;37(1):113-24.
 80. Hester MS, Danzer SC. Hippocampal granule cell pathology in epilepsy - a possible structural basis for comorbidities of epilepsy? *Epilepsy Behav* 2014;38:105-16.
 81. Senitz D, Beckmann H. Granule cells of the dentate gyrus with basal and recurrent dendrites in schizophrenic patients and controls. A comparative Golgi study. *J Neural Transm* 2003;110(3):317-26.
 82. Lauer M, Beckmann H, Senitz D. Increased frequency of dentate granule cells with basal dendrites in the hippocampal formation of schizophrenics. *Psychiatry Res* 2003;122(2):89-97.
 83. Loganathan MA, Enja M, Lippmann S. FORCED NORMALIZATION: Epilepsy and Psychosis Interaction. *Innov Clin Neurosci* 2015;12(5-6):38-41.
 84. Clemens B. Forced normalisation precipitated by lamotrigine. *Seizure* 2005;14(7):485-9.

85. Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia* 2007;48(Suppl 9):17-9.
86. Société française de neurologie. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. <http://www.sf-neuro.org/>
87. Chen DK, So YT, Fisher RS; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Use of serum prolactin in diagnosing epileptic seizures: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurolog* 2005;65(5):668-75.
88. Aston J, Rechsteiner E, Bull N, Borgwardt S, Gschwandtner U, Riecher-Rössler A. Hyperprolactinaemia in early psychosis-not only due to antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34(7):1342-4.
89. Riecher-Rössler A, Rybakowski JK, Pflueger MO, et al. Hyperprolactinemia in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychol Med* 2013;43(12):2571-82.
90. Peuskens J, Pani L, Detraux J, De Hert M. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review. *CNS Drugs* 2014;28(5):421-53.
91. Cock HR. Drug-induced status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2015;49:76-82.
92. Leach JP, Mohanraj R, Borland W. Alcohol and drugs in epilepsy: pathophysiology, presentation, possibilities, and prevention. *Epilepsia* 2012;53(Suppl 4):48-57.
93. Seneviratne U. Management of the first seizure: an evidence based approach. *Postgrad Med J* 2009;85(1010):667-73.
94. Hart YM. All that shakes is not epilepsy. *J R Coll Physicians Edinb* 2012;42(2):151-4.
95. Smith PE. Epilepsy: mimics, borderland and chameleons. *Pract Neurol* 2012;12(5):299-307.
96. Remy C. Psychose et épilepsie. *La lettre du neurologue* 2001;9(V):377-9.
97. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth edition. DSM-5TM.
98. Butler T, Weisholtz D, Isenberg N, et al. Neuroimaging of frontal-limbic dysfunction in schizophrenia and epilepsy-related psychosis: toward a convergent neurobiology. *Epilepsy Behav* 2012;23(2):113-22.
99. Sachdev PS. Alternating and postictal psychoses: review and a unifying hypothesis. *Schizophr Bull* 2007;33(4):1029-37.
100. Farooq S, Sherin A. Interventions for psychotic symptoms concomitant with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(4):CD006118.
101. Kanner AM. Psychosis of Epilepsy: A Neurologist's Perspective. *Epilepsy Behav* 2000;1(4):219-27.
102. Elliott B, Joyce E, Shorvon S. Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res* 2009;85(2-3):172-86.
103. Canuet L, Ishii R, Pascual-Marqui RD, et al. Resting-state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *PLoS One* 2011;6(11):e27863.
104. Cleary RA, Thompson PJ, Thom M, Foong J. Postictal psychosis in temporal lobe epilepsy: risk factors and postsurgical outcome? *Epilepsy Res* 2013;106(1-2):264-72.
105. Annan M, Bartolomei F, Biberon J, Cottier JP, De Toffol B. Appearance of post ictal psychosis after radiosurgical damage in the temporal lobe. *Seizure* 2015;24:140-2.
106. Adachi N, Matsuura M, Hara T, et al. Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities? *Epilepsia* 2002;43(12):1574-82.
107. Puvvada SC, Kommiseti S, Reddy A. Managing in psychiatric illness patients with epilepsy. *Current Psychiatry* 2014;13(5):30-8.
108. Ipekdal HI, Karadas O, Erdogan E, Gokcil Z. Spectrum of surgical complications of temporal lobe epilepsy surgery: a single - center study. *Turk Neurosurg* 2011;21(2):147-51.
109. Calvet E, Caravotta PG, Scévola L, et al. Psychosis after epilepsy surgery: report of three cases. *Epilepsy Behav* 2011;22(4):804-7.
110. Christodoulou C, Koutroumanidis M, Hennessy MJ, et al. Postictal psychosis after temporal lobectomy. *Neurology* 2002;59(9):1432-5.
111. Mayanagi Y, Watanabe E, Nagahori Y, Nankai M. Psychiatric and neuropsychological problems in epilepsy surgery: analysis of 100 cases that underwent surgery. *Epilepsia* 2001;42(Suppl 6):19-23.
112. Blumer D, Wakhlu S, Davies K, Hermann B. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia* 1998;39(5):478-86.
113. Leinonen E, Tuunainen A, Lepola U. Postoperative psychoses in epileptic patients after temporal lobectomy. *Acta Neurol Scand* 1994;90(6):394-9.
114. Manchanda R, Miller H, McLachlan RS. Post-ictal psychosis after right temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56(3):277-9.
115. Filho GM, Mazetto L, Gomes FL, et al. Pre-surgical predictors for psychiatric disorders following epilepsy surgery in patients with refractory temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2012;102(1-2):86-93.
116. Shaw P, Mellers J, Henderson M, et al. Schizophrenia-like psychosis arising de novo following a temporal lobectomy: timing and risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(7):1003-8.
117. Adachi N, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Akanuma N, et al. Difference in age of onset of psychosis between epilepsy and schizophrenia. *Epilepsy Res* 2008;78(2-3):201-6.
118. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs* 2008;22(1):27-47.
119. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol* 2012;3:195.
120. de Leon J, Santoro V, D'Arrigo C, Spina E. Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8(3):311-34.
121. Nadkarni S, Devinsky O. Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Curr* 2005;5(5):176-81.
122. Zheng H, Chen M, Huang D, et al. Interventions for migraine prophylaxis: protocol of an umbrella systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2015;5(5):e007594.
123. Sarma AK, Khandker N, Kurczewski L, Brophy GM. Medical management of epileptic seizures: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:467-85.
124. Tajti J, Szok D, Csáti A, Vécsei L. Prophylactic Drug Treatment of Migraine in Children and Adolescents: An Update. *Curr Pain Headache Rep* 2016;20(1):1.
125. Bhusal S, Diomampo S, Magrey MN. Clinical utility, safety, and efficacy of pregabalin in the treatment of fibromyalgia. *Drug Healthc Patient Saf* 2016;8:13-23.
126. De Nayer A, Masson AM, Domken AM, et al. La comédication dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(7)(Suppl).
127. Carpenter WT Jr, Kurz R, Kirkpatrick B, et al. Carbamazepine maintenance treatment in outpatient schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(1):69-72.
128. Leucht S, Helfer B, Dold M, Kissling W, McGrath J. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;5:CD001258.
129. Leucht S, Kissling W, McGrath J, White P. Carbamazepine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD001258.
130. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R, et al. A double blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1989;80:250-9.
131. Luchins DJ. Carbamazepine in violent non-epileptic schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1984;20(3):569-71.
132. Brieden T, Ujeyl M, Naber D. Psychopharmacological treatment of aggression in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2002;35(3):83-9.
133. Huband N, Ferriter M, Nathan R, Jones H. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(2):CD003499.
134. Curtis BR. Drug-induced immune neutropenia/agranulocytosis. *Immunohematology* 2014;30(2):95-101.
135. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al; WFSBP Task force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects. *World J Biol Psychiatry* 2013;14(1):2-44.
136. Gundurewa V, Beckmann H, Zimmer R, Ruther E. Effect of valproic acid on schizophrenic syndromes. *Arzneimittelforschung Drug Res* 1980;30:1212-3.
137. Morinigo A, Martin J, Gonzalez S, Mateo I. Treatment of resistant schizophrenia with valproate and neuroleptic drugs. *Hillside J Clin Psychiatry* 1989;11(2):199-207.
138. Wassef AA, Hafiz NG, Hampton D, Molloy M. Divalproex sodium augmentation of haloperidol in hospitalized patients with schizophrenia: clinical and economic implications. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):21-6.
139. Altamura AC, Basile R, Mauri M, Cazzullo CL. Le valpromide dans le traitement d'états psychotiques aigus: une étude clinique ouverte. *Acta Psychiatr Belg* 1986;86:297-304.
140. Linnoila M, Viukari M, Kietala O. Effect of sodium valproate on tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry* 1976;129:114-9.
141. Ichikawa J, Chung YC, Dai J, Meltzer HY. Valproic acid potentiates both typical and atypical antipsychotic-induced prefrontal cortical dopamine release. *Brain Res* 2005;1052(1):56-62.
142. Wassef A, Watson DJ, Morrison P, Bryant S, Flack J. Neuroleptic-valproic acid combination in treatment of psychotic symptoms: a three-case report. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9(1):45-8.
143. Basan A, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1): CD004028.
144. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2004;70(1):33-7.
145. Schwarz C, Volz A, Li C, Leucht S. Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD004028.
146. Saba G, Dumortier G, Kalalou K, et al. Lamotrigine-clozapine combination in refractory schizophrenia: three cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002;14(1):86.

147. Dursun SM, Deakin JF. Augmenting antipsychotic treatment with lamotrigine or topiramate in patients with treatment-resistant schizophrenia: a naturalistic case-series outcome study. *J Psychopharmacol* 2001;15(4):297-301.
148. Dursun SM, McIntosh D, Milliken H. Clozapine plus lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(10):950.
149. Tiihonen J, Hallikainen T, Ryyanen OP, et al. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia: a randomized placebo-controlled crossover trial. *Biol Psychiatry* 2003;54(11):1241-8.
150. Kremer I, Vass A, Gorelik I, et al. Placebo-controlled trial of lamotrigine added to conventional and atypical antipsychotics in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004;56(6):441-6.
151. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, et al. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment resistant schizophrenic patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2007;93(1-3):109-16.
152. Goff DC. Review: lamotrigine may be an effective treatment for clozapine resistant schizophrenia. *Evid Based Ment Health* 2009;12(4):111.
153. Goff DC, Keefe R, Citrome L, et al. Lamotrigine as add-on therapy in schizophrenia: results of 2 placebo-controlled trials. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(6):582-9.
154. Tracy DK, Joyce DW, Sarkar SN, Mateos Fernandez MJ, Shergill SS. Skating on thin ice: pragmatic prescribing for medication refractory schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2015;15:174.
155. Vayisoğlu S, Anil Yağcıoğlu AE, Yağcıoğlu S, et al. Lamotrigine augmentation in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment. *Schizophr Res* 2013;143(1):207-14.
156. Vayisoğlu S, Anil Yağcıoğlu E. [Augmentation strategies in patients with schizophrenia who show partial response to clozapine treatment]. *Türk Psikiyatri Derg* 2014;25(3):201-11.
157. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: augmentation strategies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(3):165-82.
158. Sommer IE, Begemann MJ, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological augmentation strategies for schizophrenia patients with insufficient response to clozapine: a quantitative literature review. *Schizophr Bull* 2012;38(5):1003-11.
159. Chan YC, Miller KM, Shaheen N, Votolato NA, Hankins MB. Worsening of psychotic symptoms in schizophrenia with addition of lamotrigine: a case report. *Schizophr Res* 2005;78(2-3):343-5.
160. Stuve W, Wessels A, Timmerman L. Remission of positive symptomatology of a schizophrenic psychosis after withdrawing lamotrigine: a case report. *Eur Psychiatry* 2004;19(1):59-61.
161. Tourian L, Margolese HC. Late-onset agranulocytosis in a patient treated with clozapine and lamotrigine. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(5):665-7.
162. Muscatello MR, Bruno A, Pandolfo G, et al. Topiramate augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2011;25(5):667-74.
163. Afshar H, Roohafza H, Mousavi G, et al. Topiramate add-on treatment in schizophrenia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Psychopharmacol* 2009;23(2):157-62.
164. Tiihonen J, Halonen P, Wahlbeck K, et al. Topiramate add-on in treatment-resistant schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Psychiatry* 2005;66(8):1012-5.
165. Hahn MK, Cohn T, Teo C, Remington G. Topiramate in schizophrenia: a review of effects on psychopathology and metabolic parameters. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2013;6(4):186-96.
166. Cunningham JW, Wiviott SD. Modern obesity pharmacotherapy: weighing cardiovascular risk and benefit. *Clin Cardiol* 2014;37(11):693-9.
167. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500139215.pdf
168. Nakamura A, Mihara K, Nagai G, Suzuki T, Kondo T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between carbamazepine and aripiprazole in patients with schizophrenia. *Ther Drug Monit* 2009;31(5):575-8.
169. Castberg I, Spigset O. Effects of comedication on the serum levels of aripiprazole: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *Pharmacopsychiatry* 2007;40(3):107-10.
170. Citrome L, Macher JP, Salazar DE, Mallikaarjun S, Boulton DW. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant carbamazepine. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27(3):279-83.
171. Tiihonen J, Vartiainen H, Hakola P. Carbamazepine induced changes in plasma levels of neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 1995;28(1):26-8.
172. Jerling M, Lindstrom L, Bondesson U, Bertilsson L. Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit* 1994;16(4):368-74.
173. Botts S, Diaz FJ, Santoro V, et al. Estimating the effects of co-medications on plasma olanzapine concentrations by using a mixed model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32(6):1453-8.
174. Linnet K, Olesen OV. Free and glucuronidated olanzapine serum concentrations in psychiatric patients: influence of carbamazepine comedication. *Ther Drug Monit* 2002;24(4):512-7.
175. Skogh E, Reis M, Dahl ML, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit* 2002;24(4):518-26.
176. Olesen OV, Linnet K. Olanzapine serum concentrations in psychiatric patients given standard doses: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* 1999;21(1):87-90.
177. Kerbusch Herben V, Cleton A, Berwaerts J, Vandebosch A, Remmerie B. Effect of Carbamazepine on the Pharmacokinetics of Paliperidone Extended Release Tablets at Steady State. *Clin Phar Drug Development* 3(5):371-7.
178. Yasui-Furukori N, Kubo K, Ishioka M, Tsuchimine S, Inoue Y. Interaction between paliperidone and carbamazepine. *Ther Drug Monit* 2013;35(5):649-52.
179. Wittmann M, Hausner H, Köstlbacher A, Hajak G, Haen E. Individual clearance and therapeutic drug monitoring of quetiapine in clinical practice. *Neuro Endocrinol Lett* 2010;31(2):203-7.
180. Nickl-Jockschat T, Paulzen M, Schneider F, Grözinger M. Drug interaction can lead to undetectable serum concentrations of quetiapine in the presence of carbamazepine. *Clin Neuropharmacol* 2009;32(1):55.
181. Santoro V, D'Arrigo C, Migliardi G, et al. Therapeutic drug monitoring of quetiapine effect of coadministration with antiepileptic drugs in patients with psychiatric disorders. *Open Clin Chem J* 2008;1:17-21.
182. Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *J Clin Psychiatry* 2007;68(10):1540-5.
183. Grimm SW, Richtand NM, Winter HR, Stams KR, Reece SB. Effects of cytochrome P450 3A modulators ketoconazole and carbamazepine on quetiapine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(1):58-69.
184. Hasselström J, Linnet K. Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit* 2004;26(5):486-91.
185. Ono S, Mihara K, Suzuki A, et al. Significant pharmacokinetic interaction between risperidone and carbamazepine: its relationship with CYP2D6 genotypes. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;162(1):50-4.
186. Spina E, Avenoso A, Facciola G, et al. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. *Ther Drug Monit* 2000;22(4):481-5.
187. Miceli JJ, Anziano RJ, Robarge L, Hansen RA, Laurent A. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49(Suppl 1):655-705.
188. de Leon J. The effects of antiepileptic inducers in neuropsychopharmacology, a neglected issue. Part I: A summary of the current state for clinicians. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2015;8(2):97-115.
189. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, et al. Effect of adjunctive lamotrigine treatment on the plasma concentrations of clozapine, risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Ther Drug Monit* 2006;28(5):599-602.
190. Jann MW, Hon YY, Shamsi SA, et al V. Lack of pharmacokinetic interaction between lamotrigine and olanzapine in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006;26(5):627-33.
191. Sidhu J, Job S, Bullman J, et al. Pharmacokinetics and tolerability of lamotrigine and olanzapine coadministered to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61(4):420-6.
192. Facciola G, Avenoso A, Spina E, Perucca E. Inducing effect of phenobarbital on clozapine metabolism in patients with chronic schizophrenia. *Ther Drug Monit* 1998;20(6):628-30.
193. Wong YW, Yeh C, Thyrum PT. The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21(1):89-93.
194. Rosaria Muscatello M, Pacetti M, Cacciola M, et al. Plasma concentrations of risperidone and olanzapine during coadministration with oxcarbazepine. *Epilepsia* 2005;46(5):771-4.
195. Migliardi G, D'Arrigo C, Santoro V, et al. Effect of topiramate on plasma concentrations of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine in patients with psychotic disorders. *Clin Neuropharmacol* 2007;30(2):107-13.
196. Eryilmaz G, Hizli Sayar G, Özten E, et al. Effect of valproate on the plasma concentrations of aripiprazole in bipolar patients. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014;18(4):288-92.
197. Citrome L, Josiansen R, Bark N, Salazar DE, Mallikaarjun S. Pharmacokinetics of aripiprazole and concomitant lithium and valproate. *J Clin Pharmacol* 2005;45(1):89-93.
198. Diaz FJ, Eap CB, Ansermet N, et al. Can valproic acid be an inducer of clozapine metabolism? *Pharmacopsychiatry* 2014;47(3):89-96.
199. Wong JO, Leung SP, Mak T, et al. Plasma clozapine levels and clinical response in treatment-refractory Chinese schizophrenic patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(2):251-64.

200. Conca A, Beraus W, König P, Waschgl R. A case of pharmacokinetic interference in comedication of clozapine and valproic acid. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:234-5.
201. Facciola G, Avenoso A, Scordo MG, et al. Small effects of valproic acid on the plasma concentrations of clozapine and its major metabolites in patients with schizophrenic or affective disorders. *Ther Drug Monit* 1999;21(3):341-5.
202. Longo LP, Salzman C. Valproic acid effects on serum concentrations of clozapine and norclozapine. *Am J Psychiatry* 1995;152:650.
203. Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando JC, et al. Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14(2):119-25.
204. Finley P, Warner D. Potential impact of valproic acid therapy on clozapine disposition. *Biol Psychiatry* 1994;36(7):487-8.
205. Spina E, D'Arrigo C, Santoro V, et al. Effect of valproate on olanzapine plasma concentrations in patients with bipolar or schizoaffective disorder. *Ther Drug Monit* 2009;31(6):758-63.
206. Bergemann N, Kress KR, Abu-Tair F, Frick A, Kopitz J. Valproate lowers plasma concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(4):432-4.
207. Winter HR, DeVane CL, Figueroa C, et al. Open-label steady-state pharmacokinetic drug interaction study on co-administered quetiapine fumarate and divalproex sodium in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol* 2007;22(7):469-76.
208. Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, et al. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int Clin Psychopharmacol* 2006;21(2):81-5.
209. Yoshimura R, Shinkai K, Ueda N, Nakamura J. Valproic acid improves psychotic agitation without influencing plasma risperidone levels in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 2007;40(1):9-13.
210. Ravindran A, Silverstone P, Lacroix D, et al. Risperidone does not affect steady-state pharmacokinetics of divalproex sodium in patients with bipolar disorder. *Clin Pharmacokinet* 2004;43(11):733-40.
211. Haslemo T, Olsen K, Lunde H, Molden E. Valproic Acid significantly lowers serum concentrations of olanzapine-an interaction effect comparable with smoking. *Ther Drug Monit* 2012;34(5):512-7.
212. Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. Clinically significant drug interactions with atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2013;27(12):1021-48.
213. Gazdag G, Barna I, Iványi Z, Tolna J. The impact of neuroleptic medication on seizure threshold and duration in electroconvulsive therapy. *Ideggyogy Sz* 2004;57(11-12):385-90.
214. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs* 2015;29(2):101-11.
215. Hedges D, Jepsen K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs Today (Barc)* 2003;39(7):551-7.
216. Marcus A, Ammermann C, Bahro M, Schmidt MH. Benzodiazepine administration induces exogenic psychosis: a case of child abuse. *Child Abuse Negl* 1995;19(7):833-6.
217. Marcus A, Bahro M, Sartoris J, Schmidt MH. Acute exogenic psychosis following oral ingestion of 2 mg lorazepam in an eleven-year-old boy. *Pharmacopsychiatry* 1993;26(3):102-3.
218. Sienaert P, Bouckaert F, Milo W, Peuskens J. Electroconvulsive therapy in Belgium: a questionnaire study on the practice of electroconvulsive therapy in Flanders and the Brussels Capital region. *J ECT* 2005;21(1):3-6.
219. Sienaert P, Dierick M, Degraeve G, Peuskens J. Electroconvulsive therapy in Belgium: a nationwide survey on the practice of electroconvulsive therapy. *J Affect Disord* 2006;90(1):67-71.
220. Sienaert P, Falconieri T, Obbels J, van den Ameel H, Bouckaert F. Improving Practice in Electroconvulsive Therapy: A Nationwide Survey in Belgium. *J ECT* 2016;32(1):29-32.
221. Sienaert P, De Fruyt J, Dierick M. Électroconvulsothérapie: recommandations pour la pratique clinique. *Academia press* 2007.
222. Mahadevaiah M, Thirthalli J, Gangadhar BN. Discrepancy in research on ECT in schizophrenia and depression: a global perspective. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(8):997-8.
223. Zervas IM, Theleritis C, Soldatos CR. Using ECT in schizophrenia: a review from a clinical perspective. *World J Biol Psychiatry* 2012;13(2):96-105.
224. Hatta K, Miyakawa K, Ota T, et al. Maximal response to electroconvulsive therapy for the treatment of catatonic symptoms. *J ECT* 2007;23(4):233-5.
225. Weder ND, Muralee S, Penland H, Tampi RR. Catatonia: a review. *Ann Clin Psychiatry* 2008;20(2):97-107.
226. Mallet L, Masson A, De Nayer A, et al. Moduler un traitement antipsychotique en schizophrénie: pourquoi, quand, comment? *Neurone* 2015;20(3)(Suppl.).
227. Flamarique I, Castro-Fornieles J, Garrido JM, et al. Electroconvulsive therapy and clozapine in adolescents with schizophrenia spectrum disorders: is it a safe and effective combination? *J Clin Psychopharmacol* 2012;32(6):756-66.
228. Masson A, De Nayer A, Dubois V, et al. Application de l'évidence based medicine (EBM) dans la schizophrénie. *Neurone* 2008;13(9)(Suppl.).
229. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 3: Update 2015 Management of special circumstances: Depression, Suicidality, substance use disorders and pregnancy and lactation. *World J Biol Psychiatry* 2015;16(3):142-70.
230. Trevino K, McClintock SM, Husain MM. A review of continuation electroconvulsive therapy: application, safety, and efficacy. *J ECT* 2010;26(3):186-95.
231. Barnes R. The use of ECT as continuation or maintenance treatment (pp. 196-203). In: Waite J, Easton A. *The ECT handbook* (3rd Ed.). RCPsych Publications 2013.
232. Chanpattana W, Chakrabhand ML, Sackeim HA, et al. Continuation ECT in treatment-resistant schizophrenia: a controlled study. *J ECT* 1999;15(3):178-92.
233. Chanpattana W. Maintenance ECT in treatment-resistant schizophrenia. *J Med Assoc Thai* 2000;83(6):657-62.
234. Lévy-Rueff M, Jurgens A, Lóo H, Olié JP, Amado I. [Maintenance electroconvulsive therapy and treatment of refractory schizophrenia]. *Encephale* 2008;34(5):526-33.
235. Swoboda E, Conca A, König P, Waanders R, Hansen M. Maintenance electroconvulsive therapy in affective and schizoaffective disorder. *Neuropsychobiology* 2001;43(1):23-8.
236. Rabheru K. Maintenance electroconvulsive therapy (M-ECT) after acute response: examining the evidence for who, what, when, and how? *J ECT* 2012;28(1):39-47.
237. Suzuki K, Takano T, Ebina Y, et al. Continuation electroconvulsive therapy to prevent relapse of schizophrenia in relapse-prone patients. *J ECT* 2007;23(3):204-5.
238. Petrides G, Tobias KG, Kellner CH, Rudorfer MV. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for mood disorders: review of the literature. *Neuropsychobiology* 2011;64(3):129-40.
239. American Psychiatric Association. *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging. A Task Force Report of the American Psychiatric Association.* Washington, DC, USA: American Psychiatric Association, 2001. <http://www.ect.org/resources/apatask.html>
240. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004;161(2 Suppl):1-56.
241. Baldinger P, Lotan A, Frey R, et al. Neurotransmitters and electroconvulsive therapy. *J ECT* 2014;30(2):116-21.
242. Rosenquist PB, Miller B, Pillai A. The antipsychotic effects of ECT: a review of possible mechanisms. *J ECT* 2014;30(2):125-31.
243. Landau AM, Chakravarty MM, Clark CM, Zis AP, Doudet DJ. Electroconvulsive therapy alters dopamine signaling in the striatum of non-human primates. *Neuropsychopharmacology* 2011;36(2):511-8.
244. Tremolizzo L, Doueiri MS, Dong E, Grayson DR, Davis J, Pinna G, et al. Valproate corrects the schizophrenia-like epigenetic behavioral modifications induced by methionine in mice. *Biol Psychiatry* 2005;57(5):500-9.
245. Hasan A, Mitchell A, Schneider A, Halene T, Akbarian S. Epigenetic dysregulation in schizophrenia: molecular and clinical aspects of histone deacetylase inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263(4):273-84.
246. Zohar J, Stahl S, Moller HJ, et al. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25(12):2318-25.

The work of the Belgian Discussion Board
on AntiPsychotic Treatment is performed
in scientific collaboration with
the Janssen Academy.