



Psychiatric comorbidities of epilepsy: A practical point on evaluation and treatment

Prof. Nahathai Wongpakaran, MD, FRCPsychT
Geriatric Psychiatry Unit, Department of Psychiatry,
Faculty of Medicine, CMU

26 Nov 2022

Outline

Psychiatric comorbidity of epilepsy

Evaluation

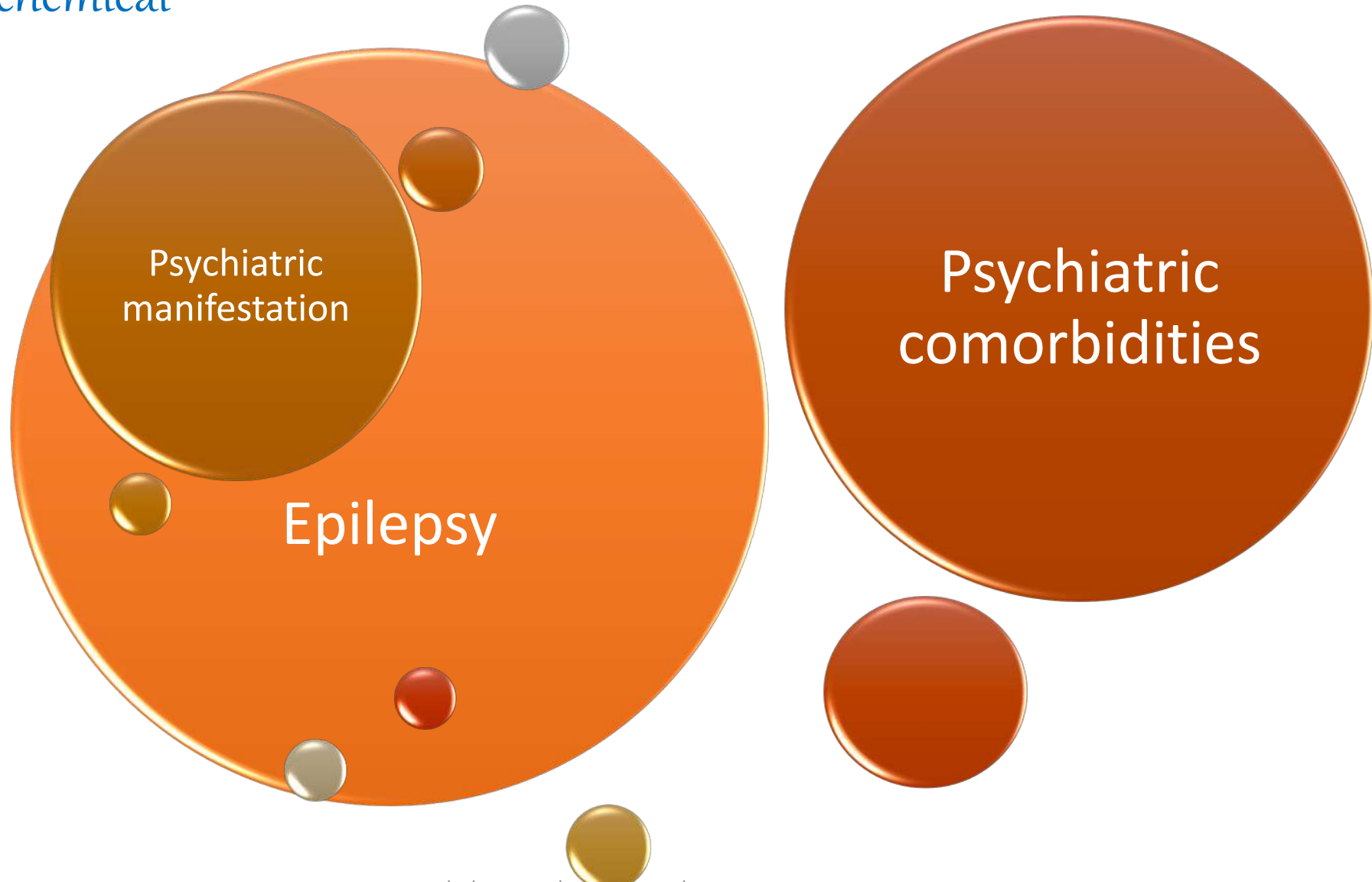
Management



Psychiatric comorbidity of epilepsy

Common neurochemical mechanisms

Loss of previous functioning



Psychiatric comorbidities in patients with epilepsy

Depression: most common

Anxiety: second most common

Psychosis

Cognitive impairment/Neurocognitive disorders

Personality change

Substance use disorders

LaFrance WC Jr, et al. *Int Rev Neurobiol.* 2008.; Lu N, et al. *J Clin Neurol.* 2021.

Meta-analysis

Table 3. Pooled prevalence rates for the included articles

	Anxiety disorders					Mood disorders			
	GAD	Panic disorder	OCD	PTSD	Total	MDD	Dysthymia	Bipolar disorder	Total
Jansen et al. ¹⁶	10.3	12.6	2.3	3.4	-	12.6	-	-	-
Patel et al. ¹⁷	-	-	-	-	-	13.0	-	-	-
Nogueira et al. ¹⁸	0.7	-	-	-	12.5	9.7	2.8	-	34.7
Vujisić et al. ¹⁹	-	-	-	-	21.42	32.85	-	-	-
Clarke et al. ²⁰	-	-	-	-	-	-	-	1.9	-
Akanuma et al. ²¹	-	-	-	-	-	-	-	-	13.4
Amruth et al. ²²	-	1.3	-	-	-	26.3	-	-	-
Labudda et al. ²³	7.1	7.2	2.3	16.7	40.5	4.8	7.1	-	38.1
Balibey et al. ²⁴	-	-	-	-	26.8	34.14	-	-	-
Kanner et al. ²⁵	10.6	2.1	2.7	-	14.9	16.5	2.7	-	16.5
Kwon et al. ²⁶	17.3	-	-	-	-	10.0	-	-	-
Gonçalves and Cendes ²⁷	-	-	-	-	-	-	24	12	68
Bakken et al. ²⁸	-	-	-	-	-	-	-	1.5	-
Ertekin et al. ²⁹	3.6	-	7.1	1.8	-	19.6	3.6	-	-
Chandrasekharan et al. ³⁰	-	-	-	-	-	63.3	-	-	-
Wiglusz et al. ³¹	2.1	13.5	-	-	16.7	-	-	-	-
McLaughlin et al. ³²	-	-	-	-	-	21.9	40.6	-	-
Rashid et al. ³³	-	-	-	-	-	41.5	-	-	-
Salinsky et al. ³⁴	-	-	-	35.0	34.9	33.0	-	-	39.7
Gandy et al. ³⁵	20.0	-	0.7	-	30.0	24.0	7.0	-	31.0
Mula et al. ³⁶	-	-	-	-	-	-	-	11.9	-
de Araújo Filho et al. ³⁷	14.2	-	0.5	-	16.1	21.2	2.4	0.5	24.2
de Oliveira et al. ³⁸	21.9	9.6	11.0	-	42.5	21.9	2.7	9.6	49.3
Average	11.1	7.0	3.8	14.2	25.6	25.1	10.3	6.2	35.0
	Substance-abuse disorders			Psychotic disorders					
	Alcohol abuse	Drug abuse	Total	Schizophrenia	Psychosis	Total			
Jansen et al. ¹⁶	-	-	-	-	-	8			
Patel et al. ¹⁷	8.7	7.8	-	-	10.4	-			
Clarke et al. ²⁰	-	-	-	2.4	-	5.2			
Akanuma et al. ²¹	-	-	0.6	1.3	-	-			
Amruth et al. ²²	2.5	-	-	-	2.5	2.5			
Labudda et al. ²³	-	-	2.4	-	-	-			
Bakken et al. ²⁶	5.74	4.32	-	1.72	-	3.75			
Ertekin et al. ²⁹	-	-	-	-	-	1.8			
Salinsky et al. ³⁴	-	-	20.6	-	-	-			
de Araújo Filho et al. ³⁷	0.5	-	-	-	-	9.4			
de Oliveira et al. ³⁸	-	-	-	1.4	4.1	5.5			
Average	4.4	6.1	7.9	1.7	5.7	5.2			

GAD: generalized anxiety disorder, MDD: major depressive disorder, OCD: obsessive-compulsive disorder, PTSD: post-traumatic stress disorder.

Lu N, et al. J Clin Neurol. 2021.

Meta-analysis

Lu N, et al. J Clin Neurol. 2021.

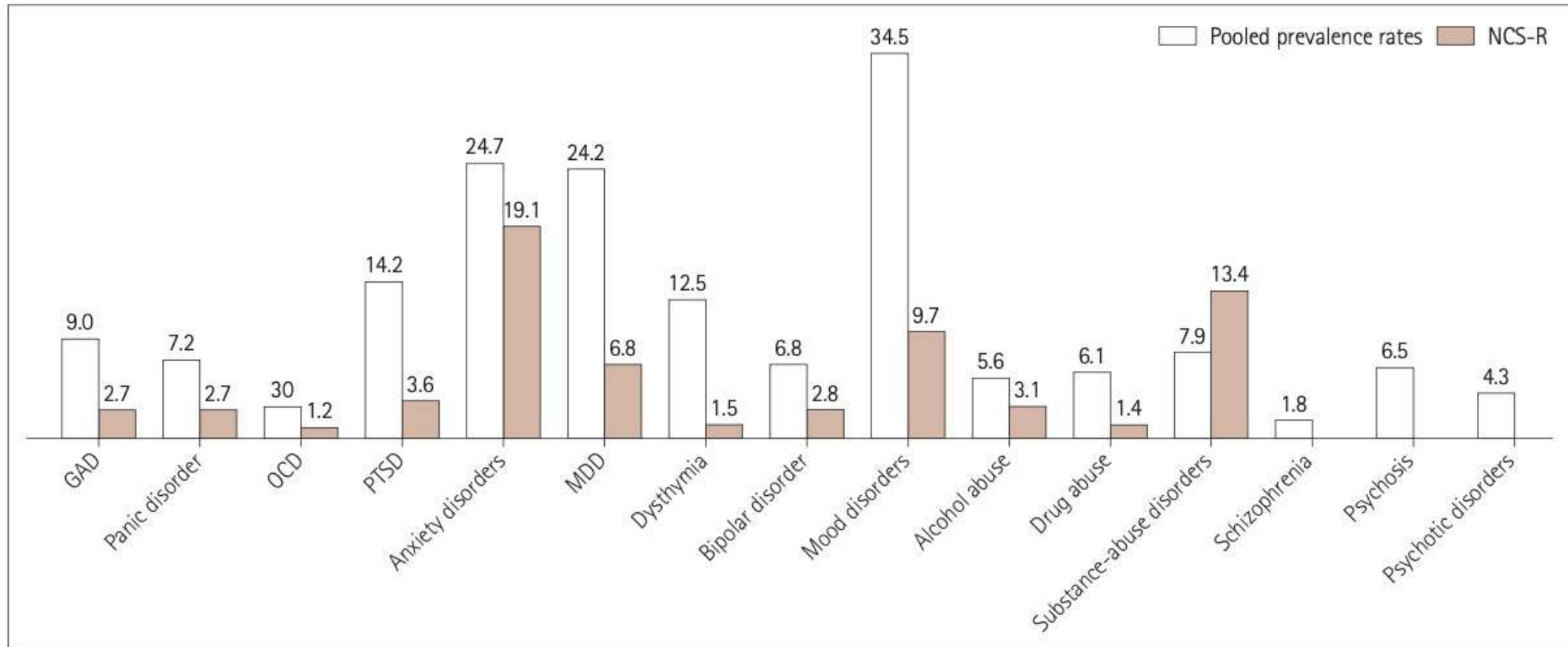


Fig. 3. Comparisons of pooled prevalence rates with those from the NCS-R. GAD: generalized anxiety disorder, MDD: major depressive disorder, NCS-R: National Comorbidity Survey Replication, OCD: obsessive-compulsive disorder, PTSD: post-traumatic stress disorder.

Others

Genetics, e.g., PCDH19-variant

Features

- Mental retardation/Intelligence disorder
- Hyperactive/ADHD like
 - Inattention, hyperactivity & irritability/aggressiveness
- Autism
 - Poor social recognition, repetition, lack of theory of mind
- Obsessive-compulsive

Kolc KL, et al. Mol Psychiatry. 2019.

Role of neurologists in treating psychiatric disorders

Depressive disorders

- Major depressive disorder
- Dysthymic disorder

Anxiety disorders

- Generalized anxiety disorder
- Panic disorder

Munger Clary HM, et al. Epilepsy Behav. 2019.


Depressive disorder not otherwise specified (NOS)

Anxiety disorder not otherwise specified (NOS)

Psychiatric conditions that neurologists can identify and treat

- Have temporality to seizures:
 - peri-ictal,
 - inter-ictal,
 - induced by anticonvulsants

Munger Clary HM, et al. *Epilepsy Behav.* 2019.



Evaluation of psychiatric disorders in patients with epilepsy

Depression

- Common presenting symptoms
 - **Suicidality** is a late sign/symptom
 - 'Core symptoms' may not be the presenting symptoms but are essential for the diagnosis
 - Depressed **mood**
 - Decreased **interest**
 - Non-core symptoms
 - Vegetative symptoms: altered **sleep** and **appetite**
 - Physical symptoms: altered **psychomotor activity** and decreased **energy**
 - **Cognitive** impairment and **negative cognitive triads** (i.e., self, world, and future)

Major depressive episode (MDE)

- Severity
 - Most of the day
 - Nearly every day
- Duration
 - 2 weeks

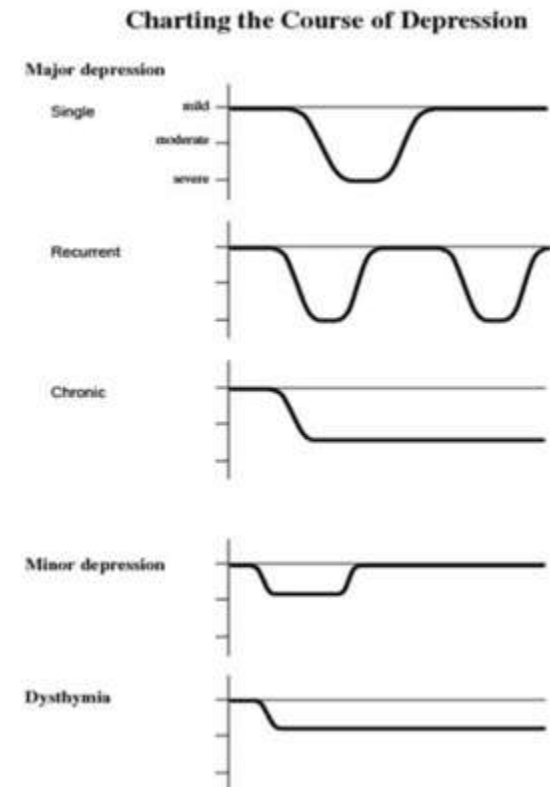
NOS

- Severity < MDE
- Duration < 2 weeks

APA. DSM 5. 2013.

Dysthymia

- Core symptom → Depressed mood
 - At least **2/6 criteria**, at least **2 years**. No-symptom period is not longer than **2 months**.
1. Poor appetite or overeating.
 2. Insomnia or hypersomnia.
 3. Low energy or fatigue.
 4. Poor concentration or difficulty making decisions.
 5. Low self-esteem.
 6. Feelings of hopelessness.



Screening tools for depression

- PHQ-9
- Geriatric Depression Scale: TGDS-15, TGDS-6 (Wongpakaran N, et al. 2012.; Wongpakaran N, et al. 2019.) www.wongpakaran.com
- Outcome Inventory-21: depression, anxiety, somatization & interpersonal difficulty

ชื่อ _____ สกุล _____
 Date / / 25

แบบวัดความเศร้าในผู้สูงอายุไทย 15 ข้อ (TGDS-15)* [Wongpakaran N, et al. Psychogeriatrics. 2012.](#)

เลือกคำตอบที่ตรงกับความรู้สึกของคุณในช่วง 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา

หัวข้อ	คำตอบ	
1. โดยทั่วไปแล้วคุณพึงพอใจกับชีวิตตัวเองหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
2. คุณลดกิจกรรมหรือความสนใจในสิ่งต่างๆลงหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
3. คุณรู้สึกว่าชีวิตคุณว่างเปล่าหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
4. คุณรู้สึกเบื่อๆ อยู่บ่อยครั้งหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
5. คุณอารมณ์ดีเป็นส่วนใหญ่หรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
6. คุณกลัวว่าจะอะไรร้ายๆ จะเกิดขึ้นกับคุณหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
7. คุณรู้สึกมีความสุขเป็นส่วนใหญ่หรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
8. คุณรู้สึกหมดหนทางอยู่บ่อยครั้งหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
9. คุณชอบอยู่กับบ้านมากกว่าออกไปหาอะไรทำนอกบ้านหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
10. คุณรู้สึกว่าคุณมีปัญหาความจำมากกว่าใครๆหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
11. คุณคิดว่าการที่มีชีวิตอยู่มาได้จนถึงทุกวันนี้มันช่างแสนวิเศษใช่หรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
12. คุณรู้สึกหรือไม่ว่าชีวิตที่กำลังเป็นอยู่ตอนนี้ช่างไร้ค่าเหลือเกิน	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
13. คุณรู้สึกมีกำลังเต็มที่หรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
14. คุณรู้สึกหมดหวังกับสิ่งที่กำลังเผชิญอยู่หรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
15. คุณคิดว่าคนอื่นๆ ดีกว่าคุณหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่

คะแนนรวม _ /15

nahathai.wongpakaran@cmu.ac.th

แบบวัดความเศร้าในผู้สูงอายุไทย 6 ข้อ (TGDS-6)

Wongpakaran N, et al. Heliyon, 2019.

หัวข้อ	คำตอบ	
1. โดยทั่วไปแล้วคุณพึงพอใจกับชีวิตตัวเองหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
2. คุณรู้สึกเบื่อๆ อยู่บ่อยครั้งหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
3. คุณอารมณ์ดีเป็นส่วนใหญ่มัหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
4. คุณรู้สึกหมดหนทางอยู่บ่อยครั้งหรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
5. คุณรู้สึกหรือไม่ว่าชีวิตที่กำลังเป็นอยู่ตอนนี้ช่างไร้ค่าเหลือเกิน	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
6. คุณรู้สึกหมดหวังกับสิ่งที่คุณกำลังเผชิญอยู่หรือไม่	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
คะแนนรวม	__/6	

คะแนนตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป บ่งชี้ว่ามีภาวะซึมเศร้า

แบบสอบถามอาการ 21 ข้อ (Outcome Inventory-21)

(Psychological Distress Questionnaire)

มองย้อนกลับไปช่วงสัปดาห์ที่ผ่านมาจนถึงตอนนี้ ท่านลองอธิบายความรู้สึกของท่านว่าตรงกับข้อใดบ้าง และบ่อยแค่ไหน (โปรดวงกลมรอบข้อความที่ตรงกับความรู้สึกของท่าน)

1. ฉันมีอาการปวดตามส่วนต่างๆของร่างกาย	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
2. ฉันเชื่อว่าคงจะไม่สามารถมีชีวิตที่มีความสุขได้อย่างคนอื่น	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
3. ฉันรู้สึกเบื่อสิ่งต่างๆ	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
4. ฉันรู้สึกลำบากที่จะไปทำความรู้จักกับคนอื่น	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
5. ฉันรู้สึกไร้ความหวังในชีวิต	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
6. ฉันรู้สึกแน่นที่ศีรษะหรือจมูก	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
7. ฉันรู้สึกถูกกีดกันจากคน หรือ สิ่งรอบข้าง	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
8. ฉันรู้สึกชาหรือชู่ซ่าตามตัว	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
9. ฉันรู้สึกไม่เป็นสุข เพราะความกลัวบางอย่างหรือบางสถานการณ์	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
10. ฉันเข้าใกล้คนอื่นไม่ได้	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
11. ฉันไม่มีสมาธิจะทำอะไร	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
12. ฉันมีอาการปวดหัว	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
13. ฉันรู้สึกอึดอัดเวลาอยู่กับคนอื่นที่ไม่ใช่คนในครอบครัว	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
14. ฉันรู้สึกว่าไม่มีเป้าหมายในชีวิต	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
15. ฉันกังวลไปแทบทุกเรื่อง	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
16. ฉันชอบที่จะอยู่ตามลำพังแทนที่จะคบหาสมาคมกับคนอื่น	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
17. ฉันรู้สึกสะบัดร้อน สะบัดหนาว	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
18. ฉันรู้สึกหตุหตุ ซึมเศร้า	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
19. ฉันได้ยินเสียงสิ่งๆในหู	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
20. ฉันไม่สามารถทำงานหรือเรียนหนังสือได้อย่างที่ควรจะเป็น	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด
21. ฉันคิดจะจบชีวิตตนเอง	ไม่เลย	น้อยมาก	บางครั้ง	บ่อยครั้ง	แทบจะตลอด

> Heliyon. 2022 Jun 7;8(6):e09682. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e09682. eCollection 2022 Jun.

Development and validation of 21-item outcome inventory (OI-21)

Nahathai Wongpakaran ¹, Tinakon Wongpakaran ¹, Zsuzsanna Kövi ²

Affiliations + expand

PMID: 35711988 PMID: PMC9193908 DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09682

Free PMC article

Abstract

Background: Outcome measurement is important for monitoring patients' progress. The study aimed to develop an outcome inventory (OI) for clinical use in routine practice in psychiatric services and to examine the psychometric properties of the newly developed OI.

Methods: 48 items measuring anxiety, depression, interpersonal difficulties, and somatization were collected. Factor analysis was used to reduce the number of items. The final OI consisting of 21 items was then examined for psychometric properties among 1302 participants, 880 were nonclinical and 422 clinical patients. Tests included confirmatory factor analysis, internal consistency, test-retest reliability, convergent and discriminant validity, and diagnostic ability for major depression. Responsiveness was compared between baseline and 3-month follow-up.

Results: Confirmatory factor analysis revealed the OI-21 demonstrated the designated four components. Cronbach's alpha was good to excellent for all subjects with good test-retest reliability, concurrent validity, convergent and discriminant validity. It demonstrated area under the ROC curve of 0.89 indicating good diagnostic performance. Sensitivity to change after 3 months was observed in both types of treatment. However, interpersonal difficulties were sensitive to change in those receiving additional psychotherapy.

Conclusion: OI-21 demonstrated its validity, reliability, and sensitivity to change. It constitutes a promising tool for outcome assessment in nonclinical populations and among psychiatric patients.

Generalized anxiety disorder (GAD)

- ✓ Anxiety and worry
- ✓ A number of events or activities
- ✓ 6 months
- ✓ 3/6 symptoms
 1. Restlessness or feeling keyed up or on edge.
 2. Being easily fatigued.
 3. Difficulty concentrating or mind going blank.
 4. Irritability.
 5. Muscle tension.
 6. Sleep disturbance



APA. DSM 5. 2013.

GAD-7

GAD-7

Over the last 2 weeks, how often have you been bothered by the following problems?	Not at all	Several days	More than half the days	Nearly every day
1. Feeling nervous, anxious or on edge	0	1	2	3
2. Not being able to stop or control worrying	0	1	2	3
3. Worrying too much about different things	0	1	2	3
4. Trouble relaxing	0	1	2	3
5. Being so restless that it is hard to sit still	0	1	2	3
6. Becoming easily annoyed or irritable	0	1	2	3
7. Feeling afraid as if something awful might happen	0	1	2	3

Total Score = — = — + — + —

Score	Risk Level	Intervention
0-4	No to Low Risk	None
5-9	Mild	Provide general feedback, repeat GAD-7 at follow up, consider adjusting treatment plan if not improving in last 4 weeks
10-14	Moderate	Further evaluation recommended; For active treatment plans consider adjustment; For text therapy clients monitor for synchronous therapy
15+	Severe	Adjust treatment plan; focused assessment of safety plan and pharmacotherapy evaluation/ re-evaluation; If emergent need then consider referral to higher level of care; Client is not a good candidate for text therapy/asynchronous

Spitzer RL, et al. Arch Intern Med. 2006.

Panic disorder

* Panic attack + anticipatory anxiety

* 4/13 symptoms

* Reach the peak in 10 min.

- | | |
|--|---|
| 1) palpitations, pounding heart, or accelerated heart rate | 8) feeling dizzy, unsteady, lightheaded, or faint |
| 2) sweating | 9) derealization (feelings of unreality) or depersonalization (being detached from oneself) |
| 3) trembling or shaking | 10) fear of losing control or going crazy |
| 4) sensations of shortness of breath or smothering | 11) fear of dying |
| 5) feeling of choking | 12) paresthesias (numbness or tingling sensations) |
| 6) chest pain or discomfort | 13) chills or hot flushes |
| 7) nausea or abdominal distress | |

Psychosis

- ‘Organic psychosis’
- Hallucination
 - More common: visual & auditory
 - Less common: gustatory, tactile, olfactory
- Delusion
 - Common: Paranoid e.g., persecutory



Management of psychiatric symptoms in patients with epilepsy

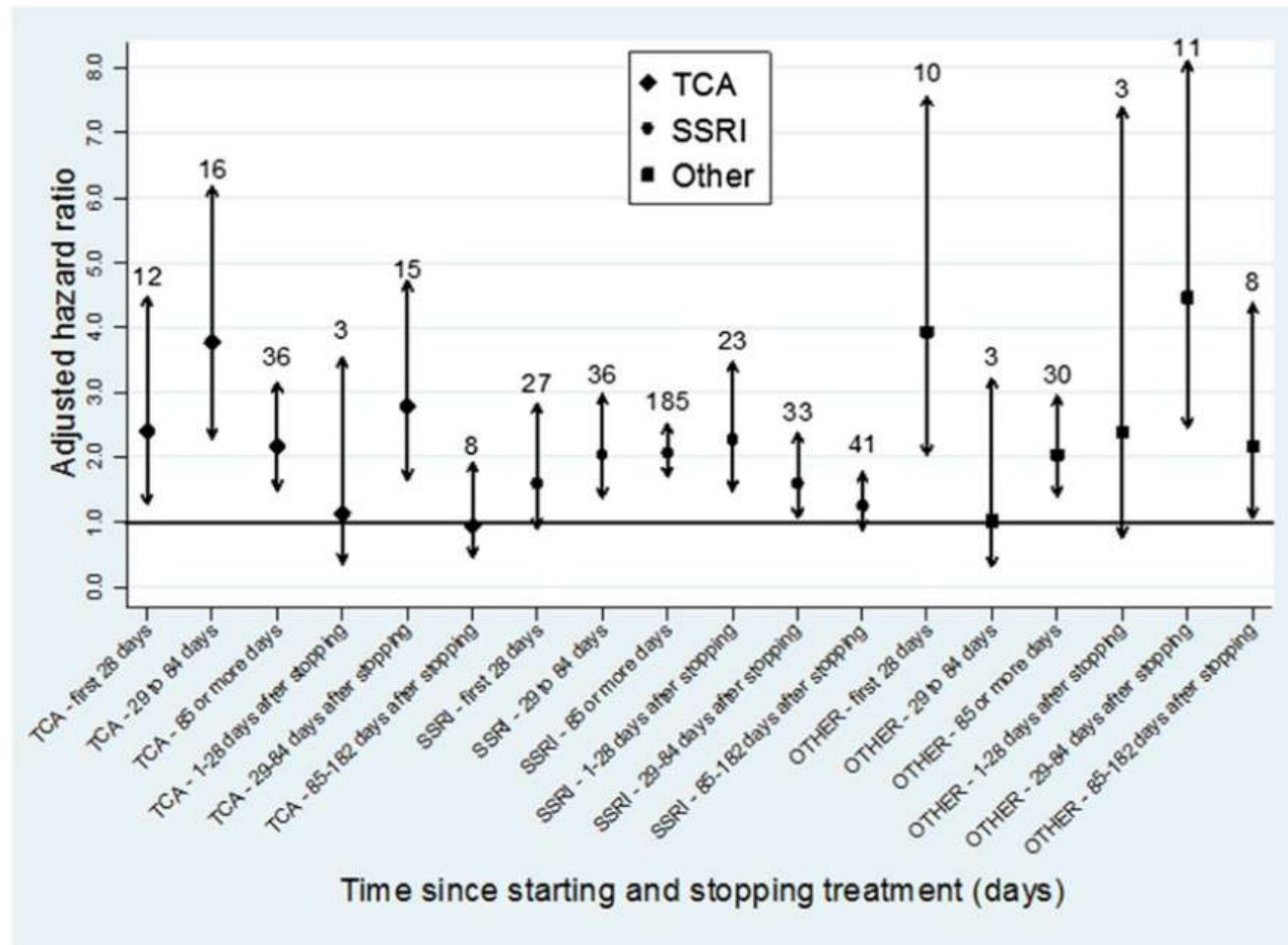


Fig. 1 Adjusted hazard ratios and 95 % confidence intervals for epilepsy/seizures, for time since starting and stopping treatment by drug class over 5 years of follow-up. Note: numbers above each arrow are the number of cases of epilepsy/seizures in that category

Antidepressants

Drugs Frequently Implicated in Drug Induced Seizures

Table 1: Drugs frequently implicated in causing seizures

Class of drugs	Examples
Anti-epileptics	Phenytoin, carbamazepine, lamotrigine, tiagabine, vigabatrin
Antidepressants and Antipsychotics	Tricyclic antidepressants, citalopram, escitalopram, bupropion, SSRI, venlafaxine, lithium, chlorpromazine, phenothiazine, clozapine, olanzapine, quetiapine
Analgesics	Propoxyphene, tramadol, mefenamic acid, salicylates, meperidine, Phenylbutazone
Drugs of Abuse	Cocaine, amphetamines, MDMA, phencyclidine, ketamine
Withdrawal	Ethanol, baclofen, sedatives – hypnotics
Miscellaneous agents	Methylxanthines, isoniazid, anticholinergics, organochlorine pesticides, organophosphate pesticides, camphor, lindane, nerve agents, carbamates, chloroquine, quinine, asphyxiants, Iron
Natural Substances	Gyomitra esculenta (mushrooms), jimson weed (Datura stramonium), ephedra

Table 2: Seizures induced by Antidepressant.

Probability of inducing seizures	Antidepressants
High	Clomipramine, amoxapine, maprotiline, bupropion
Intermediate	Amitryptiline, imipramine, desipramine, nortryptiline, protryptiline, doxepin
Low	Fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, trazodone
Minimal	Tranlycypromine, phenelzine

Vaidya PH, et al. J Pharmacol Clin Res. 2017.

Use of antidepressants in epilepsy

Table 5

Psychotropics and seizures^[1,2]

High risk	Intermediate risk	Low risk
Antidepressants <ul style="list-style-type: none">• Amoxapine• Bupropion• Clomipramine• Maprotiline• Mianserin• Imipramine in higher doses	Amitriptyline Imipramine	SSRIs Trazadone Venlafaxine MAOI Mirtazapine
Antipsychotics <ul style="list-style-type: none">• Chlorpromazine (dose related)• Clozapine (titration and dose related)	Haloperidol	Fluphenazine Trifluoperazine Risperidone Olanzapine Quetiapine

[Open in a separate window](#)

SSRIs – Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; MAOI – Monoamine Oxidase Inhibitors

Grover S, et al. Indian J Psychiatry. 2022

Potential algorithm for treatment of depression or anxiety in the context of epilepsy

- 1 Establish symptoms with in depth clinical interview and use of rating scales.
 - 2 Consider whether mood or anxiety symptoms are exacerbated by current antiepileptic drugs, e.g. levetiracetam, phenobarbital.
 - 3 Establish neuro-vegetative symptoms that may represent tangible targets of treatment. Examples include insomnia, appetite disturbance, decreased energy, blunted affect.
 - 4 Initiate low dose of antidepressant and inform regarding common potential side effects.
 - 5 Facilitate a return visit within 1–3 weeks in order to assess tolerability and to assure that activation related mood disruption is not occurring.
 - 6 Consider dose adjustment in the first 2–5 weeks of treatment depending upon tolerability and symptom relief.
 - 7 Expect that patients will return to the office every 1–3 weeks in the initial months of treatment as this is the riskiest time for adverse reactions.
 - 8 Consider using follow up rating scales to assess progress and to assist in making determinations about referral to psychiatry.
-

Munger Clary HM, et al. Epilepsy Behav. 2019.

Drug treatment of depression

The drug treatment of depression is summarised in Figure 3.1.

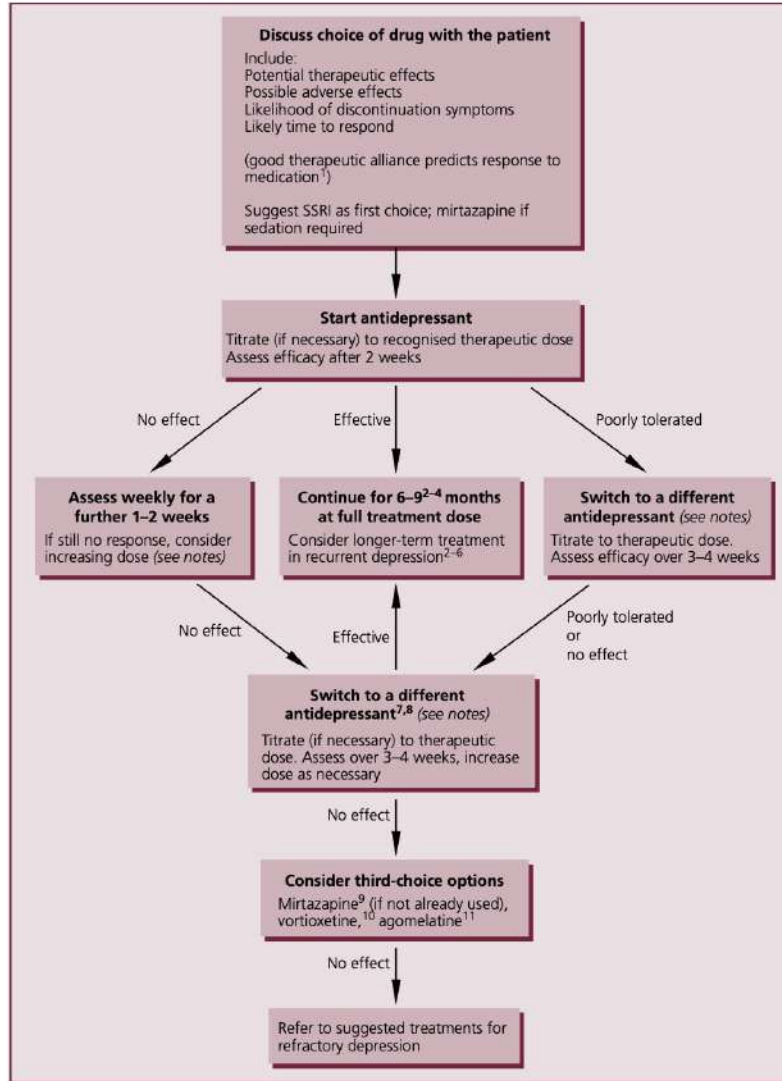


Table 3.1 The recommended minimum effective doses of antidepressants

Antidepressant	Dose
Tricyclics	Unclear; at least 75–100 mg/day, ¹ possibly 125 mg/day ²
Lofepramine	140 mg/day ³
SSRIs	
Citalopram	20 mg/day ⁴
Escitalopram	10 mg/day ⁵
Fluoxetine	20 mg/day ⁶
Fluvoxamine	50 mg/day ⁷
Paroxetine	20 mg/day ⁸
Sertraline	50 mg/day ⁹
Others	
Agomelatine	25 mg/day ¹⁰
Desvenlafaxine	50 mg/day ¹¹
Duloxetine	60 mg/day ^{12,13}
Levomilnacipran	40 mg/day ¹⁴
Mirtazapine	30 mg/day ¹⁵
Moclobemide	300 mg/day ¹⁶
Reboxetine	8 mg/day ¹⁷
Trazodone	150 mg/day ¹⁸
Venlafaxine	75 mg/day ¹⁹
Vilazodone	20 mg/day ¹⁴
Vortioxetine	10 mg/day ¹⁴

Dosing of advantageous medications to treat anxiety and depression in epilepsy

Drug	Starting dose (mg daily)	Maximal dose (mg daily)	Potential schedule for dose increase
escitalopram	5–10	20	5–10mg biweekly
citalopram	10	60	10–20mg biweekly
sertraline	25–50	200	25–50mg biweekly

FDA-approved indications of selected SSRI/SNRIs, potential for inhibition of antiseizure drugs

Drug	Depression	Generalized Anxiety Disorder	Panic Disorder	Inhibition of CYP enzymes with potential to affect antiseizure drugs?
SSRIs				
Citalopram	+			Lowest potential
Escitalopram	+	+		Lowest potential
Fluoxetine	+		+	Moderate inhibitor
Fluvoxamine				Maximal inhibitor
Paroxetine	+	+	+	Moderate inhibitor
Sertraline	+		+	Mild inhibitor
SNRIs				
Desvenlafaxine	+			Likely low potential
Duloxetine	+	+		Likely low potential
Milnacipran				Likely low potential
Venlafaxine	+	+	+	Likely low potential
Vortioxetine	+			Likely low potential

Antipsychotics

Table 1. Antipsychotic drugs in epilepsy — range of clinical features

Group	Drug name	CYP metabolism	T1/2	Route	Most common side effects	Interactions with antipsychotic drugs	Seizure risk
First-generation antipsychotic drugs							
Phenothiazines [12, 13, 14]	Chlorpromazine	CYP2D6 mostly, CYP1A2, CYP3A4	30 h	Oral/i.m.	Akathisia, dystonia, dyskineses, leukopenia, hyperprolactinemia, rash	Carbamazepine – potential agranulocytosis	1.2% [13]
	Promazine	No data	20–40 h	Oral	Orthostatic hypotonia, arrhythmia	Less effective, carbamazepine – potential neurotoxicity	
	Levomepromazine	CYP2D6, CYP3A4	15–30 h	Oral/i.m.	Orthostatic hypotonia, disorientation, visual hallucinations, blurred speech, elevated intracranial pressure, seizures	Non significant	
Butyrophenones	Haloperidol [38]	CYP3A4, CYP2D6	12–37 h	Oral/i.m.	Parkinson's syndrome, akathisia, late dyskineses, dystonia, neuroleptic malignant syndrome	Carbamazepine – drug serum level decrease	Low [8, 15]
Second-generation antipsychotic drugs							
	Olanzapine [39]	CYP1A2, CYP2D6	34 h	Oral/i.m.	Sedation, weight gain, hyperprolactinemia	Phenobarbital, phenytoin, primidone, carbamazepine – increased drug metabolism (with the exception of phenytoin, which inhibits risperidone clearance)	0.9% [22, 23]
	Quetiapine [40]	CYP3A4	7 h	Oral/i.m.	Sedation, dizziness, headache, hyperlipidemia		
	Risperidone [41]	CYP2D6	3h (active metabolite – 24 h)	Oral/i.m.	Parkinson's syndrome, headache, insomnia		0.3% [22, 23]
	Aripiprazole [42]	CYP3A4, CYP2D6	75 h	Oral/i.m.	Anxiety, insomnia, extrapyramidal symptoms, akathisia, tremor, dizziness		0.1% [8, 27]
	Clozapine [43, 44]	CYP1A2, CYP3A4	12 h	Oral	Tachycardia, sedation, dizziness, constipation, hypersalivation	Carbamazepine – bone marrow suppression, increased drug metabolism	3.5–5% [16, 30, 31]
	Amisulpride [45]	Not involved	12 h	Oral	Parkinson's syndrome, dystonia, sleep disorders, hyperprolactinemia	Not significant	0.24% [28]

Górsk N, et al. Neurol Neurochir Pol. 2019.

Antipsychotics

Table 1.1 Antipsychotics: minimum effective dose/day

Drug	First episode	Multi-episode
FGAs		
Chlorpromazine ¹	200 mg*	300 mg
Haloperidol ²⁻⁶	2 mg	4 mg
Sulpiride ⁷	400 mg*	800 mg
Trifluoperazine ^{8,9}	10 mg*	15 mg
SGAs		
Amisulpride ¹⁰⁻¹⁵	300 mg*	400 mg*
Aripiprazole ¹⁶⁻²⁰	10 mg	10 mg
Asenapine ²¹	10 mg*	10 mg
Brexpiprazole ²²	2 mg*	2 mg
Cariprazine ²³	1.5 mg*	1.5 mg
Iloperidone ^{20,24}	4 mg*	8 mg
Lurasidone ^{25,26}	40 mg HCl/37 mg base*	40 mg HCl/37 mg base
Olanzapine ^{4,27-29}	5 mg	7.5 mg
Quetiapine ³⁰⁻³⁵	150 mg* (but higher doses often used ³⁶)	300 mg
Risperidone ^{3,37-40}	2 mg	4 mg
Sertindole ^{41,42}	Not appropriate	12 mg
Ziprasidone ^{20,43-45}	40 mg*	80 mg

*Estimate – too few data available.

FGA, first-generation antipsychotic; HCl, hydrochloride; SGA, second-generation antipsychotic.



Indication for referral to psychiatrists

- Suicidality
- Psychosis
- Uncertain diagnosis of mental illness, e.g., bipolar features, unspecified features
- Comorbid substance use
- Partial or unresponsive on 1-2 trials of first-line antidepressants
- Any condition that may require adjunctive or combination therapy either with pharmacologic or psychosocial treatment
 - Mixed features that require combined medication
 - E.g., intelligence disorder or antisocial behavior may require behavioral therapy

Summary

- *Psychiatric symptoms and disorders are common in patients with epilepsy.*
- *Treating neurologists can screen and manage anxiety and depression in patients with epilepsy.*
- *SSRIs can be the simple regimen for depression treatment by treating neurologists.*

Q&A

