

第 113 回日本精神神経学会学術総会

教 育 講 演

てんかんと精神症状——臨床と神経生物学的展望——

山田 了士

(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学)

てんかんのある人においては、気分障害、精神病性障害、不安障害などの精神疾患は頻度の高い臨床徴候であり、発作自体よりも生活の質に与えるインパクトが大きい。なかでも側頭葉てんかんでは精神病を合併するリスクが特に高い。また、攻撃性や Geschwind 症候群と呼ばれる独特の臨床属性が精神症状を複雑なものにし、さらに抗てんかん薬による精神医学的副作用、あるいはてんかんのある人に独特の心理的苦痛といった因子もまた精神症状に大きな影響を与える。数多くの研究によって、てんかんと精神疾患、特にうつ病との双方向的関連性が示されており、こうした関連性に寄与する生物学的基盤を仮定するのは自然な流れである。視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能異常、神経炎症、そして自己免疫による病態などの仮説が、この双方向的関連性を説明するものとして注目されている。

<索引用語：てんかん、精神病、抑うつ、抗てんかん薬、生物学的基盤>

はじめに

てんかんの診療では、発作を抑制することが何より重要であることは当然のことながら、近年の医療の目標としては患者の生活の質が特に重視されるようになってきている。てんかんのある人の生活の質を予測する因子としては、抑うつや不安といった精神症状が、発作頻度や強さと同等かそれ以上に重要なものであることが系統的レビューでも明らかにされている³⁷⁾。これは臨床的な実感としてきわめて妥当な知見である。

てんかんにおける精神病の有病率は 5.6% (対照とのオッズ比は 7.8) と一般よりもかなり高く⁶⁾、また抑うつの頻度も一般人口の 2~3 倍^{9,14)}であるとされる。不安障害や、ADHD や ASD など発達障害の頻度も一般人口より高い。なかでも側頭葉

てんかんでは精神病の合併が多く、その有病率はさらに上がって 7% に至るという⁶⁾。本稿では側頭葉てんかんを念頭におき、精神科医のかかわりが強く求められる精神病性障害と気分障害の特徴およびてんかんと精神疾患に共通する可能性のある生物学的仮説について述べる。

I. 精神病について

てんかんに合併する精神病性障害は、発作との時間的關係において、①発作後精神病 (postictal psychosis : PIP) に代表される発作周辺期精神病、②発作間欠期精神病 (interictal psychosis : IIP)、③交代性精神病 (alternative psychosis : AP) に区分するのが一般的である^{24,27)}。また、治療の影響として、一部の抗てんかん薬 (antiepileptic

第 113 回日本精神神経学会学術総会＝会期：2017 年 6 月 22～24 日，会場＝名古屋国際会議場

総会基本テーマ：精神医学研究・教育と精神医療をつなぐ——双方向の対話——

教育講演：てんかんと精神症状——臨床と神経生物学的展望—— 座長：堀口 淳（島根大学医学部）

drug：AED) やてんかん手術に関連する精神病が知られている。

このうち発作後精神病は、てんかん全体での有病率が2%程度で⁶⁾、その経過と症候はきわめて特徴的である。すなわち、発症後15年前後を経て出現し、各エピソードは比較的大きな、または連続した発作の後3日以内の清明期(lucid interval)において始まる。症状の経過は、まず躁的な気分昂揚から始まり、やがて誇大的・宗教的色彩の混じる妄想が現れて、時に著しい攻撃性や暴力を示す^{19,26)}。エピソードの持続期間は通常3~7日間ぐら多い。こうした定型的な病像経過を示すのは半数ぐらいで、残りは発作群発の時期に、各発作をまたぐように連続的にみられる経過を示し、気分昂揚はさほど伴わないタイプである。Kanemoto²⁰⁾はこの後者のタイプをperi-ictal typeとして、典型像であるnuclear typeと区別することを提唱している。この機序として、発作が群発すると1つの発作後精神病エピソードが終わる前に次のエピソードが重なり、その起始や終止の境界が不明瞭になるとするAdachiら¹⁾の仮説は臨床的実感に近い。発作後精神病の予防と治療では、何よりも発作を抑制することが重要であり、抗精神病薬の使用は補助的なものであって、症状が治まれば比較的短期に中止が可能なものである。

次に、発作間欠期精神病は「発作と関係なく起こる」というのがミニマムの定義であり、比較的急性に経過するものから慢性に持続するものまで、病像も発症様式も発作後精神病よりは不均一である^{21,27)}。「陰性症状の少ない、さまざまな病型の統合失調症様精神病」とでも表現するのが適切であろうか。抗精神病薬による治療は、発作後精神病よりも慢性的な投与とならざるをえない。しかし、発作間欠期精神病においても、発作を減らすことは精神病症状の軽減にもつながる。難治な発作が種々の治療が奏効して治まると、慢性的であった精神病症状も軽快することが経験される。また、発作後精神病から発作間欠期精神病へ移行する例もよくあるので、明らかな交代性精神病でなければ、発作をしっかりと抑制することは精神病

症状の改善に役立つものと考えられる。発作後精神病と発作間欠期精神病とは明らかに病態の異なる症状群である¹⁷⁾が、治療的な観点からは厳密な区別にこだわらなくてもよいかもしれない。すなわち発作を十分に治療すること、必要に応じた抗精神病薬の投与と環境調整などを行うことが、随伴する精神病に共通した治療の基本であろう。その際、精神病を惹起・悪化させるタイプのAEDについて留意することも重要である。

II. 抑うつについて

てんかんに伴う気分障害で頻度が高いのは抑うつであり、その有病率は35%までにも上る高い数字が挙げられている^{14,23)}。抑うつも精神病と同様に、発作との時間関係で分類されるが、症候論的には発作周辺期、発作間欠期のいずれでも大きな違いはないようである。てんかんに伴う抑うつはDSMで定義される一般的なうつ病とは異なる特徴があるため、その診断は時に難しい²²⁾。てんかんに伴う抑うつの特徴としては、イライラや攻撃性、不機嫌と気分易変性、活力の低下といった症状が目立ち^{3,32)}、そのため性格の問題などとして積極的な治療対象になっていないことがある。こうした抑うつをBlumerは発作間欠期不快気分障害(interictal dysphoric disorder)という概念にまとめている³⁾。抑うつが見逃されていると、家庭や職場での不適応、ひいては自殺にもつながるリスクがあるため、丁寧な診療を行うとともに、抑うつを見落とさないためのスクリーニングも必要である。そのための簡易で有用なツールとして、Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E)という質問紙が開発されており¹²⁾、日本語版も標準化がなされて利用可能である³⁵⁾。治療としては、やはりまず発作を軽減することと、抑うつを惹起ないし悪化させるようなAEDを可能な範囲で変更することが役立つと考えられる。また、不機嫌や攻撃性のために家族や知人から誤解されていることも多いので、性格の問題ではなく抑うつの部分症状である可能性を周囲に理解してもらうことも大切である。抗うつ

薬もしばしば併用されるが、発作誘発閾値を低下させる三環系、四環系の抗うつ薬は避けるべきである。

Ⅲ. てんかんの精神症状を修飾する いくつかの特徴

てんかんのある人、特に側頭葉てんかんではさまざまな精神心理現象にかかわる特徴があり、そうした特徴が精神病や気分障害の徴候を修飾し、時に把握しにくいものにする。

1. Geschwind 症候群

この症候群は、側頭葉てんかんにしばしばみられる性格特性について、Geschwind が詳述した属性のまとまりを指すものである¹¹⁾。これは、不安定な情動、宗教的、哲学的、神秘的な考えに傾倒しやすく、性的関心が低下し、些細なことにこだわり、粘着性、要点にたどりつかない迂遠さや大量の書字（多書）といった特徴であり²⁾、大別すれば思考形式（言語表出の過剰）と思考内容（哲学性、宗教性）の偏りということになるだろう³⁸⁾。こうした特徴は側頭葉てんかんでも一部のの人にしかみられないものかもしれない。しかし、抑うつや精神病症状が合併すると Geschwind 症候群の特徴が姿を現し、書字が多くなったり迂遠な傾向が強くなったりすることがある。このような場合は、精神症状が消退するにつれてその特徴も薄れていくことを経験する。

2. 攻撃性

てんかんにおける攻撃性は有名な症状であるが、普段はさほど多いものではない。しかし、一旦精神症状が現れると攻撃性がその主症状の1つとして顕在化し、治療や対応を困難にすることがある⁴⁾。攻撃性、不機嫌、易怒性といった症状は発作後精神病や抑うつのように精神病、気分障害のいずれにも共通してみられる点が特徴的である。また、次項で述べるように一部の AED も攻撃性を誘発し、この場合は他に明瞭な精神症状を伴わずにみられることもある。

3. 抗てんかん薬 (AED) の影響

古くは phenobarbital や ethosuximide, phenytoin が抑うつ、行動障害、精神病を引き起こすとして有名であった。近年の AED は副作用の軽減が図られてきたためその頻度は低くなっているかもしれないが、新たな作用機序の薬剤が現れると予想もしなかった副作用がみられることもあり、今でもなお精神症状は重要な副作用として注意が必要である²⁹⁾。最新の報告では、てんかんに随伴する精神病全体のうち、AED によるものは 14.3% であるとされるが⁵⁾、純粋に AED による精神症状かはっきりしない場合も含めるとさらに多いかもしれない。新しい世代の AED では、topiramate と zonisamide に関連する抑うつや精神病、levetiracetam と perampanel に関連する攻撃性の増強がよく知られている^{4,30)}。これらの薬剤は、比較的広域スペクトルな抗てんかん効果をもつものが多く、てんかん治療の主力薬剤として頻用されている。抑うつや精神病がみられる患者では、これらの AED が使われていることも多く、AED を変更ないし減量することで速やかに精神症状が改善する可能性がある。精神症状の原因がすべて AED のせいだとはみえない場合でも、そうした薬剤調整は依然として有用である。Carbamazepine, valproic acid, lamotrigine は mood-stabilizing AED として知られており、代替薬の候補となる。Gabapentin と lacosamide は精神症状に関してはニュートラル、すなわち目立った悪影響はないと考えられる³⁴⁾。

4. てんかんに伴う心理的变化

てんかんがあるということは、周囲には理解されにくいさまざまな心理的な変化をもたらす¹⁸⁾。例えば、さまざまな生活上の制限、またいつ終わるともされない服薬、通院の重荷、職業選択や結婚に対する無力感などを強く感じていることがある (burden of epilepsy)。また、てんかん発作とは自分の力でコントロールできないものであることから、何度もつらい経験を重ねるうちに学習性無力に陥り、恐怖や予期不安から逃れようとして

回避的な生活にこもってしまうこともある。さらに、外科手術などの治療が奏効した場合では、それまで発作をもって生活していたことによる一種のアイデンティティを失い、将来への不安や孤独感を抱いて抑うつ的なことも指摘されている (burden of normality)¹³⁾。精神症状が合併したときには、このような心理的傾向が大きく影響するので、治療に際しては十分に配慮しておきたい。

Ⅳ. てんかんと精神疾患の双方向的関連性と生物学的仮説

てんかんとうつ病、それに一部の統合失調症との間には双方向的な関連性がみられることが数多く報告されている。てんかんのある人で抑うつ発症が多いことは既述の通りであるが、逆に、先にうつ病と診断された人で、その後にてんかんを発症するリスクも2.5~7倍と高い^{10,14,15)}。さらに、てんかんを発症した人の後方視研究で、既遂を含む自殺企図のリスクがてんかん発症前からすでに高いともいう¹⁶⁾。このような関係を臨床的に実感するのはやや難しいかもしれないが、患者やその家族にてんかん発症前の気分の変化などを詳しく聴取してみると、例えばもともと穏やかな子どもであったのに、ある頃から易怒性や攻撃性あるいは活力のなさが目立つようになり、その後しばらくしててんかん発作を発症したなどの病歴が聞かれることがある。精神的変化とてんかん発症の時間的間隔はさまざまで、数ヵ月から数年かかっている場合もある。精神科以外の診療科では、このような発症前の精神心理的な変化はあまり重視されていないようである。軽微な精神状態の変化を聞き取るという精神科医の得意とする技能を発揮すれば、双方向的関連性がより現実的なものになるかもしれない。

てんかんと精神疾患との双方向的関連性がもし事実なら、そこに何らかの生物学的に共通する基盤を想定するのが自然であろう。この点、まだ確かな知見は得られていないものの、近年になって多くの仮説が示されるようになった。そのなかで、側頭葉てんかんにおける視床下部-下垂体-副

腎皮質系 (hypothalamus-pituitary-adrenal axis: HPA axis) の異常仮説は有力なものである²⁸⁾。一般的なうつ病においては、HPA axisにおける負のフィードバック機能が障害され、全体として過活動の状態があるとする仮説は有名である。同様の機序が側頭葉てんかんにおいてもみられるという指摘もなされている³⁹⁾。この仮説についてのヒトにおける根拠は十分ではないが、動物実験では、例えば仔ラットに生後早期ストレスとなる母子分離を施すと、成長後にけいれん準備状態が高まるとともにHPA axisの亢進もみられるようになることをはじめ、複数の知見がある^{25,28)}。正常成熟ラットでもHPA axisの異常を誘発すると、けいれん準備状態が亢進する³⁶⁾ので、うつ病とてんかんの間にある共通基盤の機序の1つと考えられている。HPA axisの過活動は、海馬の糖質コルチコイド受容体 (GR) の異常とも関連しており、さまざまな脳内炎症そして精神症状につながる可能性のある仮説として注目される³³⁾。

もう1つ、てんかんと精神症状の関連において今後重要性を増すと思われるのは自己免疫脳症である。なかでも抗NMDA受容体抗体脳炎は、典型的には精神症状で発症し、意識障害やてんかん重積、不随意運動をきたす疾患として有名である⁷⁾。この抗NMDA受容体抗体をはじめ、抗AMPA受容体抗体や抗VGKC/LGI-1抗体といった細胞表面抗体による脳症は、非定型な精神病や難治てんかんと関連において非常に関心が高まっている。最近の研究では、初発てんかんあるいは原因不明のてんかんにおいて、これらの自己抗体が10~20%もの高頻度で検出されたという^{8,31)}。てんかに随伴する精神症状のメカニズムとしての自己免疫仮説も提唱されており、今後の動向が非常に注目される分野である。

おわりに

精神科医、ことに若い世代の診療範囲からてんかんが外れつつある。しかし、現在のてんかん診療は、発作だけでなく心理社会的なケアやリハビリをより重視する方向に進んでいる。また、て

んかんと精神疾患の双方向的関連性の指摘や、それに関する新たな神経生物学的仮説の発展には注目すべき価値がある。本稿では述べられなかったが、発達障害との関連もさらに重要性を増すであろう。ひょっとしたら近い将来には、精神科医がてんかん診療にかかわらないのは時代遅れと見なされるようになるかもしれない。今後の研究と診療の動向に注目し、新たな生物学的研究、関連他科との連携、そして丁寧で地道なてんかんと精神症状の診療を続けていながら、若い世代の台頭に期待したい。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Adachi, N., Akanuma, N. : Delusions and hallucinations. *Neuropsychiatric Symptoms of Epilepsy* (ed. by Mula, M.). Springer International Publishing Switzerland, Cham, p.69-89, 2016
- 2) Benson, D. F. : The Geschwind syndrome. *Adv Neurol*, 55 ; 411-421, 1991
- 3) Blumer, D. : Dysphoric disorders and paroxysmal affects : recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry*, 8 ; 8-17, 2000
- 4) Brodie, M. J., Besag, F., Ettinger, A. B., et al. : Epilepsy, antiepileptic drugs, and aggression : an evidence-based review. *Pharmacol Rev*, 68 ; 563-602, 2016
- 5) Chen, Z., Lusicic, A., O'Brien, T. J., et al. : Psychotic disorders induced by antiepileptic drugs in people with epilepsy. *Brain*, 139 ; 2668-2678, 2016
- 6) Clancy, M. J., Clarke, M. C., Connor, D. J., et al. : The prevalence of psychosis in epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 14 ; 75-83, 2014
- 7) Dalmau, J., Gleichman, A. J., Hughes, E. G., et al. : Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*, 7 ; 1091-1098, 2008
- 8) Dubey, D., Alqallaf, A., Hays, R., et al. : Neurological autoantibody prevalence in epilepsy of unknown etiology. *JAMA Neurol*, 74 ; 397-402, 2017
- 9) Fiest, K. M., Dykeman, J., Patten, S. B., et al. : Depression in epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 80 ; 590-599, 2013
- 10) Forsgren, L., Nyström, L. : An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res*, 6 ; 66-81, 1990
- 11) Geschwind, N. : Behavioural changes in temporal lobe epilepsy. *Psychol Med*, 9 ; 217-219, 1979
- 12) Gilliam, F. G., Barry, J. J., Hermann, B. P., et al. : Rapid detection of major depression in epilepsy : a multi-centre study. *Lancet Neurol*, 5 ; 399-405, 2006
- 13) Hamid, H., Devinsky, O., Vickrey, B. G., et al. : Suicide outcomes after resective epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*, 20 ; 462-464, 2011
- 14) Hesdorffer, D. C., Krishnamoorthy, E. S. : Neuropsychiatric disorders in epilepsy : epidemiology and classification. *The Neuropsychiatry of Epilepsy* (ed. by Trimble, M. R., Schmitz, B.). Cambridge University Press, Cambridge, p.3-13, 2011 (吉野相英監訳 : てんかんと精神障害 : 分類と疫学. 臨床てんかん next step. 新興医学出版社, 東京, p.3-14, 2013)
- 15) Hesdorffer, D. C., Ishihara, L., Mynepalli, L., et al. : Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders : a bidirectional association. *Ann Neurol*, 72 ; 184-191, 2012
- 16) Hesdorffer, D. C., Ishihara, L., Webb, D. J., et al. : Occurrence and recurrence of attempted suicide among people with epilepsy. *JAMA Psychiatry*, 73 ; 80-86, 2016
- 17) Hilger, E., Zimprich, F., Pataraia, E., et al. : Psychoses in epilepsy : a comparison of postictal and interictal psychoses. *Epilepsy Behav*, 60 ; 58-62, 2016
- 18) Hoppe, C., Elger, C. E. : Depression in epilepsy : a critical review from a clinical perspective. *Nat Rev Neurol*, 7 ; 462-472, 2011
- 19) Kanemoto, K., Kawasaki, J., Kawai, I. : Postictal psychosis : a comparison with acute interictal and chronic psychoses. *Epilepsia*, 37 ; 551-556, 1996
- 20) Kanemoto, K. : Postictal psychoses : established facts and new clinical questions. *The Neuropsychiatry of Epilepsy* (ed. by Trimble, M. R., Schmitz, B.). Cambridge University Press, Cambridge, p.67-79, 2011 (吉野相英監訳 : 発作後精神病. 臨床てんかん next step. 新興医学出版社, 東京, p.61-72, 2013)
- 21) Kanemoto, K., Tadokoro, Y., Oshima, T. : Psychotic illness in patients with epilepsy. *Ther Adv Neurol Disord*, 5 ; 321-334, 2012

- 22) Kanner, A. M., Schachter, S. C., Barry, J. J., et al. : Depression and epilepsy : epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav*, 24 ; 156-168, 2012
- 23) Kanner, A. M., Ribot, R. : Depression. *Neuropsychiatric Symptoms of Epilepsy* (ed. by Mula, M.). Springer International Publishing Switzerland, Cham, p.25-41, 2016
- 24) Krishnamoorthy, E. S., Trimble, M. R., Blumer, D. : The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy : A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav*, 10 ; 349-353, 2007
- 25) Kumar, G., Jones, N. C., Morris, M. J., et al. : Early life stress enhancement of limbic epileptogenesis in adult rats : mechanistic insights. *PLoS One*, 6 ; e24033, 2011
- 26) Logsdail, S. J., Toone, B. K. : Post-ictal psychoses. A clinical and phenomenological description. *Br J Psychiatry*, 152 ; 246-252, 1988
- 27) 松浦雅人, てんかん学会ガイドライン委員会 : 成人てんかんの精神医学的合併症に関する診断・治療ガイドライン. *てんかん研究*, 24 ; 74-77, 2006
- 28) Mazarati, A., Sankar, R. : Common mechanisms underlying epileptogenesis and the comorbidities of epilepsy. *Epilepsy : The Biology of a Spectrum Disorder* (ed. by Homes, G. L., Noebels, J. L.). Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, p.361-377, 2016
- 29) Mula, M., Sander, J. W. : Negative effects of anti-epileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf*, 30 ; 555-567, 2007
- 30) Noguchi, T., Fukatsu, N., Kato, H., et al. : Impact of antiepileptic drugs on genesis of psychosis. *Epilepsy Behav*, 23 ; 462-465, 2012
- 31) Pollak, T. A., Nicholson, T. R., Mellers, J. D., et al. : Epilepsy-related psychosis : a role for autoimmunity? *Epilepsy Behav*, 36 ; 33-38, 2014
- 32) Robertson, M. M., Trimble, M. R., Townsend, H. R. : Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia*, 28 ; 364-372, 1987
- 33) Silverman, M. N., Sternberg, E. M. : Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates : from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*, 1261 ; 55-63, 2012
- 34) Stephen, L. J., Wishart, A., Brodie, M. J. : Psychiatric side effects and antiepileptic drugs : observations from prospective audits. *Epilepsy Behav*, 71 ; 73-78, 2017
- 35) Tadokoro, Y., Oshima, T., Fukuchi, T., et al. : Screening for major depressive episodes in Japanese patients with epilepsy : validation and translation of the Japanese version of Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav*, 25 ; 18-22, 2012
- 36) Taher, T. R., Salzberg, M., Morris, M. J., et al. : Chronic low-dose corticosterone supplementation enhances acquired epileptogenesis in the rat amygdala kindling model of TLE. *Neuropsychopharmacology*, 30 ; 1610-1616, 2005
- 37) Taylor, J., Jacoby, A., Baker, G. A., et al. : Factors predictive of resilience and vulnerability in new-onset epilepsy. *Epilepsia*, 52 ; 610-618, 2011
- 38) 山田了士 : てんかんとこだわり. *臨床精神医学*, 46 ; 1015-1020, 2017
- 39) Zobel, A., Wellmer, J., Schulze-Rauschenbach, S., et al. : Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 254 ; 303-311, 2004

Comorbid Psychiatric Symptoms in Epilepsy : Clinical and Neurobiological Perspectives

Norihito YAMADA

*Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences*

Psychiatric symptoms, such as those of anxiety disorders, depression, and schizophrenia-like psychosis, are common clinical presentations in people with epilepsy, which impact their quality of life more than seizures. People with temporal lobe epilepsy are at particularly great risk of developing psychosis. Clinical features such as aggression or the so-called Geschwind syndrome complicate the expression of psychiatric symptoms in temporal lobe epilepsy. Psychiatric adverse effects of antiepileptic drug and psychological distress specific to people with epilepsy are also important factors that largely affect their mental state. Several studies have suggested the existence of a bidirectional relationship between epilepsy and psychiatric disorders, especially depression. These findings lead us to assume that there is a common biological basis between epilepsy and some psychiatric disorders. Neurobiological findings such as malfunction of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, neuroinflammation, or autoimmune pathology might explain the mechanisms underlying the bidirectional relationship.

< Author's abstract >

< **Keywords** : epilepsy, psychosis, depression, antiepileptic drug, biological basis >
