

Zorunlu Normalleşme: Psikiyatrik Bozukluklar ve Epilepsi İlişkisinde Önemli bir Fenomen

M. Kayhan Bahalı¹, Meliha Zengin², Lut Tamam³, Nurgül Özpoiraz⁴,
Hacer Bozdemir⁵

ÖZET:

Zorunlu normalleşme: Psikiyatrik bozukluklar ve epilepsi ilişkisinde önemli bir fenomen

Epilepsili hastalarda psikiyatrik hastalıkların geliştiği uzun zamandır bilinmekle birlikte bunların anlaşılması ve sınıflandırılması ancak 19. yüzyılda mümkün olabildiği. Zorunlu normalleşme (alternatif psikoz, paradoksik normalleşme) özellikle 50 yıldır yazında yer alan ve epilepsi tanısı ile izlenen hastalarda ortaya çıkan bir fenomendir. Landolt bu fenomeni "önceki EEG bulguları ile kıyaslandığında psikotik durum ortaya çıkmasından sonraki EEG bulgularının daha normal ya da tamamıyla normal olmasıyla karakterize bir fenomen" olarak tanımlamıştır. Bu fenomenin görüldüğü psikiyatrik hastalıklar çoğunlukla psikozlardır fakat "prepsikotik disfori" (uykusuzluk, irritabilite, anksiyete), histeri, hipokondriazis ve duygudurum bozukluğu (depresyon, mani) tanıları alan olgular da bildirilmiştir. Bu fenomene neden olan patofizyolojik düzenekler ve nörobiyolojik süreçler tam olarak anlaşılammıştır. Sıklığı ile ilgili bilgiler yetersizdir. Bu yazıda daha çok nöroloji uzmanları tarafından değerlendirilen ancak son zamanlarda bildirilmiş olgu sayısındaki artış ile birlikte psikiyatri uzmanlarının da ilgisini çeken zorunlu normalleşme fenomeninin olası etyolojisi, klinik özellikleri ve tanı süreci gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Alternatif psikoz, epilepsi, zorunlu normalleşme

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2008;18:322-326

ABSTRACT:

Forced normalization: an important phenomenon in the relationship between psychiatric disorders and epilepsy

Although it had long been observed that psychiatric disorders occur in patients with epilepsy, it was only in the 19th century that those were understood and classified. Having been demonstrated in the literature for the last 50 years, forced normalization (alternative psychosis, paradoxical normalization) is a phenomenon that emerges in patients diagnosed with epilepsy. Landolt described it as "a phenomenon characterized by the relative or complete normalization of EEG findings, compared to the previous ones after the occurrence of psychotic states." The psychiatric disorders reported are mostly psychoses; however, "prepsychotic dysphoria" (insomnia, irritability, anxiety), hysteria, and hypochondriasis as well as mood disorders (depression, mania) have also been reported. The pathogenic mechanisms and neurobiological processes that cause this phenomenon have not yet entirely understood. Moreover, there is lack of information on the incidence of this phenomenon. In this report, the potential pathogenic mechanisms, clinical features, and the diagnosis of forced normalization that is generally assessed by neurologists, yet is also attracting the attention of psychiatrists with the increasing number of cases reported recently, will be reviewed.

Key words: Alternative psychosis, epilepsy, forced normalization

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2008;18:322-326

GİRİŞ

Epilepsi ve psikiyatri arasındaki ilişki her zaman tartışma konusu olmuştur. Epilepsi hastalarında psikiyatrik bozuklukların gelişebileceği ilk olarak 18. yüzyılda literatürde kendisine yer bulmuş, ancak konuyla ilgili ilk sınıflandırmalar 19. yüzyılda yapılabilmıştır. Elektroensefalografinin (EEG) keşfi ile epilepsi araştırmaları hız kazanmış, epilepsi hastalarında görülen psikiyatrik bozukluklar sırasında EEG kayıtları alınmaya başlanmıştır. Epileptik psikoz için EEG özelliklerini de içeren çeşitli termi-

nolojiler ve sınıflamalar kullanılmıştır: "Psychic epilepsy", "epilepsie larvee", "epilepsie intellectuel", "epileptic equivalents", "epileptoid state", "transformed epilepsy", "vicarious epilepsy", "epileptic rudiment", "psychic status epilepticus" (1-4).

Epilepsi ve psikoz arasında biyolojik bir antagonizmanın olabileceği çeşitli araştırmacılar tarafından ortaya atılmıştır. Meduna, şizofreni ve epilepsinin nadiren birlikte bulduklarını ayrıca psikotik hastalarda epileptik nöbetlerden sonra psikotik belirtilerde bir remisyon döneminin oluştuğunu gözlemiştir. Bu

¹Uzm. Dr., Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, ²Ars. Gör. Dr., ³Doç. Dr., ⁴Prof. Dr., Psikiyatri AD, ⁵Prof. Dr., Nöroloji AD, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: M. Kayhan Bahalı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balçalı Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Yüreğir, Adana-Türkiye

Telefon / Phone: +90-322-338-6060/3246

Elektronik posta adresi / E-mail address: mkbahali@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 20 Şubat 2008 / February 20, 2008

gözlemleri konvulziv terapiyi geliştirmesiyle sonuçlanmıştır (5).

1950'lerde İsveçli bir nöropsikiyatrist olan Heinrich Landolt epilepsi hastalarında nöbetler sonrası gelişen psikiyatrik bozukluklar sırasında yapılan EEG kayıtlarından yola çıkarak zorunlu normalleşme kavramını ortaya atmıştır. Landolt'a göre zorunlu normalleşme "önceki EEG bulguları ile kıyaslandığında, psikotik durumun ortaya çıkmasından sonra kaydedilen EEG bulgularının tamamıyla ya da göreceli olarak normal olmasıyla karakterize bir fenomen"dır (6,7). Benzer klinik durumlar için Tellenbach "alternatif psikoz" terimini önerirken (8), Wolf ve Trimble "paradoksik normalleşme" terimini önermişlerdir (9).

Bu yazıda 50 yıldır literatürde yer alan ancak tanıla- ma ve sınıflandırma güçlükleri nedeniyle kolayca gözden kaçırılabilen zorunlu normalleşme fenomeni, nöroloji ve psikiyatri disiplinlerinde çalışan uzmanların farkındalıklarını arttırmak amacıyla gözden geçirilmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

Zorunlu normalleşmenin sıklığı ile ilgili bilgiler yetersiz olmakla birlikte yaygın olarak görülmediği düşünülmektedir. Tanılama ve sınıflandırma güçlükleri nedeniyle klinisyenlerin gözünden kolaylıkla kaçmasının yaygınlık oranlarını etkilediği sanılmaktadır. Landolt 1951 ve 1958 yılları arasında takip ettiği 107 epilepsi hastasının %44'ünde (47 olgu) zorunlu normalleşme saptamıştır (6,7). Dongier 318 epilepsi hastasında psikotik süreç sırasında çekilen EEG kayıtlarını incelemiş ve olguların %24'ünde fokal ve jeneralize deşarjların gözlenmediğini bildirmiştir (10). Başka bir epidemiyolojik çalışmada, 697 epilepsi hastasının 28'inin (%4) en azından bir psikotik atak geçirdiği saptanmış ve bu hastaların 7'si (%1) zorunlu normalleşme olarak sınıflandırılmıştır (11). Ramani ve Gumnit epilepsi tedavisi için yatmaktayken psikoz gelişen 9 hastadan yalnızca 1'inde zorunlu normalleşme saptamışlardır (12). Son yıllarda bu konuyla ilgili yapılmış epidemiyolojik çalışmalar bulunmamaktadır.

ETYOLOJİ

1. OLASI DÜZENLEKLER

Zorunlu normalleşmenin altında yatan nörobiyolo-

jik süreçler tam olarak anlaşılammıştır. Psikotik durumun nöbetlerin aniden kesilmesine bir tepki sonucu ortaya çıktığı, nöbetler ve psikiyatrik bozukluklar arasında biyolojik bir antagonizmanın varolduğu, kısmen baskılanmakla birlikte limbik sistemde epileptik aktivitenin halen sürmekte olduğu ve epileptik odağın aktif olduğu ancak aktivitenin olağandışı yollarda yayılmasının bir sonucu olabileceği öne sürülmüştür. Bunun dışında antiepileptik ilaçların veya altta yatan metabolik süreçlerin etkilerinin olduğu, epileptik odağa karşı beyin sağlam kısımlarının gösterdiği bir tepki olduğu, retiküler aktive edici sistemin aktivasyonunun olası bir sonucu ve epileptik aktivite artışının inhibisyonunda artma ile ilişkili olması gibi olası başka birçok düzeneğinde zorunlu normalleşme gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüştür (9,13,14).

Yalnız hayvan deneylerinde gösterilmekle birlikte, tutuşturma (kindling) fenomeni de zorunlu normalleşme fenomeni oluşumunda rol oynamış olabilir. Özellikle amigdala ve limbik sistem üzerinde çalışılmıştır. Epilepsi, elektriksel tutuşma modeli ile açıklanırken, epilepsili hastalarda psikoz gelişimi kimyasal tutuşma modeli ile daha iyi açıklanmaktadır (15).

Zorunlu normalleşme oluşumuyla ilgili bir diğer mekanizma da iyon kanallarıyla ilgilidir. Beynin limbik bölgesindeki iyon kanalları bu bölgelerin fonksiyonlarını etkilemektedir. Limbik bölge davranış bozukluğu gelişimiyle yakından ilişkili olduğu için iyon kanallarındaki anormalliklerin davranış bozukluğuyla sonuçlandığı bildirilmektedir (2).

2. ZORUNLU NORMALLEŞMEDE NÖROTRANSMİTERLER

Nöbetler ve davranış bozuklukları arasındaki antagonistik ilişki ele alındığında, nörotransmitterlerin her iki süreçte de rol aldığı görülmektedir. Elde edilen veriler dopamin, glutamat ve GABA gibi nörotransmitterlerin etyolojide öncelikle değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (15).

Dopamin antagonistlerinin nöbetleri uyardıkları diğer taraftan dopamin agonistlerinin de psikotik belirtileri tetikledikleri ve varolan belirtileri şiddetlendirdikleri bilinmektedir. Tutuşma deneylerinde de psikoz ve nöbetler arasındaki antagonizmaya katekolaminerjik yolların aracılık ettiği gösterilmiştir. Bu nedenlerle

zorunlu normalleşmenin oluşumunda dopaminin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Benzer şekilde NMDA reseptörlerinin rolüyle ilişkili olarak, artmış glutaminerjik uyarımın olası bir epileptojenik düzenek olduğu varsayılmaktadır. Bir endojen NMDA reseptör antagonisti olan N-asetil-aspartat-glutamatin da şizofrenide frontal korteks ve hipokampal formasyonda artmış aktivite gösterdiği saptanmıştır. GABA inhibisyon kaybının da olası bir epileptojenik etken olduğu varsayılmaktadır (2).

Glutaminerjik ve GABAerjik aktivitenin dengesinde değişiklikler farklı zamanlarda baskın olarak nöbetlere ya da psikoza neden olmaktadır. Dopaminde bu nörotransmitterlerin aktivitelerini düzenlemektedir. Sonuç olarak nörotransmitter düzeyinde epilepsi ve psikoz arasında bir antagonizma olduğu açıkça görülmektedir. Bu tür nörotransmitter etkileşimlerinin zorunlu normalleşme gelişim sürecinde anahtar rol aldığı varsayılmaktadır.

3. ZORUNLU NORMALLEŞMEDE ANTİEPİLEPTİK İLAÇLARIN ETKİLERİ

Antiepileptik ilaçların kullanımı sonrası psikiyatrik bozuklukların gelişebileceği epilepsi tedavisinin başlangıcından bu yana bilinmektedir. Özellikle son 10 yılda yeni antiepileptik ilaçların kullanıma girişi ile zorunlu normalleşme ve alternatif psikoz olgularının bildiriminde belirgin bir artış olmuştur. Tamamı olmamakla birlikte Landolt'un olgularının birçoğunun yeni bir antiepileptik ilacın başlanmasıyla tetiklendiği belirtilmektedir (15). Bu olgularda psikotik bozukluk antiepileptik ilaçların bir yan etkisinden çok nöbetlerde bir baskılanma sonucu ortaya çıkmıştır (11).

Çeşitli antiepileptik ilaçların zorunlu normalleşmeye neden oldukları bilinmesine karşın literatürde zorunlu normalleşmeye neden olduğu en sık bildirilen ilaç etosüksimittir (15,16). Fenasetilüre (17), felbamat (2), fenitoin ve primidon (18), valproat, karbamazepin, vigabatrin (19), zonisamid, tiagabin (20), topiramet (21), levatirasetam (22) ve lamotrijin (23) gibi antiepileptik ilaçların kullanımı sonrasında da zorunlu normalleşme gelişen olgular bildirilmiştir.

Genetik yatkınlık, çoklu ilaç tedavisi, ilaç başlangıç hızı, verilen ilacın toplam dozu, nöbetlerin şiddeti ve/veya kontrol altına alınmasında güçlük gibi etken-

lerin tamamının bu fenomenin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Buna karşın ilaç tipi ve düzeneğinin olay üzerindeki etkisi açık değildir (24).

KLİNİK ÖZELLİKLER VE TANI ÖLÇÜTLERİ

Zorunlu normalleşme çocukluk çağı ve erişkinlik dönemindeki epileptik bozukluklarda ortaya çıkabilmektedir (23,25). Hem jeneralize hem de parsiyel epilepsilerde görülebilmektedir. Genelde antiepileptik ilaç tedavisi, alan kronik epilepsi hastalarında ortaya çıkmaktadır. Epilepsi süresinin zorunlu normalleşme gelişiminde önemli bir rol oynadığı görülmekte, ortalama epilepsi süresi 15.2 yıl olarak bildirilmektedir. Son yıllarda özellikle temporal lob odağı olan parsiyel epilepsili hastalarda daha çok görüldüğü, temporal lob dışı bir odağı olan parsiyel epilepsililerde nadiren görüldüğü bildirilmektedir (9,15,26,27).

Landolt zorunlu normalleşmenin belirli bir klinik görünümü olmadığını bildirmektedir (6,7). Zorunlu normalleşme sırasında ruhsal bozukluklar farklı klinik görünümde ortaya çıkabilmektedir. Farklı klinik bulguların ortaya çıkmasında kişilik yapısı, psikiyatrik öykü ve ailesel yatkınlığın etkili olduğu belirtilmektedir. Bildirilen psikiyatrik bozukluklar çoğunlukla paranoid tip psikozlardır. Ancak affektif ve katatonik psikozda bildirilmiştir. Varsanılar, illüzyonlar, sanrılar ve kompulsif davranışlar görülebilmektedir. Hastalarda dürtüsellik ön plandadır. Anksiyete, irritabilite ve uykusuzlukla karakterize "prepsikotik disfori", histerik, hipokondriak durumlar ve depresif ya da manik atak olguları da bildirilmiştir. Olgularda, psikoz ve diğer psikiyatrik bulgular ortaya çıktığında bilincin açık olduğu belirtilmektedir (15,28,29).

Zorunlu normalleşme fenomeni tanısı konusunda bazı tanısal ölçütler önerilmektedir. Tanı ölçütleri 3 temel ve 2 destekleyici ölçütten oluşmaktadır. Tanının konulması için temel ölçütlerden 1, 2, 3A'nın olması veya temel ölçütlerden 1, 2, 3B ve bir destekleyici ölçütün olması önerilmektedir (2). (Zorunlu normalleşme için önerilen tanı ölçütleri için bakınız: Tablo 1). Tellenbach tarafından önerilen "alternatif psikoz" tanısı için EEG bulgularına gereksinim olmayıp psikotik süreçte nöbetlerin varlığı ya da yokluğu üzerinde durulmaktadır (8).

Tablo 1: Zorunlu normalleşme fenomeni için önerilen tanı ölçütleri (2)

Temel ölçütler	Destekleyici ölçütler
<ol style="list-style-type: none"> 1. Klinik öykü, EEG ve radyolojik bulgular ile epilepsi varlığının kanıtlanması 2. Aşağıdakilerin biri ya da daha fazlası ile karakterize akut/subakut başlangıçlı bir davranışsal bozukluğun varlığı <ul style="list-style-type: none"> • Düşünce bozukluğu ile psikoz, sanrılar, varsanılar • Anlamlı duygudurum değişikliği, hipomani/mani veya depresyon • Depersonalizasyon, deralizasyon ile anksiyete • Histeri: motor, duygusal, abazi. 3. A. Normal bir davranış durumu süresince yapılan benzer bir kayıtlarla kıyaslandığında standart 10-20 sistemi ile, 60 dakikalık 16 kanallı EEG cihazı ile yapılan uyanık kayıtlarda sayılan dikenlerin toplam sayısında %50'nin üzerinde azalma 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Farmakoterapötik tedavide son zamanlarda (30 gün içinde) yapılan bir değişiklik varlığı 2. Geçmişte benzer şekilde nöbetten kesilme atakları ve davranış bozukluğunun olduğunun yakın akraba, bakıcı, pratisyen hekim tarafından bildirilmesi, bunların EEG kaydını içeren ve içermeyen hastane kayıtlarının bulunması
VEYA	
B. Bir akraba ya da bakım veren tarafından doğrulanan en az bir hafta süre ile nöbetlerin tam olarak durduğunun bildirilmesi	

KLİNİK GİDİŞ

Klinik gidiş genelde iyi olmaktadır. Bazı hastalar yaşımları süresince yalnızca bir atak geçirmektedir. Ancak tekrarlayan ataklarla giden bir olgu da bildirilmiştir. Ortaya çıkan klinik tablo kendiliğinden remisyona girebildiği gibi epileptik bir nöbet tarafından da sonlandırılabilir. Nöbetler veya EEG bulguları yeniden ortaya çıktığında psikiyatrik bulgular kısa sürede düzelmektedir. Hastaların çok az bir kısmında kronik psikoz gelişmektedir (1,2).

TEDAVİ

Zorunlu normalleşme tedavisinde Landolt, nöbetleri ortaya çıkarmak için kullanılan antiepileptik ilaçların dozlarını azaltırken aynı zamanda tedaviye bir nöroleptiğin eklenmesini önermektedir. Ayrıca elektrokonzulziv tedavi ya da bir GABA antagonisti olan metrazol kullanımı ile de nöbetlerin uyarılabileceğini bildirmektedir. Ancak hastanın endojen bir nöbet geçirmesinin elektrokonzulziv tedavi ya da bir ilaç ile oluşturulan nöbetlerden daha faydalı olacağı görüşü ağırlık kazanmıştır. Bu nedenle kullanılan antiepileptik ilaçların dozlarının azaltılması ya da tamamıyla kesilmesi ile nöbetlerin yeniden ortaya çıkarılması tercih edilmektedir. Landolt antiepileptik ilaçların yavaşça kesilmesini önerirken Tellenbach daha hızlı kesilme uygulanması gerektiğini savunmaktadır. Klinik deneyimler antiepilep-

tik ilaçların azaltılması sonucu nöbetlerin yeniden ortaya çıkması ile psikozun remisyona girmesinden sonra antiepileptik ilaçların düşük dozda başlanıp yavaşça artırılarak yeniden uygun doza çıkıldığında zorunlu normalleşme gözlenmeksizin daha iyi tolere edildiğini göstermektedir (11,30).

Wolf (14), bu hastalarda prepsikotik belirtilerin ortaya çıktığı dönemde uygulanacak anksiyolitik tedavinin, psikoz gelişimini engelleyebileceğini öne sürmüştür. Genel olarak zorunlu normalleşme fenomeni tedavisinde, "kullanılan antiepileptik ilaçların dozlarının azaltılması veya tamamıyla kesilmesi sonucunda nöbetlerin ya da EEG'de epileptik aktivitenin yeniden ortaya çıkarılmasıyla psikiyatrik bozuklukların remisyona girmesini sağlamak" şeklinde genel bir görüş birliği bulunmaktadır.

SONUÇ

Zorunlu normalleşme fenomeni, tanılama ve sınıflandırma güçlükleri nedeniyle klinisyenlerin gözünden kolaylıkla kaçabilmektedir. Bu nedenle yaygınlığı ile net bilgiler elde edilememektedir. Epilepsi tedavisi, ile ilgilenen psikiyatri ve nöroloji uzmanları bu fenomeni iyi tanımalıdır. Kronik ve dirençli epilepsisi olup uzun süreli antiepileptik ilaç kullanımı olan hastalarda daha çok görülmektedir. Böyle bir grupta yeni bir antiepileptik ilaç kullanımına başlama, geçirilmiş psikotik atak, ailesel yatkınlık gibi bilinen risk faktörleri olan hastalar yakından takip edilmelidir. Zorunlu normalleşme fenomeni

veya prepsikotik belirtiler gözlemlendiğinde kullanılan anti-epileptik ilaçların azaltılması veya tamamıyla kesilmesi sonucunda nöbetlerin ya da EEG'de epileptik aktivitenin yeniden ortaya çıkarılmasıyla psikiyatrik bozuklukların

remisyona girmesini sağlamak tedavinin esasını oluşturmaktadır. Sıklığı, olası patolojik düzenekleri, klinik özellikleri ve tedavisi, ile ilgili gelecekte yapılacak araştırmalar bu fenomeni daha iyi anlamaya yol gösterecektir.

Kaynaklar:

1. Schmitz B. Forced normalization: history of a concept. In *Forced normalization and alternative psychoses of epilepsy*, Trimble MR, Schmitz B (editors). Petersfield: Wrightson Biomed Publ, 1998: 7-24
2. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Sander JWAS, Kanner AM. Forced normalization at the interface between epilepsy and psychiatry. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 303-308
3. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10: 349-353
4. Cankurtaran EŞ, Uluğ B, Saygı S. Epilepsiye eşlik eden psikiyatrik bozukluklar. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni- Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2004;14: 97-106
5. Meduna L. Versuche über die biologische beeinflussung des ablaufes der schizophrener. I. Campher-und Cardiazol-Krampfe. *Z ges Neurol Psychiatr* 1935;152: 235-262
6. Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychosis (twilight states). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1953; 5:121
7. Landolt H. Serial electroencephalic investigations during psychotic episodes in epileptic patients and during schizophrenic attacks. In *Lorentz de Haas AM (editor). Lectures on Epilepsy*. Amsterdam: Elsevier, 1958: 91-133
8. Tellenbach H. Epilepsie als anfallsiden und als psychose. Über alternative psychosen paranoider prägung bei "forcierter Normalisierung" (Landoldt) des Elektroencephalogramms epileptischer. *Nervarzt* 1965;36: 190
9. Wolf P. Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality: paradoxical or "forced" normalization. In *Neurobehavioral Problems in epilepsy: Advances in Neurology*, Smith DB, Treiman DM, Trimble MR (editors). New York: Raven Press, 1991:127-142
10. Dongier S. Statistical study of clinical and electroencephalographic manifestations of 536 psychotic episodes occurring in 516 epileptics between clinical seizures. *Epilepsia* 1960;1: 117-142
11. Ried S, Mothersill IW. Forced normalization: the clinical neurologist's view. In *Forced normalization and alternative psychoses of epilepsy*, Trimble MR, Schmitz B (editors). Petersfield: Wrightson Biomed Publ, 1998: 77-94
12. Ramani V, Gumnit R. Intensive monitoring of interictal psychosis in epilepsy. *Ann Neurol* 1982;11: 613-622
13. Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Mechanisms of Forced normalization. In *Forced normalization and alternative psychoses of epilepsy*, Trimble MR, Schmitz B (editors). Petersfield: Wrightson Biomed Publ, 1998: 193-207
14. Sachdev PS. Alternating and postictal psychoses: Review and a unifying hypothesis. *Schizophr Bull* 2007;3: 1029-1037
15. Krishnamoorthy ES, Trimble MR. Forced Normalization: Clinical and therapeutic relevance. *Epilepsia* 1999;40 (Suppl.10): S57-S64
16. Yamamoto T, Pipo JR, Akaboshi S, Narai S. Forced normalization induced by ethosuximide therapy in a patient with intractable myoclonic epilepsy. *Brain Dev* 2001;23: 62-64
17. Gibbs FA. Ictal and non-ictal psychiatric disorders in temporal lobe epilepsy. *J Nerv Ment Dis* 1951;113: 522-528
18. Pakalnis A, Drake JK, Kellum JB. Forced normalization: acute psychosis after seizure control in seven patients. *Arch Neurol* 1987;44: 289-292
19. Sander JWAS, Hart YM, Trimble MR, Shorvon SD. Vigabatrin and psychosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54: 435-439
20. Trimble MR. Forced normalization and the role of anticonvulsants. In *Forced normalization and alternative psychoses of epilepsy*, Trimble MR, Schmitz B (editors). Petersfield: Wrightson Biomed Publ, 1998: 169-178
21. Mula M, Trimble MR. The importance of being seizure free: topiramate and psychopathology in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4: 430-434
22. Mula M, Trimble MR, Sander JWAS. Psychiatric adverse effects in patients with epilepsy and learning difficulties taking levitiracetam. *Seizure* 2004;13: 55-57
23. Clemens B. Forced normalisation precipitated by lamotrigine. *Seizure* 2005;14: 485-489
24. Trimble MR. New antiepileptic drugs in psychopathology. *Neuropsychobiolog* 1998;38: 149-151
25. Amir N, Gross-Tsur V. Paradoxical normalisation in childhood epilepsy. *Epilepsia* 1994;35: 1060-1064
26. Kanner AM. The behavioral aspects of epilepsy: An overview of controversial issues. *Epilepsy Behav* 2001;2: 8-12
27. Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia* 2007;48 (Suppl.9):S17-S19
28. Max JE. Mania And Anticonvulsant Therapy (letter). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34: 699
29. Seethalakshmi R, Krishnamoorthy ES. The complex relationship between seizures and behavior: An illustrative case report. *Epilepsy Behav* 2007;10: 203-205
30. Rayport M, Ferguson SM. Psychosis of epilepsy. In *Psychiatric aspects of epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*, Ettinger AB, Kanner AM (editors). Baltimore: Lippincott/Williams & Wilkins, 2001: 73-94