





# FENOMENOLOGIA DE LA DEPRESION Y DISFUNCION LIMBICA EN EPILEPSIA REFRACTARIA

TESIS DOCTORAL / Programa de Doctorado Europeo  
Universidad de Salamanca, ESPAÑA/SPAIN

***Doctorando:***

*Juan Matías Santos García*

***Directores:***

*Dres. Frank G. Gilliam y*

*Antonio Pérez Urdániz*

Cardiff, Salamanca y San Lorenzo del Escorial

Mayo del 2010

# הבהאב םירמל



*"The barrier to conspicuous advance in psychiatry has not been stinginess and prejudice on the part of those who decide whether a research project submitted to them should live or die; nor has it been lack of ability among those who are engaged in psychiatric research: it lies in the inherent toughness of the problems."*

*Sir Aubrey Lewis, 1963*

## **DEDICATORIA**

A mis padres, Moisés y Angelines, pasado hecho presente.

A mis hijos, Inmaculada, Yago Rafael y Joseph Moisés, futuro ya presente y presente futuro.

A Miriam I., presente eterno de amor por nuestros pacientes neuropsiquiátricos y por mí.

A.M.D.G.



## INDICE

1. Dedicatoria	6
2. Indice	7
3. Agradecimientos	9
4. Introducción	13
a. Historia	14
b. Epidemiología de la epilepsia	15
c. Epidemiología de la depresión en la epilepsia	19
d. Estigma e impacto	33
e. Peculiaridades de la depresión en epilepsia	35
f. Suicidio en epilépticos	36
g. Relación bidireccional	38
h. Frecuencia de convulsiones y calidad de vida	40
i. Conclusiones	41
5. Depresión en epilepsia: ¿ignorando la disfunción de la red neuronal?	
a. Original	43
i. Introducción	44
ii. Prevalencia de depresión y suicidio	45
iii. Etiologías de la depresión en epilepsia	47
iv. Implicaciones clínicas	50
v. Discusión	54
vi. Tablas y figuras	56
vii. Bibliografía	60
b. Traducción al español	65
6. ¿Depresión en la epilepsia o depresión de la epilepsia?	
a. Original	78
i. Introducción	80
ii. Método	81
iii. Resultados	84

iv. Discusión	85
v. Bibliografía	88
vi. Tablas y figuras	90
b. Traducción al español	98
7. El grado de daño cerebral modula la expresión de síntomas depresivos en la epilepsia temporal	
a. Original	108
i. Introducción	110
ii. Método	112
iii. Resultados	118
iv. Discusión	119
v. Tablas y figuras	126
vi. Bibliografía	132
b. Traducción al español	143
8. Bibliografía general	162



## AGRADECIMIENTOS

Una Tesis Doctoral es raramente una labor puramente personal. Es indispensable el concurso de muchos, máxime cuando ésta involucra aspectos multidisciplinares. Sin la colaboración de un gran número de personas esta Tesis no hubiera sido posible. A todas y cada una de ellas estoy profundamente agradecido. Pido perdón de antemano a quienes involuntariamente pudiera omitir.

En la realización de esta Tesis Doctoral merecen agradecimiento especial mis directores: los profesores Frank G. Gilliam y Antonio Pérez Urdaniz. Su ánimo y entusiasmo por mi desarrollo académico y profesional y por el tópico escogido han sido contagiosos. Mi agradecimiento al Profesor Frank Gilliam no sólo por todos los aspectos científicos y formativos, sino también por toda su hospitalidad – junto a su esposa Birgitte- en los casi dos años que estuve con él. Su compañía y las discusiones científicas y clínicas con él mantenidas se echan mucho más de menos más de lo que estas pobres palabras puedan denotar. Del Profesor Antonio Pérez Urdániz no puedo sino decir que su carisma, su ejemplo, su paciencia conmigo y su docencia son los que han hecho que yo sea hoy psiquiatra; y eso no hay suficientes palabras para agradecerlo.

Los Departamentos de Neurología de Washington University (San Luis, Missouri, EE.UU.) y de Columbia University (Nueva York, EE.UU.), así como los Departamentos de Psiquiatría de las Universidades de Salamanca y Complutense de Madrid han sido ámbitos cruciales en mi formación. No puedo olvidar un periplo de 9 años por Universidades y centros hospitalarios británicos, concretamente Oxford, Edimburgo y Cardiff, y todo lo que soy como clínico se lo debo a ellos. Más aún, fue fundamentalmente en Gran Bretaña –gracias a John Geddes y Tom Brown- donde se me instiló una gran curiosidad para abordar los problemas clínicos con un enfoque científico e investigador. El entorno de trabajo en el *Center for Advanced Medicine* de la Washington University en San Luis

(Missouri) y posteriormente en el *Neurological Institute* de la Universidad de Columbia, Nueva York, fueron sitios de amabilidad y calma donde fue posible pensar y ejercer la dialéctica sosegada tan necesaria a la ciencia.

Con el Profesor Gabriel Alejandro de Erausquin, anteriormente en la Washington University (San Luis, Missouri, EE.UU.) y actualmente en la Universidad de Harvard (Boston, EE.UU.), mentor clínico de mi Fellowship en EE.UU., pude discutir muchos aspectos de mi Tesis y otros clínicos y científicos, siempre sazonados con mate. A Gabriel, tan próximo a mí y con un *idem sentire de res-publica et scientifica*, nunca podré agradecerle lo suficiente el haberme enseñado a pensar en clave científica y haberme animado a proseguir una carrera académica. El Dr Hrvoje Hecimovic, colega en el laboratorio de Washington University, entonces Post-doctoral Fellow, y actualmente Profesor de la Universidad de Zagreb (Croacia), me enseñó muchísimo sobre neuroimagen y sobre epilepsia, amén de sentirme honrado con su amistad imborrable.

El procesamiento de las imágenes no hubiera sido posible sin la colaboración inestimable del *Mackinrodt Institute of Radiology*, de la Washington University en San Luis. El Dr Mark Mintun y el Dr Abraham “Avi” Snyder proporcionaron una logística y una intendencia que hizo posible y fácil aquello que ciertamente no lo era. Jon Christensen, también del *Mackinrodt*, colaboró de una manera muy cercana con todo ello y es obligado reconocer su ingente labor. De igual modo los Profesores Aaron “Tim” Beck y Greg Brown, de la Universidad de Pennsylvania, y Robert “Bob” Cloninger, de la Washington University de San Luis, fueron cruciales en generar los controles y discutir muchas ideas.

El profesor Joel Price, un insigne neuroanatomista de la Washington University, refinó estratégica y tácticamente nuestro proyecto y pasó muchas horas con nosotros discutiendo aspectos mayores y menores. Otras personas proporcionaron ideas relevantes para la Tesis, como la Profesora Roz Newman y la Dra Kathleen Bucholz, ambas de la Washington University en San Luis. También debo mencionar, de esta misma institución, a la Dra Yvette Sheline. En mi periplo americano recuperé el contacto en el 2004 con la Profesora Helen Mayberg, a

quien había conocido en San Antonio (Texas) en el ya lejano y añorado año de 1994-1995 en tierras de *Dixie*, y a quien doy las gracias por el tremendo ánimo que insufló en nuestro proyecto y por su disposición en discutir algunas de nuestras ideas.

Conocer y tratar tanto en el plano humano como en el laboral a los estadísticos que me han ayudado con mi Tesis Doctoral, el Profesor Quintín Martín y la Dra Yanira del Rosario Pérez, ambos de la Universidad de Salamanca, me sigue haciendo pensar que mi *Alma Mater* conserva tesoros escondidos en lo científico y en lo humano.

Durante mi periodo doctoral tuve un módulo clínico en Neuropsiquiatría con los Dres Gabriel A de Erausquin y Kevin Black, complemento ideal a mi trabajo académico y fuente inagotable ambos de preguntas e ideas que, sin duda alguna, han reverberado en algunas de las ideas expuestas en esta Tesis.

La Profesora Pamela J Taylor, de la Universidad de Cardiff (País de Gales, GB), me animó mucho con todo este tema y me animó a proseguir mi interés por la epilepsia en todo momento durante mi periodo como *Clinical Lecturer* en Psiquiatría Forense en dicha institución y a ocuparme de los pacientes psiquiátrico-forenses con epilepsia. Gracias también a mi entonces director médico, el Dr Tegwyn Williams, quien me apoyó en mi interés por la epilepsia. La sección de epilepsia del Hospital Universitario de Cardiff –donde trabajé más de un año-, con todos sus Consultores, *Registrars* y enfermeras especializadas sin excepción, fue un ambiente óptimo para seguir avanzando en mi carrera y refinar algunas de las ideas de esta Tesis.

Fueron muchas las interacciones con neurólogos, psiquiatras y otros neurocientíficos que han dejado su impronta en esta Tesis de un modo u otro y resulta imposible nombrarlos a todos. A todos ellos, sin olvidarme también de todo el personal subalterno, de estos departamentos, mi agradecimiento por todo. Es imposible no mencionar a Jewell Carter, RN, enfermera coordinadora de la sección de epilepsia en la Washington University. Ella, junto con Tori Vahle, MPH,

ha ser mencionada por su ayuda en la obtención de los datos clínicos y facilitar toda la logística de la investigación, a veces tan erizada.

Finalmente a mis padres, quienes siempre estuvieron ahí, animándome a perfeccionarme, a dar lo mejor de mí mismo con su ejemplo constante de sacrificio, superación y entrega. Decir que todo lo que soy se lo debo a ellos es hacer un mínimo justicia a la *Pietas* que por ellos profeso. Junto a ellos mi tío Alfredo, Catedrático de Latín “de pata negra”, fue siempre el “duende” que me hizo perseverar en la Medicina. A toda mi familia, gracias no sólo por estar ahí, sino por ser.

San Lorenzo del Escorial, 31 de Mayo del 2010



## **INTRODUCCIÓN**

El propósito de la introducción de esta Tesis no es sino hacer un *excursus* breve sobre la importancia del problema de la depresión en epilepsia. De ahí que esta introducción se centre preferentemente en los aspectos epidemiológicos de la misma. La intención no es otra que demostrar la gran magnitud del problema (Bell y Sander, 2001); problema – a nuestro parecer- insuficiente e injustamente considerado cuando, de hecho, la epilepsia es la condición neurológica grave más prevalente (Shorvon, 1996).

No es superfluo hablar de la gravedad de la epilepsia, una enfermedad neurológica común y grave. El impacto de esta condición sobre la vida de quien lo padece es amplio. No sólo suele ser una enfermedad crónica, que a menudo precisa tratamiento de por vida, sino que afecta los aspectos familiares, sociales y laborales de modo muy serio y profundo.

A lo largo de esta Tesis Doctoral nos vamos a centrar en la epilepsia en adultos no ancianos. Expresamente señalamos que el contenido de esta Tesis se centra en este tipo de epilepsias. Al objeto de ser más precisos y centrarnos en nuestro propósito, en esta Tesis no se aborda ni la epilepsia infantil ni la epilepsia que acontece en diversas formas de retraso mental. Tampoco nos ocupamos de la depresión en relación a las crisis no epilépticas o pseudocrisis. En relación a la epidemiología de la depresión en epilepsia en pacientes ancianos nos remitimos al trabajo de Cloyd y cols. (2006) aunque insistimos que este grupo etáreo no es el objeto de esta Tesis. En cuanto a las crisis no epilépticas y su epidemiología nos remitimos a la revisión de Fiszman y Kanner (2010).

## HISTORIA

La conexión entre epilepsia y depresión es descrita ya de manera relevante en el mundo griego (Robertson, 1999). Se acepta en general que Hipócrates merece el crédito de haber desmitificado la epilepsia, la “enfermedad sagrada”, y proponer una relación directa entre la epilepsia y la melancolía. De hecho Hipócrates sostenía que los extraños síntomas conductuales y emocionales asociados a la epilepsia no eran sino fruto de una enfermedad del cerebro. En ese paso al Logos que supuso toda aquella filosofía griega le arrebatava así el padre de la Medicina occidental el carácter espiritual de la misma y señalaba el hecho, ya conocido entonces, de la relación entre la depresión y la epilepsia.

Otro griego, Areteo, proporcionó una descripción de los pacientes con epilepsia como “lánguidos y sin espíritu”, anticipando ya también la conexión entre depresión y epilepsia (García-Albea Ristol, 2009). Algunos autores, no obstante, cuestionan esta preeminencia concedida a Hipócrates sobre el particular y sostienen que la epilepsia era ya reconocida como una enfermedad cerebral en el célebre código de Hammurabi (Scott, 1969).

Morel, y Krepelin también, se centraron en la “alternancia periódica de depresión y excitación”. También en el siglo XIX Reynolds se percató de la interacción entre epilepsia y estados de ánimo, observando que la depresión precedía a menudo a la epilepsia e incluso que había problemas de estados de ánimo en los estados interictales. Incluso se habla de Van Gogh, que posiblemente sufriera de convulsiones y en él se ejemplifican muchas de las características psiquiátricas vistas en la epilepsia.

Esta relación entre epilepsia y estados de ánimo anormales se ha descrito durante más de 2000 años, así como el concepto de “deterioro epiléptico” (Stevens, 1988). Lennox, en 1944, ya cuestionó este último aserto y atribuía la mayor prevalencia de la depresión en epilepsia a un sesgo de muestra; según él que los pacientes hospitalizados tendían a tener una psicopatología más rica que aquellos no hospitalizados (Hermann y Whitman, 1991). Sin embargo su colega Gibbs disputó a Lennox argumentando que la incidencia de síntomas psiquiátricos en la epilepsia psicomotora llegaba al 40 % (Stevens, 1988).

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

### *Incidencia y prevalencia en los estudios de epilepsia*

La epilepsia presenta cifras parecidas de incidencia y prevalencia en distintos países cuando la metodología es similar (Hauser y cols., 1975; Goodridge y cols, 1983a; Goodridge y cols., 1983b, MacDonald y cols., 2000). Por metodología similar entendemos aquí aquellos estudios que excluyen las convulsiones febriles, las convulsiones únicas y los casos inactivos.

La incidencia está en torno a los 50 casos/100.000 personas/año. El rango de los distintos estudios oscila entre 40-70/100.000 personas/año. La prevalencia es del 0,5-1 %. En países occidentales, más específicamente, la prevalencia va del 0,5 al 0,8 % según diferentes estudios (Shorvon, 1996). La prevalencia de vida –el riesgo de tener una convulsión no febril en algún momento de la vida- oscila entre el 2 y el 5 %. Cabe preguntarse acerca del

por qué de la diferencia entre la prevalencia de vida y la prevalencia total. En primer lugar puede que algunos de estos pacientes mueran y, en segundo lugar, que la condición desaparezca. De hecho puede que la primera respuesta sea válida en países emergentes y, en cuanto a la segunda explicación plausible, hay datos que evidencian que una proporción importante de los pacientes con epilepsia –en torno a los 2/3- entran en remisión y que ésta es de corta duración (Goodridge y cols., 1983a).

La única salvedad es que tanto la prevalencia como la incidencia están incrementadas en países en vías de desarrollo (Sander y Shorvon, 1996). Algunos autores (Heaney y cols. 2002; Sander, 2003) imputan a la privación social ser la causa de este hecho. También se sabe que la prevalencia es mayor en áreas rurales que urbanas, sin que haya logrado explicar satisfactoriamente este hecho (Sander y Shorvon, 1996). No obstante, al menos en los países tropicales y subtropicales, la neurocisticercosis constituye una causa conocida de aumento de cifras de prevalencia en relación a los países occidentales (Pal y cols., 2000). Otras enfermedades infecciosas, como la malaria, distintos tipos de parásitos o la tuberculosis, juegan también algún rol. De todas maneras la mayor parte de las causas de epilepsia en países tropicales es también criptogénica.

Inciendo en la magnitud del problema de la epilepsia hay que abundar en la distribución etárea de la misma (Hauser y Kurtland, 1975; Hauser y cols., 1983). Al menos la mitad de la gente que padece epilepsia ha comenzado con ella antes de los 15 años. Empero se va notando un incremento de la epilepsia en la 3ª edad. Ello tiene que ver mucho con el aumento de la expectativa de vida, pero asimismo con la alta prevalencia de accidentes cerebrovasculares (ACVAs) en este grupo de edad.



La mayor parte de las epilepsias están etiquetadas como criptogénicas, es decir, se desconoce su causa. Este grupo constituye el 60-70 % de las epilepsias (Sander y cols., 1990). Otras causas reconocidas de epilepsia son los ACVAs (15 %), tumores cerebrales (6 %), relacionadas con el alcohol (6 %) y post-traumáticas (2 %) (Sander y cols., 1990).

### *Problemas de los estudios epidemiológicos en epilepsia*

Las cifras de prevalencia e incidencia de la epilepsia no son constantes en los distintos estudios. Hay varias razones que explican esto, pero claramente las diferencias metodológicas son en buena parte responsables de esta disparidad. La propia metodología es relevante y la revisión de la literatura acometida obliga a calibrar la importancia de dicha metodología para una adecuada comprensión del problema. Sirva decir, por ejemplo, que los estudios retrospectivos basados en casos hospitalarios tienden a estimar a la baja la cifra real de prevalencia de epilepsia en la comunidad.

Yendo a los aspectos más clínicos de la verificación de los casos por un lado están los distintos métodos diagnósticos clínicos utilizados, así como la comprobación de los mismos.

De otro lado están las diferentes clasificaciones utilizadas, si bien esto últimamente ha sido solventado en parte por la adopción prácticamente general de la clasificación de la epilepsia de la ILAE (Internacional League Against Epilepsy, Liga Internacional contra la epilepsia), recientemente modificada (Berg y cols., 2010).

Un detalle crucial son los criterios de inclusión, que hacen variar importantemente las cifras de prevalencia e incidencia. Verbigracia, si se

incluyen las convulsiones febriles las cifras se modifican de modo no menor (de hecho la incidencia acumulativa de convulsiones febriles antes de los 5 años es el 5 %). Otro tanto cabe decir de algunas condiciones tales como el episodio convulsivo único o las convulsiones que suceden como parte de una enfermedad. Incluir estos implicaría el aumento de la prevalencia e incidencia.

Las convulsiones febriles son un tema muy interesante y es probable que su importancia no sea del todo reconocida. Las implicaciones de padecer convulsiones febriles no han sido suficientemente estudiadas y, por tanto, son sólo parcialmente reconocidas. Una de ellas es que padecer convulsiones febriles en la infancia aumenta grandemente la posibilidad de padecer epilepsia en la edad adulta o, cuando menos, tener un umbral más bajo para desarrollarla cuando otras noxas (p. ej., un traumatismo craneoencefálico) se superponen. Otra es que la existencia de convulsiones febriles en la historia del paciente epiléptico multiplica la probabilidad de padecer padecimientos neuropsiquiátricos y de ser mucho más susceptible a los efectos secundarios de la medicación antiepiléptica (Gilliam y cols., 2005). Y también el hecho de que las convulsiones febriles aumentan la tendencia a la resistencia a los fármacos anticomociales (Hitiris y cols., 2007).

Hecha esta digresión importante en lo que a las convulsiones febriles se refiere volvamos al hecho avalado de que un número significativo de casos de epilepsia permanecen indetectados. En una muy interesante encuesta epidemiológica llevada a cabo por MacDonald y cols. (2000) comprobaron que en Londres menos del 20 % de los pacientes que tenían convulsiones sospechaban el diagnóstico de epilepsia. Una encuesta epidemiológica similar llevada a cabo en Varsovia reveló que aproximadamente un cuarto de los pacientes que habían padecido

convulsiones no habían sido vistos por un médico y que un tercio de los casos permanecían sin tratamiento. En otro estudio realizado en Francia con una cohorte de 1.942 pacientes también vieron que hasta un 10 % de los enfermos epilépticos no eran tratados (Jallon y cols., 2001).

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEPRESIÓN EN LA EPILEPSIA

### *Estudios sobre prevalencia de trastornos depresivos en epilepsia*

Las cifras que se manejan de prevalencia de depresión en la epilepsia son variables (Jackson y Turkington, 2005). La prevalencia de punto en centros terciarios, en general con video/EEG de 24 horas y sistemas de telemetría, está en torno al 50-55 %. En estudios ambulatorios esta prevalencia está entre el 20 y el 30 % en aquellos con crisis convulsivas recurrentes y frisa el 10 % en aquellos que tienen la epilepsia bien controlada. En cualquiera de estos casos hablamos de cifras que cuando menos triplican y en el peor de los casos multiplican por 20 las tasas de prevalencia de depresión en la población general.

Se acepta que los trastornos del estado de ánimo constituyen la comorbilidad neuropsiquiátrica más frecuente en pacientes con epilepsia (Kanner y Balabanov, 2002). Muchos estudios han demostrado de manera sistemática el aumento de las tasas de prevalencia de depresión en epilépticos (Robertson y Trimble, 1983; Lambert y Robertson, 1999; Hermann y cols., 2000; Harden y Goldstein, 2002; Tellez-Zenteno y cols., 2007).

En un robusto estudio –más de 30.000 pacientes- Tellez-Zenteno y cols. (2007) hallaron una prevalencia de vida de 17,4 % de depresión en epilépticos (con un intervalo de confianza entre 10,0 y 24,9), mientras que en la población general era de 10,7 % (intervalo de confianza = 10,2-11,2). A pesar de los *caveats* que se exponen posteriormente, algunas conclusiones son posibles. En primer lugar la incidencia de depresión en epilepsia es notoriamente mayor que en controles sanos, en torno a 2-10 veces más; de 2 a 5 veces más cuando las convulsiones están controladas y de 5 a 10 veces cuando hay crisis epilépticas recurrentes. Las tasas de prevalencia en la literatura revisada oscilan entre un 11 % de prevalencia de punto hasta un 62 % de prevalencia de vida (Altshuler, 1991; Mendez y cols., 1993). En este sentido se puede comparar con las tasas de depresión en la población general en dos grandes estudios, el National Comorbidity Study o el ECA (Epidemiological Catchment Area), que daban una prevalencia de vida en la población general de un 17 % y una de punto del 4,9 % respectivamente.

Otro hecho es que no está demostrado del todo que la depresión sea más prevalente en un tipo de epilepsia que en otro, ni siquiera la epilepsia intratable o la frecuencia de convulsiones parecen ser factores que aumenten la prevalencia de depresión (Attarian y cols., 2003). Si acaso puede que la depresión se dé más en aquellas epilepsias cuyo foco epileptógeno está en la parte izquierda del cerebro. Algunos autores, no obstante, sostienen que sí se da más en epilepsias frontales y temporales (Kanner y Balabanov, 2002). Estos últimos tienen tras de sí la plausibilidad biológica de algunos mecanismos neurobiológicos comunes implicados tanto en esos tipos de epilepsia como en depresión.

Al objeto de sintetizar todos los hallazgos, clasificamos todos los estudios relevantes sobre depresión y epilepsia entre aquellos que encuentran que la

prevalencia de la depresión está aumentada y los que no en la siguiente tabla:

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Estudios comparativos que encuentran que la depresión está significativamente aumentada en la epilepsia</i>	<i>Estudios comparativos que encuentran que la depresión <u>no</u> está significativamente aumentada en la epilepsia</i>
Epilepsia vs controles sanos	Trimble y Perez (1980) Master y cols. (1984) Dodrill y Batzel (1986) Baki y cols. (2004) Ettinger y cols. (2004) Baker y cols. (2005)	Fiordelli y cols. (1993)
Epilepsia vs otros trastornos neurológicos	Kokeorgos y cols. (1982) Mendez y cols (1993)	
Epilepsia vs otros trastornos no-psiQUIÁTRICOS y no-neurológicos	Mendez y cols. (1986) Dodrill y Batzel (1986) Ettinger y cols. (2004) Ettinger y cols. (2005) Beghi y cols. (2002)	
Epilepsia vs trastornos psiQUIÁTRICOS		Trimble y Perez (1980) Mungas (1982) Master y cols. (1984)
Epilepsia temporal vs otros tipos de epilepsia	Mendez y cols. (1986) Perini y Mendius (1984) Altshuler y cols. (1990) Altshuler y cols. (1999) Piazzini y cols. (2001)	Kogeorgos y cols. (1982) Master y cols. (1984) Robertson y cols. (1987) Mendez (1993)
Foco epiléptico izquierdo vs otros focos	Nielson y Kristenson (1981) Perini y Mendius (1984) Mendez y cols. (1986) Robertson y cols. (1987) Altshuler y cols. (1990)	Helmstaedter y cols. (2004)

	Bromfield (1992) Mendez (1993) Victoroff y cols. (1994)	
Hipometabolismo frontal vs no hipometabolismo frontal (en epilepsia)	Bromfield y cols. (1992) Victoroff y cols. (1994)	

En la tabla precedente se resumen los estudios controlados hechos en poblaciones epilépticas versus controles sanos. Ciertamente hay un trabajo que parece contradecir la mayoría de los hallazgos, el estudio de Fiordelli y cols. (1993). Cabe argüir que el grupo de Fiordelli no investigó suficientemente los controles sanos, por lo que estos en rigor no pueden ser considerados tales.

#### *Problemas de los estudios epidemiológicos de depresión en epilepsia*

Cuando se utilizan entrevistas diagnósticas psiquiátricas en series consecutivas de pacientes en consultas ambulatorias de epilepsia la prevalencia de depresión mayor está en torno al 55 % (Mendez y cols., 1986).

Al igual que con los estudios de epidemiología de la epilepsia, la metodología en los estudios epidemiológicos de depresión en epilepsia afecta los resultados. Esto otorga una dosis de incertidumbre a las cifras de prevalencia de depresión en epilepsia.

Abundando en el anterior párrafo, un factor crucial en este tipo de estudios es la representatividad de la muestra estudiada y la diversidad de muestras estudiadas. Van desde pacientes en consulta ambulatoria a

pacientes ingresados, unas veces en neurología y otras en psiquiatría, pasando por muestras sólo de mujeres a otros que son candidatos para la cirugía de la epilepsia. Las diferencias tan acusadas en las muestras hacen compleja la interpretación de la literatura. Este sesgo de selección hace las comparaciones y extrapolaciones difíciles. Otro aspecto a considerar es el tipo de epilepsia estudiada y cómo se ha verificado este diagnóstico. A menudo éste se hace mediante registros electroencefalográficos (EEG) habituales, pero en centros terciarios se realiza investigación donde el método estándar es el video-EEG de 24 horas, el cual permite mayor sensibilidad y especificidad que el registro EEG habitual (Cuthill y Espie, 2005). No se pueden comparar aquellos estudios exclusivamente enfocados en el tema de la epilepsia del lóbulo temporal con aquellos que versan de epilepsia en general (Altshuler y cols., 1990; Hermann y cols., 1991). Esta falta de uniformidad en los tipos de epilepsia estudiados complica más la interpretación de los estudios. Más aún, no todos los estudios tienen un grupo control.

Finalmente, está el espinoso tema de cómo se hace el diagnóstico de depresión y las escalas utilizadas. La literatura disponible varía enormemente sobre este particular. Desde entrevistas estructuradas y semi-estructuradas hasta cuestionarios autorrellenados, pasando por la mención por parte del paciente de sufrir dicha enfermedad (Mendez y cols., 1986), la gama ofrece prácticamente todas las variantes posibles. También los trabajos científicos son distintos en relación a la medición de la gravedad de la depresión. Son menos aún los estudios que estudian los aspectos longitudinales de la depresión en epilépticos. Distintos trabajos utilizan, asimismo, distintos puntos de corte para la depresión, especialmente en el caso de los cuestionarios autorrellenados. Se aprecia un cierto sesgo en algunos trabajos que utilizando medidas dimensionales sólo extractan luego

la media de estas dimensiones para compararlas, cuando se aprecia que existe una gran varianza.

En el caso de la depresión su diagnóstico se complica aún más porque algunos de los síntomas de depresión pueden ser –y de hecho a menudo lo son- efectos secundarios de la medicación antiepiléptica (Gilliam y Santos, 2006). Los instrumentos de medición de depresión están hechos para depresión en general, con alguna excepción como el NDDI-E (Gilliam y cols., 2006; Friedman y cols., 2009) el cual fue diseñado específicamente para pacientes con epilepsia e incluso con el propósito específico de poder diferenciar los efectos colaterales de los anticomiciales de los síntomas de depresión. Algunos de los instrumentos de medición de depresión, como el HAM-D (Escala Hamilton de depresión) presentan muchos problemas (Bagby y cols., 2004). En el caso de pacientes con epilepsia se agrava todo ello porque puede que estos instrumentos no detecten bien la depresión leve en epilépticos. No es el caso del BDI-II (Beck's Depresión Inventory 2), que puede ser usado con validez comprobada en pacientes con epilepsia y depresión (Blumer, 1997) y parece tener capacidad de identificar los casos leves.

Fruto de lo anterior son algunas lagunas no suficientemente bien resueltas todavía, tales como si las cifras de prevalencia e incidencia de epilepsia son mayores en epilepsia que en otras enfermedades neurológicas y no neurológicas.

Cuando se intenta estudiar el problema de la prevalencia de la depresión en demencia hay que cerciorarse de que la apatía es adecuadamente verificada y excluida de esta estadística. En una encuesta llevada a cabo en el condado de Cache (California, EE.UU.) sí excluyeron la apatía y aún así obtuvieron tasas de prevalencia de depresión en epilepsia



del 18 % (Steinberg y Sheppard, 2003). Similares hallazgos han sido encontrados en otras encuestas de población (Burns y cols., 1990a; Burns y cols., 1990b; Lyketsos y cols., 2002). En todos estos estudios se obtienen tasas de prevalencia de depresión de 4 a 5 veces superiores en pacientes con demencia que en personas con capacidades cognitivas intactas.

### *Epidemiología comparativa de la depresión en diversos trastornos neurológicos y enfermedades crónicas*

En el caso de los ACVAs muchos estudios han identificado depresión en el 30-50 % de estos pacientes (Robinson y Price, 1982; Ebrahim y cols., 1987; Eastwood y cols., 1989; Robinson, 2003), dándose la mayor prevalencia en los 3-6 meses siguientes al evento vascular (Huff y cols., 2003). La revisión de Robinson (2003) arrojó una prevalencia de depresión post-ACVA del 31,8 % -con un rango del 30 al 44 %- en estudios comunitarios.

Otra enfermedad neurológica importante es conocida por su relación con la depresión: el Parkinson. Al punto que la depresión a veces constituye un heraldo del Parkinson, al cual anticipa de media unos 10 años y se le imputa ser un factor de riesgo para este trastorno del movimiento (Nilsson y cols., 2001; Leengens y cols., 2003). Las tasas de prevalencia de depresión en el Parkinson son también elevadas, desde cifras en torno al 50 % en centros terciarios (Starkstein y cols., 1992). En estudios comunitarios estas cifras descienden al 8-20 % de depresión moderada o severa, y también cercanos al 50 % de depresión leve (Starkstein y cols., 1992; Tandberg y cols., 1996; Schrag y cols., 2001; Brandstädter y Oertel, 2003).

La prevalencia de depresión en la esclerosis múltiple oscila entre el 37 y el 44 % (Schiffer y cols., 1983; Joffe y cols., 1987; Sadovnick y cols., 1996; Jonas y Mussolino, 2000). Bien es cierto que los estudios en esclerosis múltiple han sido realizados en centros terciarios donde es muy plausible que acudan los pacientes más complejos, con más gravedad y con necesidades múltiples. En estudios comunitarios la prevalencia de vida de la depresión en esclerosis múltiple está en torno al 23 % (y la prevalencia anual del 15 %), siendo la de la prevalencia de vida de la población general un 16 % (Kessler y cols., 1994).

En un trabajo notable Ettinger y cols. (2004) –que merece la pena destacar por la calidad de su metodología y la robustez del mismo– describen como el 37 % de un total de 1.532 pacientes con epilepsia estaban deprimidos utilizando el CES-D (Centre for Epidemiological Studies Depression Scale), mientras que sólo el 28 % de los pacientes con asma superaban del dintel de la depresión. Cuando utilizaban un criterio de severidad estas cifras eran del 27 % para los epilépticos, 20 % para los asmáticos y 5 % para el grupo control. Y todo ello a pesar de que prácticamente la mitad de los epilépticos de su muestra no habían tenido ninguna crisis durante el último año. En otro trabajo digno de mencionarse Baghi y cols. (2002) comparó epilépticos con diabéticos de tipo I y controles. Este grupo halló que el 34 % de los epilépticos (de los que se excluyeron todos aquellos con lesiones estructurales demostrables en las pruebas de neuroimagen) versus el 27 % de los diabéticos y el 7 % de los controles – donadores de sangre– padecían depresión.

La literatura científica sí parece dejar claro que la prevalencia de depresión en enfermedades neurológicas está incrementada en todas ellas. No hay una demostración clara que la tasa de depresión en epilepsia sea mayor que en otras enfermedades neurológicas tales como la esclerosis

múltiple o el traumatismo craneoencefálico, por ejemplo. En este punto cabe argüir que los estudios que apuntan a una mayor tasa en epilepsia comparada con otros padecimientos neurológicos son estudios más modernos, todos ellos controlados, y con una metodología más refinada.

Un tema, que luego abordamos en la parte experimental de la Tesis, es hasta qué punto la génesis de la depresión en epilepsia es psicosocial. En este sentido son muy interesantes los estudios que comparan la epilepsia con enfermedades crónicas no neurológicas. De nuevo aquí los estudios más modernos sí apuntan a que la prevalencia está incrementada en la epilepsia, pero hay muchos estudios que dan tasas similares. El estudio de Mendez y cols. (1986) es interesante por su número (175 epilépticos y 70 controles no epilépticos), pero el problema es que la encuesta basada en un cuestionario autorrellenado de depresión tuvo sólo una respuesta de poco más de 1/3 en ambos grupos. La revisión acometida por Dodrill y Batzel (1986) apuntaba también a que la prevalencia de depresión en pacientes epilépticos era superior al de las enfermedades crónicas no neurológicas, pero similar en líneas generales a la que se da en enfermedades del SNC.

### *Falta de identificación de trastornos afectivos en epilépticos y reconocimiento de los mismos*

Los trastornos afectivos en pacientes con enfermedades médicas concomitantes son generalmente mal identificados y, consecuentemente, no suficientemente tratados. Se estima que sólo el 19 % de los pacientes con depresión vistos en Medicina Interna reciben el adecuado tratamiento para su trastorno depresivo. Más aún, la depresión subsindrómica en estos pacientes puede hacer decaer la calidad de vida de manera notoria (Barry, 1995).

De los datos anteriores se infiere que más de 2/3 de los pacientes con depresión idiopática en las consultas de Medicina Interna este diagnóstico es obviado. Desafortunadamente también es el mismo caso en el caso de los pacientes con epilepsia. En un estudio hecho en epilépticos adultos el 43 % de los que tenían depresión y el 68 % de los que tenían depresión subsindrómica no fueron tratados; hasta el punto de que el 38 % de aquellos con depresión recurrente tampoco lo fueron (Wiegartz y cols., 1999). En una encuesta reciente hecha por nuestro grupo (Gilliam y cols., 2004) entre neurólogos clínicos hallamos que el 80 % de los neurólogos no hace despistaje de rutina sobre la depresión, aun a pesar de la alta prevalencia de la misma entre los epilépticos.

Hay evidencia en la literatura de la negligencia en el diagnóstico y tratamiento de la depresión en epilépticos. En un estudio hecho en una unidad de neuro-evaluación hasta dos tercios de los pacientes con epilepsia tenían “necesidades de tratamiento”, bien porque no estuvieran tratados o insuficientemente tratados (Blumer y cols., 1995). Kanner y cols. (2000) identificaron que en una serie consecutiva de 100 pacientes con epilepsia resistente al tratamiento que padecía depresión había habido un retraso de más de un año en la derivación para el correcto tratamiento de su depresión en el 75 % de ellos con el agravante de que la gravedad de la depresión se correlacionaba con un retraso aún mayor. En otro centro terciario de epilepsia, donde los pacientes son admitidos para evaluar su idoneidad para la cirugía de la epilepsia, un 34 % de ellos fueron correctamente diagnosticados de depresión y ni uno solo de ellos había sido tratado (Paradiso y cols., 2001). En otro centro terciario, un hospital universitario de Chicago, donde se reclutó a una muestra de pacientes epilépticos para ver la eficacia de la sertralina el 60 % había padecido depresión durante más de un año y absolutamente ninguno de ellos había sido tratado (Kanner y

Balabanov, 2002). Carson y cols. (2003) encontraron en un estudio prospectivo de una serie consecutiva de 226 pacientes de neurología que el 40 % tenía depresión, siendo el 26 % del total depresión mayor. En este estudio realizado en un centro puntero escocés Alan Carson y su equipo hallaron que, ocho meses después, el 78 % de los que padecía depresión seguía padeciéndola y el 85 % de los que tenía depresión mayor todavía reunía requisitos para esta categoría.

De la revisión de la literatura y de nuestra propia experiencia sí se puede especular razonablemente sobre algunas de las causas que llevan a este insuficiente reconocimiento y adecuado tratamiento de la depresión en epilépticos. Una razón es que los neurólogos, y también los neurólogos superespecializados en epileptología, son los médicos que se ocupan más habitualmente de los pacientes epilépticos y apenas suelen recibir entrenamiento acerca de las enfermedades psiquiátricas de estos pacientes. Algunos autores han explicado que, en EE.UU., la mayor parte de las residencias de neurología han pasado de tener un 10 % de rotación en psiquiatría hace 25 años, un 5 % hace 10 años y desde entonces para acá prácticamente nada (Kanner, 2005). No todas las unidades de epilepsia tienen un neuropsiquiatra, o varios, en su equipo, y aún dentro de las que tienen neuropsiquiatras no todos los pacientes son referidos a estos. Otra razón es de índole práctico y es comprensible. En las consultas, y en particular en las consultas ambulatorias, de este tipo de pacientes la presión asistencial alta no deja margen para mucho y el examen del estado mental referido al estado de ánimo fácilmente puede llevar de 10 a 15 minutos. De aquí se deriva la necesidad de poder identificar de una manera más efectiva a estos pacientes y la creación de instrumentos específicos para esta labor. Otro aspecto que complica más el diagnóstico es la frecuente presentación clínica atípica de estos pacientes, lo que hace su detección más compleja. Hasta un tercio de los pacientes epilépticos con trastornos del estado de

ánimo pueden tener una presentación atípica (Blumer y cols., 1995). La similitud entre los efectos secundarios de algunos anticomociales y algunos síntomas de depresión tampoco puede ser obviada al entender este problema (Gilliam y Santos, 2006).

Esta falta de reconocimiento de la depresión en epilepsia también se da en los pacientes pediátricos. Ettinger y cols. (1998) hallaron que en muestras de epilepsia infantil el 26 % de los niños padecían depresión y que la práctica totalidad de los mismos este diagnóstico era asimismo obviado.

Sirva añadir algo aquí sobre lo que insistiremos más adelante: la calidad de vida en epilépticos es tremendamente afectada por la existencia concomitante de la depresión y -por otro lado- la gravedad de la depresión se correlaciona con un riesgo aumentado de suicidio, consecuencia potencial de la depresión.

A la hora de evaluar un paciente con epilepsia y síntomas depresivos hay que tener en cuenta dos aspectos críticos. El primero es tomar por cierto, como harlo frecuentemente se hace, la falsa asunción de que estos síntomas depresivos tienen una “buena” causa que los justifica, que son comprensibles y que -por tanto- no requieren tratamiento. Esta es una grave falacia que conlleva una morbilidad innecesaria y una potencial mortalidad. La segunda emerge de la dificultad de distinguir adecuadamente entre los efectos colaterales de los medicamentos anticomociales y los síntomas depresivos -y su gravedad-. Entre los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos están la ganancia de peso, la letargia, las dificultades de concentración, etc. (Gilliam y Santos, 2006). La presencia de anhedonia es un marcador excelente de la presencia de depresión y no suele estar causada por los efectos secundarios o por la

epilepsia misma. La anhedonia es también un barómetro de la intensidad de la depresión en los que padecen alguna enfermedad médica (Cassem, 1988).

Robertson y cols. (1987) han determinado, usando criterios diagnósticos de investigación (RDC, Research Diagnostic Criteria), que los epilépticos pueden reunir criterios de depresión mayor. Esta afirmación fue ratificada por Méndez y cols. (1986) quienes usaron criterios DSM-III para comparar pacientes epilépticos hospitalizados, tanto con depresión como sin ella. Aunque los epilépticos reúnen criterios de depresión mayor, suelen presentar características atípicas con más paranoia y síntomas psicóticos, generalmente peri-ictales, que se resolvían con la medicación anticomicial. Además, tienden a mostrar un curso distímico más crónico entre episodios depresivos mayores. En el periodo interictal tienden a mostrar más irritabilidad y más emociones (Méndez y cols., 1986). Los síntomas psicóticos, por otro lado, pueden ser parte de la depresión mayor, representando una forma más grave de la enfermedad: trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos. Este es un punto que hay que tener en cuenta y no atribuir siempre los síntomas psicóticos al trastorno psicótico de la epilepsia.

En una investigación llevada a cabo por Jones y cols. (2003) se investigaron 174 epilépticos de cinco centros terciarios. La tasa de depresión mayor según los criterios de la DSM-IV se hizo utilizando la SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV), encontrándose que 17,2 % tenían depresión mayor; una prevalencia de punto claramente superior a la prevalencia de 12 meses de depresión en la población general, que está en torno al 10,3 % (Kessler y cols., 1994). Cuando los síntomas de psicosis en epilépticos coexisten con los afectivos, estos autores clasifican a estos pacientes dentro de la categoría de esquizoafectivos.

Los síntomas depresivos secundarios a enfermedades médicas distintas de la epilepsia no sólo reúnen los criterios de la depresión mayor (Cassem y cols., 1988), sino que también responden a la medicación antidepressiva de manera similar a como se ha visto en la depresión idiopática. Este es el parecer y el consenso de los clínicos experimentados en depresión interictal, pero conviene señalar que hay cambios del estado de ánimo que son cuasi-específicos de los estadios ictales.

Al revisar la literatura nos damos cuenta de que la mayor parte de los trabajos sobre depresión y epilepsia han utilizado el cuestionario Beck para cuantificar los síntomas depresivos (BDI). Algunos autores (Griffith y cols., 2005) han postulado que quizás no fuera ideal, ya que algunos de los síntomas medidos por el Beck pueden ser también efectos secundarios de los fármacos anticonvulsivos. Estos han propuesto al POMS (*Profile of Mood States*), que se utiliza para medir depresión en comorbilidad médica, como una alternativa útil, si bien los puntajes arrojados por el POMS-D se correlacionan fuertemente con el Beck.

El mismo problema antes señalado para el BDI (*Beck's Depression Inventory*, inventario de depresión de Beck) acontece con otra escala ampliamente utilizada, el HAM-D (Escala de Hamilton para la depresión). Algunos autores han propuesto el uso del SCID (*Structured Clinical Interview for DSM-IV*, entrevista clínica estructurada del DSM-IV) o del MINI (*Mini International Neuropsychiatric Interview*, entrevista internacional neuropsiquiátrica del MINI) así como el uso concomitante del NDDI-E (Gilliam y cols., 2006). Algunos autores han comparado el BDI con otros instrumentos estándar de medición de depresión, como el MINI, y han encontrado que el BDI es válido para el propósito de la medición de depresión en pacientes con epilepsia (Jones y cols., 2005).



## ESTIGMA E IMPACTO

Ciertos atributos atávicos de la epilepsia no son hechos meramente históricos. Si bien la epilepsia ha permanecido anegada en la ignorancia, la superstición y el estigma durante 4000 años –desde que tenemos noticia escrita de ella-, algunos autores acertadamente han señalado que aunque nuestro conocimiento ha aumentado, las lacras de la superstición y el estigma todavía se ceban con esta enfermedad.

Estos aspectos del estigma asociados a la epilepsia son muy importantes pues aquél es muy marcado, más aún en países en vías de desarrollo (Jacoby y cols., 2005). Incluso dentro de Europa el porcentaje de personas que ven con estigma la epilepsia es bastante alto, oscilando entre el tercio en España y los dos tercios en Francia (Baker y cols., 2000).

La exclusión social que se opera tanto por el paciente epiléptico como por el propio entorno del mismo es, junto con la comorbilidad psiquiátrica, y la propia naturaleza impredecible de las convulsiones, es el factor fundamental causante del estigma (De Boer y cols., 2008).

Por si todo fuera poco, si ya de por sí la epilepsia hace que disminuyan los ingresos medios anuales del paciente epiléptico en relación a la población general, la comorbilidad de epilepsia y depresión precipita a estos pacientes en la mitad de los casos a la pobreza (Blum y cols., 2002).

Un detalle interesante es que no sólo los pacientes con epilepsia padecen más depresión, sino que la utilización de servicios por parte de estos es mayor, hasta el doble de consultas ambulatorias y también el doble

de urgencias; si bien no deja de resultar sorprendente que incluso en países occidentales avanzados una sustancial proporción –más de 2/3 entre los epilépticos controlados- carecen de supervisión médica (Moran y cols., 2000; Cramer y cols., 2004). Estos autores señalan que es insuficiente el cuidado y supervisión prestados por servicios especialistas, como neurología o epileptología, para estos pacientes.

El impacto de la depresión en pacientes con depresión es demoledor. El mayor factor deletéreo de la calidad de vida de estos pacientes es, precisamente, la depresión. Gilliam (2002) encontró que es la depresión y la gravedad de la misma lo que afecta la calidad de vida de los pacientes epilépticos, pero no la frecuencia de convulsiones. Este mismo hallazgo ha sido replicado por otros autores (Boylan y cols., 2004). Hasta casi el 50 % de la disminución de calidad de vida en estos pacientes se explica por la depresión (Perrine y cols., 1995), proporción mucho mayor que cualquier otro factor neuropsicológico en los hallazgos de este equipo.

Tradicionalmente se ha implicado al impacto psicosocial (Taylor, 1972; Collings, 1990) de la epilepsia como causal en la depresión en este tipo de personas. Todo ello en buena parte causado por la discapacidad que la epilepsia acarrea. Sin embargo hay pocos estudios que hayan indagado en la relación potencial entre minusvalía causada por la epilepsia y la depresión. Hermann y cols. (1996) estudiaron la relación entre indefensión aprendida y estilo de atribución en pacientes epilépticos. Hallaron que el estilo de atribución pesimista o negativista estaba significativamente asociado a un aumento de la depresión medida con BDI, incluso cuando se ajustaban para otros potenciales factores. Para estos autores el estilo de atribución era un componente etiológico de la depresión en epilépticos, al igual que sucede en depresión en general. Este mismo grupo (Hermann y Wyler, 1989) encontró una cierta asociación con ciertos factores

psicosociales, tales como el locus de control (concepto que también tiene que ver con la indefensión aprendida) y la severidad en las escalas de depresión. Schmitz y cols. (1999) compararon distintas variables clínicas y psicosociales de pacientes epilépticos con depresión y otros con la misma enfermedad pero sin depresión. Salvo la edad media, algo incrementada en el primer grupo, no hallaron diferencias en las variables sociales y de discapacidad. En la conclusión de su trabajo estos autores ponen en tela de juicio que el impacto social y laboral por sí solo pueda explicar la depresión en pacientes con epilepsia. Nuestro equipo ha hecho aportaciones que apuntan a la naturaleza primordialmente biológica de la depresión en la epilepsia (Hecimovic y cols., 2004).

#### PECULIARIDADES DE LA DEPRESIÓN EN EPILÉPTICOS VERSUS NO-EPILÉPTICOS

La peculiaridad de la depresión en epilépticos en comparación con la población general y la semiología de la misma ha sido abordada por algunos autores (Kanner y Barry, 1996; Kanner y Balabanov, 2002). En dos estudios diferentes este grupo de Chicago dio fe de la existencia de síntomas atípicos de depresión en epilépticos. En una revisión de 97 pacientes con epilepsia con depresión, 28 reunían criterios de depresión mayor. Los restantes tenían un cuadro un tanto pleomórfico de quejas depresivas para los cuales Andrés Kanner ha acuñado el término de “trastorno distímico-afín de la epilepsia”. Los síntomas seguían un curso fluctuante en un grupo (N = 36), quejándose de más irritabilidad y una tolerancia pobre a la frustración, mientras que en los restantes 33 la anhedonia era con mucho el síntoma más prominente. En otro estudio 205 pacientes epilépticos fueron evaluados con el SCID y el MINI (MINI International Neuropsychiatric Interview). De ellos 67 tenían criterios suficientes para un trastorno afectivo. De los 132

restantes 52 tenían algún síntoma depresivo asociado con ansiedad e irritabilidad. Si este complejo de síntomas es netamente diferente del que se ve en pacientes con depresión idiopática es algo todavía debatible.

## SUICIDIO EN EPILÉPTICOS

La depresión en epilépticos está significativamente asociada a una mayor tasa de suicidio que aquella que se observa en la población general. De ahí lo imperioso de su adecuado reconocimiento. Esto ya fue descrito por Barraclough (1981) quien revisó 11 estudios distintos y concluyó que la tasa global de suicidio en epilépticos es cinco veces superior a la de la población general. En algunos tipos, singularmente en aquellos con crisis parciales de origen temporal, esta proporción escalaba hasta 25 veces más que la población general. En el robusto estudio de Tellez-Zenteno y cols. (2007) este grupo canadiense encontró que la prevalencia de ideación suicida en epilépticos prácticamente dobla a la de la población general (25 %, con un intervalo de confianza del 17,4 al 32,5 %, en epilépticos y 13,3 %, con un intervalo de confianza que va de 12,8 a 13,8 % en la población general).

Méndez y cols. (1989; 1992) investigaron este asunto en dos estudios. En el primero miraron a factores causantes de suicidio en epilépticos y encontraron una mayor prevalencia de síntomas psicóticos en estos pacientes. En un segundo estudio revisaron casos de pacientes epilépticos que habían intentado el suicidio. Concluyeron que había una relación entre la patología interictal –tal como la sintomatología psicótica y el trastorno de la personalidad límite- y nada relacionado con la fenomenología peri-ictal. Quizás sea de interés señalar que el 54 % de estos pacientes estaban

tomando medicación antigua para la epilepsia, tal como fenobarbital o primidona (que es metabolizada a fenobarbital).

Jones y cols. (2003) también revisaron las tasas y factores de riesgo del suicidio, intento de suicidio e ideación suicida en epilépticos. Para estos autores la tasa media a lo largo de toda la vida era del 12 % en comparación con el 1,1-1,2 % de la población general. Este riesgo está también elevado en la población pediátrica, tanto en niños como adolescentes.

La comorbilidad de la epilepsia y el suicidio y la depresión está ampliamente documentada en la literatura médica (Dominian y cols., 1963; Henriksen y cols., 1970; Barraclough, 1987; Jacoby y cols., 1996; Nilsson y cols., 1997; O'Donoghue y cols., 1999; Hesdorffer y cols., 2000; Rafnsson y cols., 2001; Beghi y cols., 2002; Jones y cols., 2003; Boylan y cols., 2004; Cramer y cols., 2004; Hesdorffer y cols., 2006; Christensen y cols., 2007).

La probabilidad de mortalidad (medida en SMR) debida a suicidio se multiplica entre 3,5-5 en relación a la población general. Pero es muy relevante que en los pacientes epilépticos lo que dispara aún más el suicidio (con tasas hasta 20 veces superiores) es la comorbilidad con enfermedades psiquiátricas. Hay un problema todavía insuficientemente estudiado, y es si la suicidalidad en pacientes epilépticos es premórbida.

Amén de lo anteriormente dicho la FDA (*Food and Drug Administration*) ha dicho que algunos anticomociales pudieran también, per se, aumentar las tasas de suicidalidad (Hesdorffer y Kanner, 2009). De todo lo dicho se desprende que explorar la suicidalidad en enfermos epilépticos debería ser parte de la rutina. Lamentablemente la práctica clínica habitual está lejos de este estándar a que la evidencia en rigor obligaría.

Algún autor (Wolf, 1991) han preconizado que la normalización forzada que a veces acontece en pacientes epilépticos puede ser también causa de suicidalidad.

#### RELACIÓN BIDIRECCIONAL

Por otro lado existe un aspecto enormemente interesante, todavía insuficientemente roturado, que es la relación bidireccional entre epilepsia y depresión. De igual modo que la depresión es mucho más prevalente en la epilepsia que en la población general, las convulsiones son también 3-6 veces más frecuentes en la depresión mayor que en la población general (Forsgren & Nystrom, 1990; Hesdorffer y cols., 2000; Kanner y cols., 2000; Cramer y cols., 2003). Parece incluso que esta relación es más acusada en personas con crisis parciales y también en niños.

El estudio de Cramer (Cramer y cols., 2003) es particularmente interesante porque estudia a 158.000 adultos con depresión y porque encuentra que esta relación entre depresión y crisis convulsivas de nuevo comienzo es tanto más marcada cuando mayor es la gravedad de la depresión.

El grupo del Sergievsky Center (Universidad de Columbia), liderado por Allen Hauser y Hesdorffer, ha corroborado los hallazgos anteriores en ulteriores análisis. También han visto que el riesgo de convulsiones no provocadas también aumenta cuando hay intento de suicidio o migrañas con aura (Hesdorffer y cols., 2008); todo ello habiendo ajustado sus datos para otras causas potenciales.

El grupo de trabajo de Martin Brodie en Escocia también ha señalado que la existencia de depresión premórbida en pacientes epilépticos incrementa la probabilidad de que la epilepsia sea fármacorresistente (Kwan y Brodie, 2000; Hitiris y cols., 2007). De todos los factores estudiados en una muestra de 780 pacientes a lo largo de 20 años que fueron estadísticamente significativos tras una series de análisis univariados y de regresión logística el más prominente era, precisamente, la depresión.

Finalmente merece la pena destacarse el trabajo de Thapar y cols. (2005), de la Universidad de Cardiff. Estos autores concluyeron tras seguir longitudinalmente a 1.210 pacientes con epilepsia de modo prospectivo y longitudinal que la severidad de la depresión y la frecuencia de las convulsiones se influenciaban la una a la otra a lo largo del tiempo. Otros autores no hallaron ningún síntoma específico de la depresión que sea predictor de las convulsiones no provocadas (Hesdorffer y cols., 2006).

En relación al suicidio estos mismos autores (Hesdorffer y cols., 2006) estudiaron la suicidalidad en relación a la epilepsia. Según ellos el intento de suicidio, en sí mismo (y tras ajustar para factores como el alcohol o el traumatismo craneoencefálico entre otros), conlleva incluso más riesgo de convulsiones no provocadas que la misma depresión, lo que lleva a estos autores a postular que la suicidalidad pudiera estar mediada por un mecanismo neurobiológico distinto.

Este conjunto de datos apuntan en la dirección que la epilepsia haya de ser vista como la expresión de una disfunción cerebral. Las convulsiones serían así un síntoma más de esa disfunción general subyacente, y no meramente la identidad biunívoca de la epilepsia.

Precisamente esta bidireccionalidad, junto con otros hechos tales como que la cirugía de la epilepsia exitosa no corrige la tendencia a la depresión o a la ansiedad (Mattsson y cols., 2004) en estos pacientes, ha llevado a postular la existencia de un síndrome de la epilepsia (Fisher y cols., 2005; Loddenkemper y cols., 2005; Beghi, 2009), algo que la ILAE lleva ya algún tiempo considerando (Engel, 2001).

#### FRECUENCIA DE CONVULSIONES VERSUS DEPRESIÓN Y CALIDAD DE VIDA

En la práctica clínica habitual se tiende a poner el énfasis en el control de las convulsiones. Este enfoque a veces se hace a riesgo de no considerar otros aspectos más que las convulsiones y su frecuencia. Es obvio que en Neurología éste es, precisamente, el abordaje predominante y –en todo caso– la calidad de vida mejora en algunos dominios cuando las convulsiones son completamente controladas (Vickrey y cols., 1994).

Sin embargo existen varios estudios que demuestran que la calidad de vida se ve más afectada por la comorbilidad psiquiátrica, en especialidad la depresión, que por la propia frecuencia de las convulsiones (Perucca y cols., 2009). Estos mismos autores concluyen que la frecuencia de las crisis convulsivas en la epilepsia fármacorresistente tiene, a lo más, un efecto modesto sobre la calidad de vida en dichos pacientes. Y si bien la frecuencia de las crisis convulsivas no afecta mayormente la calidad de vida, algunos autores encontraron una correlación directa entre gravedad de la depresión y una menor calidad de vida (Gilliam y cols., 2002), hallazgo que ha sido replicado por otros investigadores (Jones y cols., 2002; Boylan y cols., 2004).



De lo anterior se desprende que para mejorar de la calidad de vida de los pacientes epilépticos un abordaje al uso, exclusivamente centrado en los parámetros neurológicos de la epilepsia, corre el riesgo de no ser efectivo.

#### CONCLUSIONES DE LA INTRODUCCIÓN

La depresión es un problema importante en la epilepsia por su prevalencia y por su impacto. No sólo es muy prevalente, ciertamente más que la depresión en general y en otras enfermedades crónicas no neurológicas, sino que también tiene un profundo impacto sobre la calidad de vida, el rendimiento profesional y laboral, etc. Si añadimos que la epilepsia es un padecimiento frecuente entonces la magnitud del problema queda destacada.

La relación entre depresión y convulsiones es bidireccional, ya que en los episodios depresivos la probabilidad de padecer convulsiones no provocadas es mucho mayor que en la población general.

**DEPRESIÓN EN EPILEPSIA:**

**¿IGNORANDO LA EXPRESIÓN DE LA DISFUNCIÓN DE LA RED NEURONAL?**

Artículo publicado en *Epilepsia* 45 (2004): S28-S33



**Depression in Epilepsy:  
Ignoring Clinical Expression Of Neuronal Network Dysfunction?**

Frank G. Gilliam, MD, MPH, Juan Santos, MD, Victoria Vahle, MPH, Jewell  
Carter, RN, Kelly Brown, MD, Hrvoje Hecimovic, MD, PhD

Department of Neurology, Washington University, St. Louis, MO

Send Correspondence to: Frank Gilliam, M.D., M.P.H.

Washington University Adult Epilepsy Program  
Box 8111  
660 South Euclid Avenue  
St. Louis, MO 63110

Fax: (314) 362-0296

Email: [gilliamf@neuro.wustl.edu](mailto:gilliamf@neuro.wustl.edu)

Supported by National Institutes of Health grants NS01794 and NS40808,  
and a grant from the Epilepsy Foundation of America

## **Abstract**

Epilepsy is a chronic disorder that adversely affects social, vocational, and psychological functioning. Despite the variety and complexity of the negative clinical associations with epilepsy, depression is remarkable in prevalence and related adverse effects on health status. An estimated 30-50% of persons with refractory epilepsy have major depression, and depression has a stronger correlation than seizure rate with quality of life. Suicide is one of the leading causes of death in epilepsy. Available data indicate that depression results from underlying brain dysfunction, rather than social and vocational disability. Most patients with depression are not screened systematically for the diagnosis, and are subsequently not treated. Although the density of serotonin receptors is greatest in limbic brain regions commonly involved in human epilepsy, such as the mesial temporal and prefrontal areas, no prior randomized controlled trials have evaluated the efficacy of serotonin reuptake inhibitors in epilepsy.

Epilepsy is a chronic disorder that has complex interactions with social, vocational and psychological functioning. Although multiple epidemiological studies indicate that depression is a common comorbid condition in persons with epilepsy, the relative contributions of social and vocational disability compared to limbic system injury are not known.(1) Many common syndromes, such as temporal lobe epilepsy and frontal lobe epilepsy, are associated with injury or dysfunction in brain regions implicated in the etiology of depression based on density of serotonin receptors. Despite the plausibility of the variable efficacy of serotonin-reuptake inhibitors related to limbic system responsiveness, few randomized controlled trials of the treatment of depression in epilepsy are published.(2)

The consequences of depression in persons with epilepsy have not been fully examined. Some clinical studies have suggested synergistic negative effects of epilepsy and depression on various aspects of health status, and suicide is one of the leading causes of death in epilepsy. Although depression appears to be highly prevalent in epilepsy and have significant consequences, available data indicate that most patients with depression are not screened or treated. This paper reviews the available information regarding the etiologies of depression in epilepsy and current standards of care in order to offer areas for further research and hopefully alleviate the burden of depression in persons with epilepsy.

### **Prevalence of Depression and Suicide in Epilepsy**

The prevalence of depression ranges from 20-55% in patients with recurrent seizures and 3-9% in patients with well-controlled seizures, based

on available epidemiological studies. In an inpatient sample in a video/EEG seizure monitoring unit, Boylan et al(3) found that 50% were depressed, 19% had recent suicidal ideation, and only 17% were being treated with an antidepressant medication. Mendez et al(4) used the Hamilton Depression Rating Scale in 175 consecutive patients in an outpatient epilepsy clinic, finding that 55% met criteria for depression. In a community-based study that used the Hospital Anxiety and Depression Scale, Jacoby et al(5) observed in a large survey that 21% of 168 patients with recurrent seizures were depressed. Approximately 9% of controlled patients had significant symptoms of depression. O'Donoghue et al(6) used the same scale to demonstrate that, of a group of 155 patients identified through two large primary care practices in the United Kingdom, 33% with recurrent seizures and 6% of those in remission had probable depression. Edeh and Toone(7) found that 22% of 88 epilepsy patients identified from general practices in the United Kingdom using the Clinical Interview Schedule. Although these studies have methodological considerations, including potential selection bias and varying diagnostic techniques, depression is consistently found to be at least five to 10 times more prevalent in association with uncontrolled epilepsy than in the general population.

Suicide has one of the highest standardized mortality rates (SMR) of all causes of death in persons with epilepsy. Robertson reviewed 17 studies pertaining to mortality in epilepsy, summarizing that suicide was nearly ten times more frequent than in the general population.(8) Rafnsson et al(9) recently reported the results of a population-based incidence cohort study from Iceland in which suicide had the highest SMR (5.8) of all causes of death. A Swedish study of cause specific mortality among 9,000 previously hospitalized patients with epilepsy found an SMR of 3.5.(10) The findings from these studies underscore the importance of depression in epilepsy and the need to effectively screen and treat depressive disorders.

## **Etiologies of Depression in Epilepsy**

The psychosocial ramifications of epilepsy have been recognized for many decades, and the long-term disability is clearly characterized even for patients in extended remission. Few studies, however, have systematically evaluated the potential relationship between epilepsy-related disability and depression. Hermann et al(11) examined the relevance of the theory of learned helplessness and also attributional style to depression in epilepsy. Utilizing the Beck Depression Inventory (BDI), Center for Epidemiological Studies- Depression scale (CES-D), and the Optimism/Pessimism Scale, they demonstrated that attributional style was significantly associated with increased self- reported depression and remained significant when the effects of several confounding variables were controlled (age, age at onset, laterality of TLE, sex, and method variance). They concluded that attributional style was a component of the genesis of depression in some patients with epilepsy, as it is in the general population. These results emphasize the complexity of the etiologies of depression in epilepsy, and also the potential exacerbating factors of social isolation and vocational disability in patients with recurrent seizures.

Adverse psychosocial outcomes are an intuitively compelling explanation for the high prevalence of depression in epilepsy, but a emerging evidence suggests that brain dysfunction in regions related to mood regulation may be more important. As Engel et al(12) stated nearly two decades ago, “although arguments favoring the occurrence of epilepsy-induced disorders of behavior must not be presented in a way that adds to the stigmata associated with epilepsy, it is not in the best interest of

epileptic patients to deny this possible relationship and overlook an opportunity to prevent or treat a major cause of disability.”

More than ten years ago Bromfield et al(13) evaluated FDG-PET abnormalities and Beck Depression Inventory scores in nine brain regions of 23 patients, and found significant correlation of higher depression scores with hypometabolism in the inferior frontal regions. It is noteworthy that similar observations have been described in patients with depression by no history of neurological disorder.(14) Victoroff et al(15) studied 53 epilepsy patients with FDG-PET and structured psychiatric interviews, findings significant correlation with left temporal lateralization and severity of hypometabolism with a history major depressive disorders. However, severity of hypometabolism in the right temporal lobes also correlated with history of depression.

Quiske et al(16) examined the association of MRI defined mesial temporal sclerosis with Beck Depression scores in 60 patients with temporal lobe epilepsy. Mean depression scores were significantly higher in patients with mesial temporal sclerosis (MTS), independent of the lateralization of MTS. The investigators described depression as “a good indicator of MTS, but not vice versa.”

Schmitz et al(17) compared clinical and psychosocial variables in 25 patients with epilepsy and depression to 50 otherwise healthy epilepsy patients. Although the mean age was higher in patients with depression and epilepsy, no differences were found between any psychosocial variables. Based on their findings, the authors questioned the “simple hypothesis” that social and vocational problems could predict depression in epilepsy.



We performed a pilot study of the association of severity of depression symptoms, clinical variables, and FDG-PET. Sixty-two consecutive patients from our outpatient clinics at Washington University who had previously had a PET scan as part of a presurgical evaluation were enrolled. After approval from our Institutional Review Board, each patient completed a demographic and seizure assessment, the Beck Depression Inventory (BDI), and the Adverse Events Profile (AEP).(18)

During the PET imaging acquisition patients were awake and resting with eyes closed and ears unplugged. PET scans were performed on a high-resolution head-dedicated camera (ECAT HR plus Siemens or ECAT-931). Imaging was initiated 30 minutes after a bolus of 250 MBq 18-FDG and ended 20 minutes later. Images were obtained as 63 slices of 0.25 cm thickness. All PET scans were evaluated qualitatively and images were classified by brain region and severity of hypometabolism by a nuclear medicine physician who were not aware of the results of mood or epilepsy assessments.

The mean age, complex partial and generalized tonic-clonic seizure rate, number of current antiepileptic drugs, and AEP scores were similar between the patients that had an abnormal PET (n=55) compared to the group with a normal PET (n=7), as shown in table 1. However, the mean BDI scores were higher in the abnormal PET group (t test p value < 0.001) as shown in the box plot in figure 2. Fifty-one (82%) of the PET scans showed abnormalities limited to the temporal lobes (maximal hypometabolism; 23 left versus 28 right). These findings were consistent with the previous published studies that supported the association of symptoms of depression with functional neuroimaging abnormalities.

## **Clinical Implications of Depression in Epilepsy**

### Identification of Depression in Persons with Epilepsy

The epidemiology of the treatment of depression in epilepsy is not well characterized, but the few available studies indicate that depression usually goes untreated(19, 20). Ojemann et al(21) investigated an adult clinic population of 2000 at a tertiary epilepsy center caring for complicated cases, finding that less than 8% were on antidepressant medications. If an estimated 30% of patients were depressed, then only 27% of the depressed group was receiving treatment.

In order to assess the approach to the diagnosis of depression in persons with epilepsy, we surveyed a representative sample of neurologists in the US to determine their practice patterns and also their perspective on relevant factors that might affect their screening for depression in epilepsy patients. After obtaining approval from the Washington University Institutional Review Board, we generated a random code to select 135 neurologists from the published membership of the American Academy of Neurology. Through a brief email questionnaire that disclosed our intentions, each neurologist was asked to answer the following two questions: 1) Do you routinely screen epilepsy patients for depression in your outpatient clinics?, and 2) If a randomized controlled trial demonstrated that the treatment of depression improved compliance and health-related quality of life in epilepsy patients, would you systematically screen for depression in your outpatient clinic?

Email tracking confirmed that 113 (84%) neurologists received the questionnaire. Seventy-five (66%) from this group responded. Eight

neurologists reported that they did not see epilepsy outpatients. The results from the group of neurologists that see epilepsy patients (75-8=67) is summarized in table 2.

Fifty-three (79% of responders who see epilepsy patients) reported that they did not screen for depression in their clinic, but that they would if an appropriate trial demonstrated that treatment improved compliance and health outcomes such as quality of life. Only 4% of neurologists responded that they would not routinely screen for depression if they were presented with positive results from a trial such as the one that we are proposing. Although this survey does not provide indisputable evidence that the proposed trial will improve the detection of depression by neurologists treating refractory epilepsy, it indicates that neurologists are willing to systematically screen for depression and will seriously consider data from clinical trials supporting the need to address the negative impact of comorbid depression on patients with epilepsy.

### Treatment of Depression in Persons with Epilepsy

Reasons for inadequate identification and treatment include lack of appreciation of the impact of depression on quality of life(22-24), fear of seizure exacerbation by antidepressants(25, 26), and belief that antidepressants are ineffective in epilepsy patients(20). The relative importance of depression in epilepsy compared to other variables such as seizure frequency and severity has only recently been examined.(3, 27) Seizures were first reported in patients taking antidepressants in 1959, soon after the release of imipramine in the United Kingdom (28). Although numerous cases of isolated seizures after initiation of tricyclic and SSRI antidepressants have been reported (19, 25, 26), the only prospective

controlled trial of antidepressants in epilepsy patients found no difference in seizure rates between placebo and tricyclic agents(29). This study included only a total of 42 patients in three treatment arms, rendering inadequate power to detect any less than a very large effect. Ojemann et al(21) found in a retrospective two-month study of the effect of doxepin on seizure frequency in 19 patients with epilepsy that 15 patients experienced a reduction in seizures, and only two patients experienced increased seizures. Kanner et al(30) also reported a prospective study of sertraline, finding that only 6% had any significant increase in seizure rate or severity. Pisani et al(26) concluded in a recent comprehensive review that “the use of antidepressants in patients with epilepsy still raises uncertainties because of the wide-spread conviction that this class of drugs facilitates seizures.” They also added that “the question of whether or not antidepressants at therapeutic doses cause seizures still merits great attention.”

The efficacy of antidepressants on mood outcome in patients with epilepsy also remains controversial.(2, 20) Despite the high prevalence of depression in patients with epilepsy and the important influence of depression on health outcomes in chronic medical illness, only one controlled trial of the efficacy of antidepressant medications in epilepsy has been reported. In 1985 Robertson and Trimble described the results of a randomized, double-blind comparison of amitriptyline, nomifensine, and placebo in 42 patients with depression and epilepsy(29). Although the mean scores of the Hamilton Depression Rating Scale and the Beck Depression Inventory scores improved by 50% after treatment, similar improvement in the placebo group resulted in no significant difference in outcome between any groups at 6 weeks. A second 6-week treatment phase without placebo control compared higher doses of each drug (150 mg), finding that the nomifensine group had significantly better Hamilton Depression Rating Scale but not Beck Depression Inventory scores. The

authors concluded “our results suggest that, in patients with depression and epilepsy, immediate prescription with antidepressants may not be indicated(29).” The small sample size (14 patients in each treatment group) limits the interpretation of the results, however. Blumer (31) subsequently reported the results of an open-label, uncontrolled study of the addition of a serotonin reuptake inhibitor in 22 patients who had not responded to a tricyclic antidepressant. The sample from which these patients were chosen was not clearly defined in the paper. The outcome was stratified as responder, partial-responders, and nonresponders. After 20 months of follow-up, 15 (68%) patients were rated as excellent or good responders.

Few prior studies have addressed specifically the relationship of depression and noncompliance in epilepsy(32). Ojemann et al (21), however, found that seizure rates improved in the two months following psychotropic medication treatment in 59 epilepsy patients, compared to the previous two months. The authors speculated that the improvement might be due to better compliance. Helgeson et al (33) reported that compliance and mood improved after brief psychoeducational program, but could not confirm a causal relationship. Evidence from studies of other chronic illnesses suggests that mood is an important factor in compliance(34-39). A recent study of multiple sclerosis found that patients who responded to antidepressant therapy had better adherence to the prescribed beta-interferon regimen than those with continued depression(40).

Although some studies indicate that quality of life is improved after treatment of major depression(41), this response has not been established in patients with other confounders such as the adverse effects of chronic medical illness. The complex effects of epilepsy on mood, cognition, social function, employment, and autonomy make the establishment of the effect of

the treatment of depression critical to our understanding of optimum health outcomes.

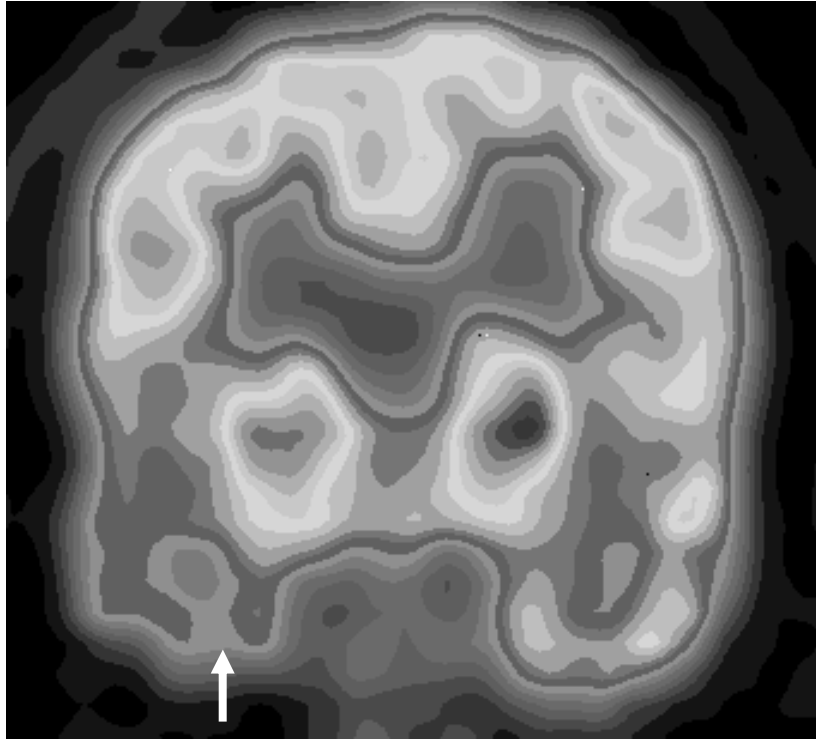
## **Discussion**

Depression has emerged through recent patient-oriented outcomes studies as a formidable problem for a large minority of patients with epilepsy. (19, 20). Significantly increased rates of suicide underscore the importance of definitively addressing the problem of major depressive disorders in epilepsy, including epidemiological, etiological, and health services considerations. Although complete seizure control is the primary treatment consideration for most patients with epilepsy, depression and adverse antiepileptic medication effects appear to be important consideration for the optimal outcome for many patients. (18, 27, 42) Certain personality characteristics, such as attributional style and learned helplessness, may be risk factors for depression in epilepsy, but multiple studies have found functional neuroimaging abnormalities to have significant association with depressive symptoms.

Available evidence indicates that most patients with epilepsy are not screened for depression, and a small proportion of affected patients are subsequently treated. The hesitance to screen and treat may be partially based on the belief that antidepressant medications lower the seizure threshold, despite the sparse evidence supporting this assumption. Further research is needed to clarify the relative risks of treating depression versus continued mood dysfunction, as well as to increase knowledge about optimal interventions. Many unanswered questions regarding risk factors and etiologies of depression in epilepsy, chronicity, contributions to long-

term disability and poor health status, most effective treatments, and predictors of refractoriness will need to be addressed before optimal management strategies can be implemented throughout the medical care system to improve the lives of persons with epilepsy.

**Figure 1.** FDG-PET image of right temporal (white arrow) and right basal ganglia hypometabolism in a patient with refractory right temporal lobe epilepsy and recurrent depression.



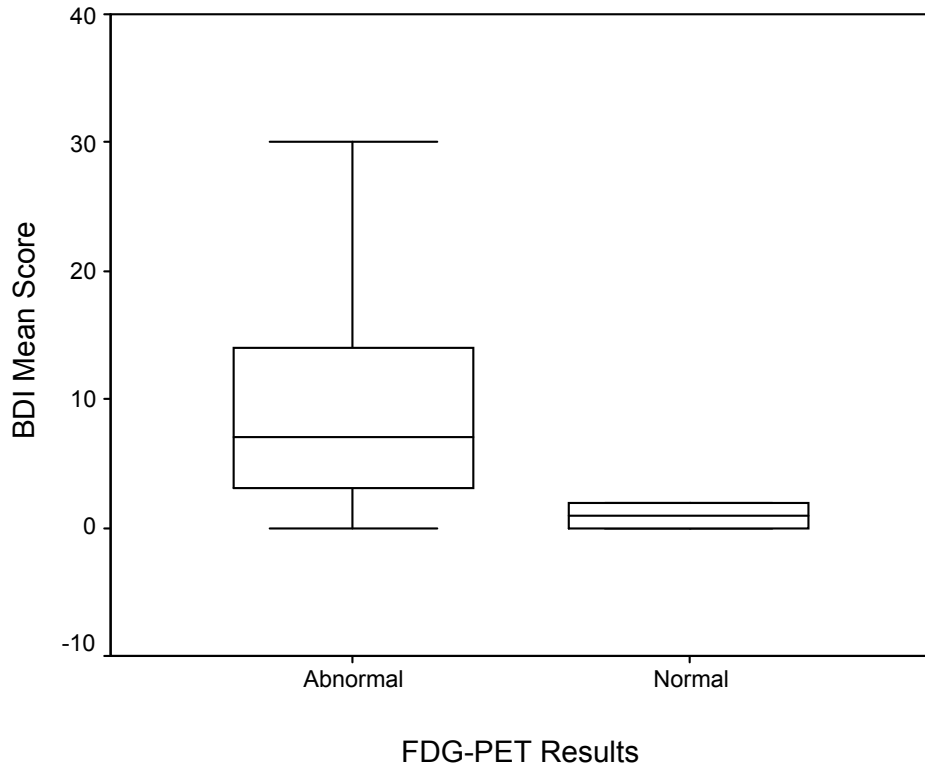


**Table 1.** Comparison of clinical and mood assessments in 62 patients with refractory localization-related epilepsy divided by FDG-PET findings.

	Abnormal FDG-PET N=55; mean (s.d.)	Normal FDG-PET N=7; mean (s.d.)
Age	35.9 (11.7)	31.2 (8.6)
Monthly Complex Partial and GTC Seizures	8.7 (14.6)	10.2 (14.3)
Number of AEDs	2.2 (0.85)	1.7 (1.0)
Adverse Events Profile Score	39.8 (10.8)	33.5 (10.7)
Beck Depression Inventory Score*	9.7 (8.5)	1.8 (2.6)

\* t test  $p < 0.001$ , no other significant between group differences

**Figure 2.** Box plots of median and quartile Beck Depression Inventory scores from patients presented in table 1.



**Table 2.** Questions ask of 135 randomly selected Neurologists from the American Academy of Neurology Directory.

- 1) Do you routinely screen epilepsy patients for depression in your outpatient clinics?
- 2) Would you routinely screen for depression, if treating depression improves compliance and health status in epilepsy patients?

Answer to Question #1	Answer to Question #2	Total Neurologists (%)
NO	YES	53/67 (79%) (95% CI : 67%-91%)
NO	NO	2/67 (3%)
YES	YES	4/67 (6%)
YES	NO	1/67 (1%)
Did not answer questions is their response		7/67 (10%)

## References

1. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 2):S31-41.
2. Gilliam F, Kanner A. Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy and Behavior* 2002;3:S2-9.
3. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62(2):258-261.
4. Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986;43(8):766-770.
5. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia* 1996;37(2):148-161.
6. O'Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, Sander JW, Duncan JS. Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. *Br J Gen Pract* 1999;49(440):211-214.
7. Edeh J, Toone B. Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *Br J Psychiatry* 1987;151:95-101.
8. Robertson MM. Suicide, parasuicide, and epilepsy. In: Engel J, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
9. Rafnsson V, Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures. A population-based incidence cohort study. *Neuroepidemiology* 2001;20(4):232-236.
10. Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, Diwan V, Persson PG. Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(10):1062-1068.

11. Hermann BP, Trenerry MR, Colligan RC. Learned helplessness, attributional style, and depression in epilepsy. Bozeman Epilepsy Surgery Consortium. *Epilepsia* 1996;37(7):680-686.
12. Engel J, Jr., Caldecott-Hazard S, Bandler R. Neurobiology of behavior: anatomic and physiological implications related to epilepsy. *Epilepsia* 1986;27 Suppl 2:S3-13.
13. Bromfield EB, Altshuler L, Leiderman DB, et al. Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures [published erratum appears in *Arch Neurol* 1992 Sep;49(9):976]. *Arch Neurol* 1992;49(6):617-623.
14. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Jr., et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386(6627):824-827.
15. Victoroff JI, Benson F, Grafton ST, Engel J, Jr., Mazziotta JC. Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch Neurol* 1994;51(2):155-163.
16. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000;39(2):121-125.
17. Schmitz EB, Robertson MM, Trimble MR. Depression and schizophrenia in epilepsy: social and biological risk factors. *Epilepsy Res* 1999;35(1):59-68.
18. Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: A randomized trial. *Neurology* 2004;62(1):23-27.
19. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 10:S21-47.
20. Kanner AM, Nieto JC. Depressive disorders in epilepsy. *Neurology* 1999;53(5 Suppl 2):S26-32.

21. Ojemann LM, Baugh-Bookman C, Dudley DL. Effect of psychotropic medications on seizure control in patients with epilepsy. *Neurology* 1987;37(9):1525-1527.
22. Wiegartz P, Seidenberg M, Woodard A, Gidal B, Hermann B. Co-morbid psychiatric disorder in chronic epilepsy: recognition and etiology of depression. *Neurology* 1999;53(5 Suppl 2):S3-8.
23. Whalley D, McKenna SP. Measuring quality of life in patients with depression or anxiety. *Pharmacoeconomics* 1995;8(4):305-315.
24. Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y, et al. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy  
Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy  
Mechanisms of depression in epilepsy from a clinical perspective  
The impact of epilepsy on subjective health status  
Relationship between depression and intractability of seizures. *Epilepsy Behav* 2003;4(Suppl 4):S26-30.
25. Settle EC, Jr. Antidepressant drugs: disturbing and potentially dangerous adverse effects. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 16:25-30; discussion 40-22.
26. Pisani F, Spina E, Oteri G. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 1999;40 Suppl 10:S48-56.
27. Gilliam F. Optimizing Health Outcomes in Active Epilepsy. *Neurology* 2002;58(Suppl 5):S9-S19.
28. Brooke G, Weatherly JRC. Imipramine. *Lancet* 1959;2:568-569.
29. Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *J Affect Disord* 1985;9(2):127-136.
30. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? *Epilepsy Behav* 2000;1(2):100-105.

31. Blumer D. Antidepressant and double antidepressant treatment for the affective disorder of epilepsy. *J Clin Psychiatry* 1997;58(1):3-11.
32. Leppik IE. How to get patients with epilepsy to take their medication. The problem of noncompliance. *Postgrad Med* 1990;88(1):253-256.
33. Helgeson DC, Mittan R, Tan SY, Chayasirisobhon S. Sepulveda Epilepsy Education: the efficacy of a psychoeducational treatment program in treating medical and psychosocial aspects of epilepsy. *Epilepsia* 1990;31(1):75-82.
34. Ayres A, Hoon PW, Franzoni JB, Matheny KB, Cotanch PH, Takayanagi S. Influence of mood and adjustment to cancer on compliance with chemotherapy among breast cancer patients. *J Psychosom Res* 1994;38(5):393-402.
35. Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995;8(6):899-904.
36. Edinger JD, Carwile S, Miller P, Hope V, Mayti C. Psychological status, syndromatic measures, and compliance with nasal CPAP therapy for sleep apnea. *Percept Mot Skills* 1994;78(3 Pt 2):1116-1118.
37. Frazier PA, Davis-Ali SH, Dahl KE. Correlates of noncompliance among renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1994;8(6):550-557.
38. McDonough EM, Boyd JH, Varvares MA, Maves MD. Relationship between psychological status and compliance in a sample of patients treated for cancer of the head and neck. *Head Neck* 1996;18(3):269-276.
39. Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH, Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care* 1996;8(3):261-269.
40. Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1997;54(5):531-533.

41. Souetre E, Martin P, Lozet H, Monteban H. Quality of life in depressed patients: comparison of fluoxetine and major tricyclic antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11(1):45-52.
42. Gilliam F, Kuzniecky R, Meador K, et al. Patient-oriented outcome assessment after temporal lobectomy for refractory epilepsy [see comments]. *Neurology* 1999;53(4):687-694.



## **TRADUCCION AL ESPAÑOL**

Depresión en la epilepsia: ¿Ignorando la expresión de la disfunción de la red neuronal?.

Frank G. William, Juan Santos, Victoria Vahle, Jewell Certer, Nelly Brown, and Hrvoje Hecimovic.

Departamento de Neurología, Universidad de Washington, St. Luis Missouri, U.S.A

### **Resumen**

La epilepsia es un trastorno crónico que afecta adversamente el funcionamiento social, laboral y psicológico. A pesar de la variedad y complejidad de las asociaciones clínicas negativas con la epilepsia, la depresión es notoria por su prevalencia y efectos adversos en el estatus de salud. De un 30% a un 50% de personas con epilepsia refractaria padecen depresión mayor y la depresión tiene una correlación más fuerte que la frecuencia de crisis con la calidad de vida. El suicidio es una de las causas más importantes de muerte en epilépticos. La información disponible indica que la depresión puede ser el resultado de la disfunción cerebral subyacente; más que de la discapacidad social y vocacional. La mayoría de los pacientes no son cribados sistemáticamente para llegar al diagnóstico y consecuentemente no son tratados. Aunque la densidad de receptores de serotonina es mayor en la regiones cerebrales límbicas, comúnmente involucradas en la epilepsia humana, tales como las áreas mesiales

temporales y prefrontales, ningún estudio controlado y aleatorizado ha evaluado la eficacia de inhibidores de la recaptación de serotonina.

**Palabras Claves:** Epilepsia, Depresión, PET, Calidad de vida, Crisis, Imagen Funcional.

La epilepsia es un trastorno crónico que tiene complejas interacciones con el funcionamiento social, laboral y psicológico. Aunque múltiples estudios epidemiológicos indican que la depresión es una condición comórbida frecuente en personas con epilepsia, las contribuciones relativas de discapacidad social y vocacional en relación al daño en el sistema límbico no son conocidas (1). Muchos síndromes comunes, como la epilepsia temporal, están asociados con daño o disfunciones en regiones cerebrales implicadas en la etiología de la depresión en relación a la densidad de receptores serotoninérgicos. A pesar de la plausibilidad de la variable eficacia de los inhibidores de la recaptación de serotonina relacionados con la respuesta en el sistema límbico, pocos estudios controlados aleatorizados sobre el tratamiento de la depresión en epilepsia han sido publicados (2).

Las consecuencias de la depresión en pacientes con epilepsia no han sido completamente examinadas. Algunos estudios clínicos han sugerido efectos sinérgicos negativos de la epilepsia y la depresión en varios aspectos del estado de salud, y el suicidio es una de las causas más importantes de muerte en la epilepsia.

Aunque la depresión parece ser altamente prevalente en la epilepsia y tiene consecuencias significativas, la información disponible indica que la mayoría de los pacientes con depresión no son diagnosticados o tratados. Este artículo revisa la información disponible sobre la etiología de la depresión en epilepsia y los actuales estándares de cuidados para ofrecer

áreas de futura investigación y para aliviar la carga de la depresión en personas con epilepsia.

### **Prevalencia de la depresión y suicidio en la epilepsia.**

La prevalencia de la depresión varía de un 20 a 55% en pacientes con crisis recurrentes y de 3 a 9% en pacientes bien controlados, basados en estudios epidemiológicos disponibles. En una muestra de una unidad de video/EEG para monitorizar crisis, Boylan y cols. (3) encontraron que el 50% estaba deprimido, el 19% tenía ideación suicida reciente, y sólo un 17% estaba siendo tratado con medicación antidepresiva. Mendez y cols. (4) usaron la escala de medición de depresión Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale) en 175 pacientes consecutivos en una clínica de epilepsia ambulatoria, encontrando que el 55% tenía criterios de depresión. En un estudio comunitario que utilizó la Hospital Anxiety and Depression Scale, Jacoby y cols. (5) observaron, en una encuesta grande, que un 21% de los 168 pacientes con crisis recurrentes estaban deprimidos. Aproximadamente el 9% de los pacientes controlados tenían síntomas significativos de depresión. O'Donoghue y cols. (6) usaron la misma escala para demostrar que, de un grupo de 155 pacientes identificados a través de dos grandes prácticas de atención primaria en el Reino Unido, el 33% con crisis recurrentes y el 6% de aquellos en remisión tenían depresión probable. Edeh y Toone (7) encontraron que el 22% de 88 pacientes epilépticos identificados en prácticas generales en el Reino Unido usando la Clinical Interview Schedule tenían depresión probable. Aunque estos estudios tienen consideraciones metodológicas, incluyendo un sesgo potencial de selección y técnicas diagnósticas variables, se halla que la

depresión es al menos 5 a 10 veces más prevalente en la epilepsia no controlada que en la población general.

El suicidio tiene una de las más altas tasas estandarizadas de mortalidad (SMR) de todas las causas de muerte en personas con epilepsia. Robertson revisó 17 estudios pertinentes a la mortalidad en epilepsia, concluyendo que el suicidio fue cerca de 10 veces más frecuente que en la población general (8). Rafnsson y cols. (9) recientemente describieron los resultados de un estudio de cohortes basados en una población de Islandia en la cual el suicidio tuvo el SMR (5,8) más elevado de todas las causas de muerte. En un estudio sueco de causas específicas de mortalidad, entre nueve mil pacientes previamente hospitalizados con epilepsia, se halló un SMR de 3,5 (10). Los descubrimientos de estos estudios destacan la importancia de la depresión en la epilepsia y la necesidad de diagnosticar y tratar efectivamente los trastornos depresivos.

### **Etiología de la depresión en epilepsia.**

Las ramificaciones psicosociales de la epilepsia han sido reconocidas durante muchas décadas, y la discapacidad a largo plazo está claramente caracterizada incluso para pacientes en remisión prolongada. Sin embargo, sólo unos pocos estudios han evaluado sistemáticamente la potencial relación entre la discapacidad relacionada con la epilepsia y la depresión. Hermann y cols. (11) examinaron la relevancia de la teoría de la indefensión aprendida y también el estilo atribucional de la depresión en la epilepsia. Usando el inventario para la depresión de Beck (BDI), la escala del centro para estudios epidemiológicos de depresión (CES-D), y la escala de optimismo/pesimismo, han demostrado que el estilo atribucional estaba

asociado significativamente con aumento de la depresión autoinformada y ésta se mantuvo significativa cuando los efectos de varias variables de confusión fueron controladas (edad, edad de inicio, lateralidad de la epilepsia del lóbulo temporal, sexo, y varianza metodológica). Concluyeron que el estilo atribucional era un componente en la génesis de la depresión en algunos pacientes con epilepsia así como lo es en la población general. Estos resultados enfatizan la complejidad de la etiología de la depresión en la epilepsia y también los potenciales factores exacerbantes del aislamiento social y discapacidad laboral en pacientes con crisis recurrentes.

Condiciones adversas psicosociales, como por ejemplo el estrés, el estigma social y las limitaciones laborales, son una explicación intuitiva para la alta prevalencia de la depresión en la epilepsia, pero hay una evidencia emergente que sugiere que la disfunción cerebral en regiones relacionadas con la regulación del estado de ánimo puede ser más importante. De este modo Engel y cols. (12) declararon casi dos décadas atrás: “aunque los argumentos a favor de la existencia de trastornos de conducta inducidos por la epilepsia no deben ser presentados de una forma tal que aumente el estigma asociado con la misma, no es del mejor interés para los pacientes epilépticos el negar esta posible relación y pasar por alto una oportunidad de prevenir o tratar una causa importante de discapacidad.”

Hace más de diez años, Bromfield y cols. (13) evaluaron anormalidades en FDG-PET y los puntajes del inventario de depresión de Beck en nueve regiones cerebrales de veintitrés pacientes y encontraron una correlación positiva significativa entre las puntuaciones más altas de depresión con el hipometabolismo en las regiones frontales inferiores. Es destacable que observaciones similares han sido descritas en pacientes con depresión que no tienen historia de desorden neurológico (14). Victoroff y cols. (15) estudiaron a cincuenta y tres pacientes epilépticos con FDG-PET y

entrevistas psiquiátricas estructuradas, y encontraron correlaciones significativas con la lateralización temporal izquierda y la severidad del hipometabolismo con una historia de trastornos depresivos mayores. Sin embargo la severidad del hipometabolismo en el lóbulo temporal derecho también se correlacionó con historia de depresión.

Quiske y cols. (16) examinaron la asociación entre esclerosis mesial temporal definida por RMN (MTS) con los puntajes de depresión de la escala de Beck en 60 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Las puntuaciones de depresión fueron significativamente más altas en pacientes con MTS independientemente de la lateralización de la MTS. Estos investigadores describieron a la depresión como “un buen indicador de MTS, pero no viceversa.”

Schmitz y cols. (17) compararon variables clínicas y psicosociales en 25 pacientes con epilepsia y depresión comórbida con otros 50 pacientes epilépticos sin depresión. Aunque la edad promedio era más alta en pacientes con depresión y epilepsia, no se encontraron diferencias entre ninguna de las variables psicosociales. Basados en estos hallazgos, los autores cuestionaron “la sencilla hipótesis” de que los problemas vocacionales y sociales pueden predecir la depresión en la epilepsia.

Nosotros ejecutamos un estudio piloto de la asociación de severidad de los síntomas depresivos, variables clínicas, y FDG-PET. 62 pacientes consecutivos en nuestras consultas ambulatorias de la Universidad de Washington que previamente se habían realizado un PET como parte de una evaluación prequirúrgica fueron incluidos. Tras de la aprobación de nuestra junta institucional de revisión, cada paciente completó una evaluación demográfica o de crisis, el BDI, y el perfil de eventos adversos (AEP) (18).

Durante el PET los pacientes estaban despiertos y descansando con los ojos cerrados y los oídos no tapados. Las pruebas de neuroimagen con PET fueron realizadas en una cámara de alta resolución específica de cráneo y cabeza (ECAT HR plus Siemens o ECAD-931). La imagen se empezó a obtener 30 minutos tras la administración de un bolo de 250 MBq 18-FDG y se concluyó 20 minutos después. Las imágenes fueron obtenidas como 63 cortes de 0,25 cm de grosor. Todos los escaneos de PET fueron evaluados cualitativamente y las imágenes fueron clasificadas según la región cerebral y la gravedad del hipometabolismo por un especialista en medicina nuclear quien era ciego a los resultados de las evaluaciones del estado de ánimo y la epilepsia.

La edad promedio, la tasa de crisis complejas parciales y tónico clónicas generalizadas, el número de fármacos antiepilépticos en el momento del PET y los puntajes de AEP fueron similares entre los pacientes que tuvieron una PET anormal (N=55) comparado con el grupo con un PET normal (N=7) como se ilustra en la tabla 1. Sin embargo los puntajes promedios de BDI fueron mas altos en el grupo con PET anormal (U de Mann-Whitney;  $p < 0,01$ ), como se muestra en el Box plot en la figura 2.

Cincuenta y uno (82%) de las tomografías de emisión de positrones mostraron anomalías limitadas a los lóbulos temporales (máximo hipometabolismo 23 izquierdo versus 28 derecha). La figura 1 muestra un típico ejemplo de hipometabolismo del lóbulo temporal. Estos hallazgos fueron consistentes con los estudios previamente publicados que apoyaban la asociación de síntomas de depresión con anomalías funcionales de neuroimagen (13,15).

## **Implicaciones clínicas de la depresión en epilepsia.**

### Identificación de la depresión en pacientes con epilepsia

La epidemiología del tratamiento de la depresión en la epilepsia no está bien caracterizada pero los pocos estudios disponibles indican que la depresión usualmente no es tratada (19,20). Ojemann y cols. (21) investigaron la población de una clínica ambulatoria de adultos de dos mil individuos, en un centro terciario de atención de epilepsia para casos complicados, encontrando que menos del 8% tenían medicación antidepressiva. Si se estima que un 30% de estos pacientes estaban deprimidos, entonces sólo el 27% del grupo deprimido estaba recibiendo tratamiento.

Para asesorar el modo y grado de diagnóstico de la depresión en epilépticos hemos entrevistado una muestra representativa de neurólogos en los EE.UU. para determinar sus patrones de prácticas y sus perspectivas sobre factores relevantes que podrían afectar sus cribajes de depresión en pacientes epilépticos. Después de obtener la aprobación de la Junta de la Universidad de Washington, hemos generado un código aleatorizado para seleccionar 135 neurólogos de inscritos en la Academia Americana de Neurología. Luego les hemos remitido un breve cuestionario por e-mail que explicaba nuestro propósito. A cada neurólogo le solicitamos que respondiera las dos siguientes preguntas:

- (a) ¿Preguntaría de modo habitual sobre la depresión a sus pacientes epilépticos en su consulta ambulatoria?
- b) Si un estudio aleatorizado demostrara que el tratamiento de la depresión mejorara la adherencia y la calidad de vida relacionada a la salud en pacientes epilépticos, ¿preguntaría sistemáticamente sobre la depresión a pacientes epilépticos en su consulta ambulatoria?



El seguimiento por e-mail confirmó que 113 (84%) neurólogos recibieron el cuestionario. 75 (66%) de este grupo respondieron. 8 neurólogos reportaron que no veían pacientes epilépticos. Los resultados del grupo de neurólogos que sí veían pacientes ( $75-8 = 67$ ) están resumidos en la tabla 2.

Cincuenta y tres (79%) de los que respondieron que sí veían pacientes epilépticos indicaron que no preguntaban sobre la depresión en sus clínicas pero que lo harían si un estudio apropiado demostrara que el tratamiento mejora la adherencia y los resultados de salud tales como calidad de vida. Sólo el 4% de los neurólogos respondieron que no preguntarían de modo habitual sobre la depresión si se les presentasen resultados positivos de un estudio tal como el que estábamos proponiendo. Aunque esta encuesta no otorga una evidencia incuestionable de que tal estudio propuesto vaya a mejorar la detección de depresión por neurólogos que tratan a pacientes con epilepsia refractaria, indica que los neurólogos están dispuestos a hacer un despistaje sistemático para la depresión y considerarían seriamente los datos de ensayos clínicos que apoyasen la necesidad de enfatizar el impacto negativo de la depresión comórbida en pacientes con epilepsia.

#### Tratamiento de la depresión en personas con epilepsia.

Las razones para que no haya una identificación y tratamiento adecuados incluyen la falta de apreciación del impacto de la depresión en la calidad de vida (22-24), el miedo a una exacerbación de las crisis por los antidepresivos (25-26) y la creencia de que los antidepresivos son inefectivos en pacientes epilépticos. La importancia relativa de la depresión en la epilepsia comparada con otras variables, tales como la

frecuencia y severidad de las crisis, ha sido solo recientemente examinada (3,27).

En 1959, las crisis fueron primeramente descritas en pacientes que tomaban antidepresivos, poco después del lanzamiento de imipramina en el Reino Unido (28). Aunque numerosos casos de crisis aisladas después de la iniciación de antidepresivos tricíclicos y ISRS han sido descritos (19, 25,26), el único ensayo controlado prospectivo de antidepresivos en pacientes epilépticos no encontró diferencias en la tasa de crisis entre el placebo y los agentes tricíclicos (29). Este estudio incluía tan sólo un total de 42 pacientes en tres brazos de tratamiento; el pequeño tamaño de la muestra tenía un poder inadecuado para detectar un efecto a no ser que éste fuera muy grande. En un estudio retrospectivo de dos meses sobre el efecto de la doxepina en la frecuencia de las crisis en 19 pacientes con epilepsia, Ojemann y cols. (21) encontraron que 15 pacientes experimentaron una reducción en las crisis y sólo dos pacientes un aumento de las crisis.

Kanner y cols (30) también hicieron un estudio prospectivo sobre sertralina, encontrando que sólo el 6% tuvo algún incremento significativo en la gravedad o frecuencia de las crisis. Pisani y cols. (26) concluyeron en una reciente revisión exhaustiva que “el uso de antidepresivos en pacientes con epilepsia todavía levanta incertidumbre por la convicción extendida que esta clase de drogas predisponen a las crisis”. Ellos también agregaron: “la pregunta de que los antidepresivos a dosis terapéuticas causan crisis todavía suscita gran atención”.

La eficacia de los antidepresivos en el desenlace del estado de ánimo en los pacientes epilépticos todavía permanece controvertida (2,20). A pesar de la alta prevalencia de la depresión en pacientes con epilepsia y la importante influencia de la depresión en el desenlace de la salud en

enfermedades médicas crónicas, sólo un ensayo controlado sobre la eficacia de medicación antidepresiva de los medicamentos antidepresivos en la epilepsia ha sido realizado. En 1985 Robertson y Trimble describieron los resultados de una comparación aleatorizada doble ciego de amitriptilina, nomifesina, y placebo en 42 pacientes con depresión y epilepsia (29). Aunque las puntuaciones promedio en las escalas de puntuación de la depresión de Hamilton y la puntuaciones en el inventario de la depresión de Beck mejoraron un 50% después del tratamiento, una mejora similar en el grupo con placebo resultó en una diferencia no significativa en el desenlace entre cualquiera de los grupos a las seis semanas. Una segunda fase de tratamiento de seis semanas sin control con placebo comparó dosis más altas de cada fármaco (150mg), encontrando que el grupo de la nomifesina tenía significativamente mejor puntuación en la escala de puntuación de depresión de Hamilton pero no en el del inventario de la depresión de Beck. Los autores concluyeron: “nuestros resultados sugieren que en pacientes con depresión y epilepsia, la prescripción inmediata de antidepresivos podrían no estar indicada (29)”. Sin embargo el pequeño tamaño muestral (14 pacientes en cada grupo de tratamiento) limita la interpretación de resultados. Posteriormente Blumer (31) facilitó los resultados de un estudio abierto, no controlado, de la adicción a ISRS en 22 pacientes que no habían respondido a un antidepresivo tricíclico, pero la muestra de la cual estos pacientes fueron reclutados no estaba claramente definida en el artículo. El desenlace estaba estratificado como respondedores, respondedores parciales y no respondedores. Después de veinte meses de seguimiento, 15 (68%) de los pacientes fueron rotulados como excelentes o buenos respondedores.

Pocos estudios previos han insistido en la relación de depresión y no adherencia en la epilepsia (32). Sin embargo Ojemann y cols (21) encontraron que la frecuencia de las crisis mejoró en los dos meses

siguientes al tratamiento médico psicotrópico en 59 pacientes epilépticos comparados con los dos meses previos. Los autores especularon que la mejoría podría ser debida a una mejor adherencia. Helgeson y cols. (33) informaron que la adherencia y el humor mejoraron tras un breve programa psicoeducacional, pero no pudieron confirmar una relación causal. La evidencia de estudios de otras enfermedades crónicas sugiere que el estado de ánimo es un importante factor en la adherencia (34-39). Un estudio reciente de esclerosis múltiple encontró que los pacientes que respondían mejor a la terapia antidepresiva tenían mejor adherencia al régimen prescrito de interferón beta que aquellos con depresión continua (40).

Aunque algunos estudios indican que la calidad de vida mejora tras el tratamiento de la depresión mayor (41), esta respuesta no ha sido establecida en pacientes con otros factores de confusión, tales como los efectos adversos de la enfermedad médica crónica. Los complejos efectos de la epilepsia en el humor, cognición, funcionamiento social, empleo y autonomía hacen que el establecimiento del efecto del tratamiento de la depresión sea crítico para el entendimiento de resultados de salud óptimos.

## **Discusión**

La depresión ha emergido, a través de recientes estudios orientados a pacientes, como un formidable problema para una gran mayoría de pacientes con epilepsia (19-20). Incrementos significativos en las tasas de suicidio destacan la importancia de abordar definitivamente el problema de trastornos de depresión mayor en pacientes con epilepsia, incluyendo consideraciones epidemiológicas, etiológicas y de provisión de servicios. Aunque el control completo de las crisis es la consideración primaria del

tratamiento para la mayoría de pacientes con epilepsia, la depresión y los efectos adversos de la medicación antiepiléptica parecen ser importantes consideraciones para un óptimo desenlace en muchos de estos pacientes (18, 27, 42). Ciertas características de personalidad, tales como el estilo atribucional y la indefensión aprendida, podrían ser factores de riesgo para la depresión en la epilepsia, pero múltiples estudios han encontrado que las anomalías en la neuroimagen funcional tienen una asociación significativa con los síntomas depresivos.

La evidencia disponible indica que la mayoría de los pacientes con epilepsia apenas se hace *screening* de su depresión, y así sólo una pequeña proporción de pacientes afectados son luego tratados. Entre las razones que explican esto se encuentran las restricciones de tiempo en médicos muy ocupados lo que limita la oportunidad para diagnosticar la depresión. La indecisión para preguntar y tratar la depresión también puede ser debida parcialmente a la creencia de que las medicaciones antidepresivas bajan el umbral de las crisis, a pesar de la poca evidencia que sustenta esa asunción. La investigación futura es necesaria para esclarecer los riesgos relativos de tratar la depresión versus la disfunción continua del estado de ánimo, así como para incrementar el conocimiento sobre intervenciones óptimas. Muchas preguntas sin respuesta quedan respecto a los factores de riesgo y las etiologías de la depresión en la epilepsia, cronicidad, contribuciones a la discapacidad a largo plazo y pobre estado de salud. La mayoría de los tratamientos efectivos y predictores de refractariedad serán necesariamente abordados antes de que estrategias óptimas de manejo de estos pacientes puedan ser implementadas a través del sistema de cuidados médicos para mejorar las vidas de personas con epilepsia y depresión.

## **¿DEPRESIÓN EN EPILEPSIA O DEPRESIÓN DE LA EPILEPSIA?**



BRIEF REPORT

**Depression in epilepsy or depression of epilepsy?**

Juan M Santos(1,2), Hrvoje Hecimovic(3), Aaron T Beck(4), Gregory K Brown(4), Yanira R de Paz(5), Quintín Martín(6), María Inés López-Ibor(1), Javier Quintero(1), Frank G Gilliam(7)

(1) Department of Psychiatry, Universidad Complutense, Madrid, Spain

(2) CIBERSAM, Spanish Research Network in Mental Health

(3) Department of Neurology (Epilepsy Section), University of Zagreb, Zagreb, Croatia

(4) Department of Psychiatry, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

(5) Department of Computing, University of Salamanca, Salamanca, Spain

(6) Department of Statistics, University of Salamanca, Salamanca, Spain

(7) Epilepsy Comprehensive Center, Geisinger Hospital, Danville, Pennsylvania, USA

All correspondence should be addressed to Dr JM Santos:

[juanmatiassantos@med.ucm.es](mailto:juanmatiassantos@med.ucm.es)

## **Abstract**

Depression is very frequent amongst epileptics. Traditionally it has been seen as a co-morbid issue with epilepsy. We studied 347 epileptics and 672 non-epileptics (controls), both depressed as non-depressed, with the BDI-II (Beck Depression Inventory, 2<sup>nd</sup> version). Principal Factor Analysis yielded a different factor structure for depression in both groups. Discriminant function analysis classified correctly patients using the BDI-II scores in 78.6 % of the epileptics and 58.1 % of the controls. Using a perceptron multilayer neuronal network this percentage was increased to 91.5 % and 68.8 % respectively. These data suggest there is a type of depression specific to epilepsy.

## **Introduction**

The prevalence of depression in epilepsy ranges from 20% in community studies to over 50% in refractory epilepsy in tertiary centres (LaFrance et al, 2008). Given the fact the general prevalence of epilepsy is around 0.5%, the magnitude of the problem is huge (Forsgren et al, 2005). There has always been a debate regarding the extent psychosocial factors or biological factors contribute to the genesis of depression in epilepsy (Schmitz et al, 1999). In recent years the weight of the evidence points in the direction of a more biological substrate (Gilliam et al, 2004). This can be illustrated by the non-disappearance of depression in patients who undergo epilepsy surgery successfully (Meldolesi et al, 2007; Foong and Flugel, 2007). On the other hand patients with depression are more likely to suffer from unexplained unprovoked seizures than the general population (Hesdorffer et al, 2000; Cramer et al, 2003).



This close association between epilepsy and depression has led to some authors (Benedetti et al, 2006) to propose a common underlying brain dysfunction expressed both in seizures and other neuropsychiatric phenomena, such as depression, anxiety or psychosis, as well as a neurocognitive syndrome.

It is a well known fact that in many neurological conditions depression is a frequent co-morbid feature (Kanner, 2005). In standard psychiatry classifications, such as the DSM-IV, there is a general category for “depression in a general medical condition”, without further specification. The question remains if depression is just a co-morbid condition in epilepsy or is part of the epileptic brain dysfunction previously mentioned. Part of the problem is most studies have used a categorical/binary approach, that is to say, either they have depression or not. This poses a problem, as depression is part of a continuum (Judd et al, 2000). Other studies have merely used a global depression severity score.

Our aim was to elucidate if depression in epilepsy was broadly similar to depression in non-epileptic settings. We opted out for a quantitative phenomenological approach to investigate it, a route seldom used in epilepsy but often used in general depression research (Enns et al, 2001; van Staden, 2003; Katz et al, 2010).

## **Methods**

### Sample

The sample consisted of 347 (N=347) consecutive epileptic patients attending the Washington University Barnes-Jewish Medical Hospital Comprehensive Epileptic Center adult outpatient facilities at St Louis, Missouri (USA). All of them were evaluated with the BDI-II (Beck's Depression Inventory, 2<sup>nd</sup> version), a depression questionnaire, during 2004. The only excluded category in this series was learning disability.

The control group (N=672) was the same generic group used to validate the BDI-II by the creators of the BDI instrument (Beck et al, 1996; Steer et al, 1999; Whisman et al, 2000). This consisted of a heterogeneous sample well described elsewhere.

Cases and controls were similar for sex and age distribution (Figure 1).

In both cases and controls, all subjects volunteered and written consent was obtained to participate in the study. The whole protocol had undergone approval by the local bioethics committee.

## Instruments

The Beck Depression Inventory-II (BDI-II; Beck et al, 1996; Steer et al, 1999) is a useful instrument to measure self-reported depression and its severity both in adults and adolescents. Its symptom content reflects the diagnostic criteria for major depressive disorder (MDD) as it is defined by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> edition (DSM-IV). It is amongst the most widely used self reported measures in depression in clinical settings (Dunn et al, 1993).

It consists of 21 items and each item is made up of four self-evaluative statements with 4 possible options each (ranging from 0 to 3). Total score can therefore range from 0 to 63. For each item and for the total final score there is a direct relative correlation with depression severity.

There has been some controversy with regards to the cut-off point used in the BDI-II to indicate depression. Different authors have used different thresholds. We compared the cut-off points of 11, 15 and 20, which are frequent ones used in the literature.

## Statistics

1<sup>st</sup> level principal factor analysis (FA) was done to study if the different BDI-II items tended to group similarly in both epileptics and non-epileptics. A Varimax with Kaiser rotation FA was chosen as this rotated approach allows an easier interpretation of factor loads. Varimax was preferred as this type of rotation minimizes the number of variables (items) with high loads within each factor hence improving the factor results interpretation. Varimax is a type of orthogonal rotation that, in comparison to oblique rotation, preserves the non-correlation amongst factors and is more robust than the oblique one.

Discriminant function analysis (DFA) was then used to evaluate the degree of correct separation between both groups (epileptics and non-epileptics) using the BDI-II items. Predictive DFA allows one to predict the group membership status of subjects of which the group status is unknown.

For both FA and DFA a version 17 SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) was used.

Finally a multilayer artificial neuronal network was also used to quantify the degree of correct separation between both groups (epileptics and non-epileptics) using the BDI-II items. Neuronal networks have the advantage of discovering relationships amongst different variables without having to impose any prior restriction in a given data set. The neuronal network used was a feedforward perceptron multilayer one (patent #SA-154-05 06/2006/2008; Department of Computing, University of Salamanca, Salamanca, Spain) which has been reviewed elsewhere (de Paz, 2008, Doctoral Thesis).

## **Results**

### Principal factor analysis

PFA yielded results with a  $p < 0.001$  in both patients with epilepsy and controls while KMO (Kaiser-Meyer-Olkin measurement) = 0.931 for epileptics and KMO 0.835 for non-epileptics.

The results can be seen in Tables 1 and 2.

The 4 factors explain 60.96 % of the variance in epileptics and 57.71 % in non-epileptics. In each case, and respectively, the 1<sup>st</sup> factor alone explains 43.17 % and 32.01 % of the variance alone.

### Discriminant function analysis

Using the whole group, with a  $p < 0.001$  and a Wilks Lambda = 0.291, DFA was able to classify correctly, using the BDI scores, 78.6 % of the patients with epilepsy and 58.1 % of those non-epileptics. Using a cut-off point of total BDI score  $\geq 15$  the level of significance remained similar ( $p < 0.001$ ) and the Wilks Lambda = 0.287. In this setting 85.6 % of the patients with epilepsy and 65.9 % of those who did not suffer from epilepsy were correctly classified.

### Neuronal network

Using a perceptron multilayer neuronal network the percentage of correct classifications in both groups (epileptics and non-epileptics), using all cases and controls, improved. In the patients with epilepsy it yielded 91.5 % correctly classified while in the control group it amounted to 68.9 %.

### Discussion

Both samples were comparable in terms of sex and age distribution. It was interesting to find out the percentage of women in the non-epileptic group was similar to the men as in other depression studies they can even duplicate men.

PFA confirmed the factorial nature of depression in non-epileptics is different than in patients with epilepsy. The 1<sup>st</sup> factor in patients with epilepsy is hugely cognitive.

A major problem in both cases is that roughly 60 % of the variance is explained with 4 factors. This makes very difficult to create any simpler depression screening instrument for epileptics than obtaining a full history. As BDI-II is rooted in the DSM-IV criteria for depressive disorder, there is evidence here the clinician should cover all these areas. The most important conclusion for the clinician is that a full history of depression is needed and no particular emphasis on a symptom or particularly set of symptoms can replace the full history in spite of a busy clinic. Alternatively one risks missing the diagnosis of depression.

Given the higher percentage of suicide in epileptic patients and the high frequency of suicidal ideation in this group, the 3<sup>rd</sup> factor is interesting. Even though by itself it only explains 6 % of the variance, it is a factor where suicidal ideation is combined with irritability. This combination should raise alarms in the clinicians.

Regardless of these pragmatic conclusions the factor analysis of a large sample indicates depression in epilepsy is different from depression in general. In the non-epileptic group the two first factors are one more cognitive and another one more biological, something which is in tune with previous studies(Whisman et al, 2000). This factor structure is different than the one found in depression in epileptic patients. While there is a 1<sup>st</sup> factor amongst the patients with epilepsy which is mostly cognitive, the relative weights are different compared with the controls. Moreover, the depression biological symptoms are more dispersed amongst different factors in patients with epilepsy. Ideally there should be no overlapping between the different BDI-II items and the factors. In order to avoid this a restriction was set in our study (only relative weights for each item > 0.4 were considered). In spite of this there are 7 overlappings in epileptics while there are just 2 in the control group.

The DFA and neuronal networks analysis yield very interesting results. The fact the percentage of correct classification of the epileptics, using BDI-II scores, is noticeably higher than in non-epileptics points in the direction of a specific type of depression within epilepsy. Depression in community settings is a very heterogeneous entity. The lesser percentage of correct classifications amongst the controls can be explained because of this heterogeneity. Conversely the high percentage of correctly classified individuals amongst the cases points in the direction of a more homogeneous entity.

Interestingly the DFA obtains only a marginal improvement when a BDI-II cut-off point of 15 is chosen. The reason behind this is depression is also specific for epileptics even when it is just the so-called “minor depression” or even sub-threshold depressive symptoms, which must be taken into account (Judd et al, 1998). This adds weight to this specificity of depression in epilepsy.

In general neuronal networks can predict better than standard statistical packages, which can explain the improvement achieved in the correct classification of epileptics and non-epileptics using depression scores.

There are some clear limitations in our study. We did not adjust for pharmacological and/or psychotherapy treatments. In the case of the epileptics no instrument to extricate side-effects from the AED medication was used, such as the NDDI-E. Our study took a random point in the evolution of depression in epileptic patients and no follow-up was organized. On the other hand, given the fact the recruitment took place in a tertiary centre, one may expect the majority of these patients to suffer from refractory epilepsy. We did not account either for subtypes of epilepsy.

These limitations should be overcome in future research to confirm these results and expand further the nature and implications of such a frequent condition in epilepsy as depression.

The advantages of the study rely mostly in the large sample studied and the consecutive cases nature of it. Quantitative phenomenological approaches are sparse in the literature and with much smaller samples. To our knowledge this is the most robust study of this type ever carried.

Our findings support the idea depression is part of the epileptic illness, not just a co-morbid condition. Hence depression should be considered part of the endophenotype of epilepsy. The term “sudep” (sudden death in epilepsy) is a well known one designing a reality happening in some epilepsy patients. It seems we may have to coin a new one, “depep” (depression of epilepsy), if future research confirms there is a specific form of depression in epilepsy.

**Acknowledgments:** The authors want to thank Professor Gabriel A de Erausquin (Department of Psychiatry, Harvard University, Boston, USA) and Ms Lucía Halty (Department of Psychology, Universidad Pontificia de Comillas, Madrid, Spain) for their assistance in the preparation of the manuscript.

## **References**



Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. (1996) Comparison of beck depression inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of personality assessment* 67:588-597

Benedetti F, Bernasconi A, Pontiggia A. (2006) Depression and neurological disorders. *Current opinion in psychiatry* 19:14-18.

Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K, Epilepsy Impact Project Group. (2003) The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 4:515-521.

Dunn G, Sham P, Hand D. (1993) Statistics and the nature of depression. *Psychological medicine* 23:871-889.

Enns MW, Cox BJ, Borger SC. (2001) Correlates of analogue and clinical depression: A further test of the phenomenological continuity hypothesis. *Journal of affective disorders* 66:175-183.

Foong J, Flugel D. (2007) Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations. *Epilepsy research* 75:84-96.

Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. (2005) The epidemiology of epilepsy in europe - a systematic review. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 12:245-253.

Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. (2004) Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: A randomized trial. *Neurology* 62:23-27

Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. (2000) Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Annals of Neurology* 47:246-249.

Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. (1998) A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry* 55:694-700.

Kanner AM. (2005) Depression in epilepsy: A neurobiologic perspective. *Epilepsy currents / American Epilepsy Society* 5:21-27.

Katz MM, Bowden CL, Frazer A. (2010) Rethinking depression and the actions of antidepressants: Uncovering the links between the neural and behavioral elements. *Journal of affective disorders* 120:16-23.

LaFrance WC, Jr, Kanner AM, Hermann B. (2008) Psychiatric comorbidities in epilepsy. *International review of neurobiology* 83:347-383.

Meldolesi GN, Di Gennaro G, Quarato PP, Esposito V, Grammaldo LG, Morosini P, Cascavilla I, Picardi A. (2007) Changes in depression, anxiety, anger, and personality after resective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A 2-year follow-up study. *Epilepsy research* 77:22-30.

Schmitz EB, Robertson MM, Trimble MR. (1999) Depression and schizophrenia in epilepsy: Social and biological risk factors. *Epilepsy research* 35:59-68

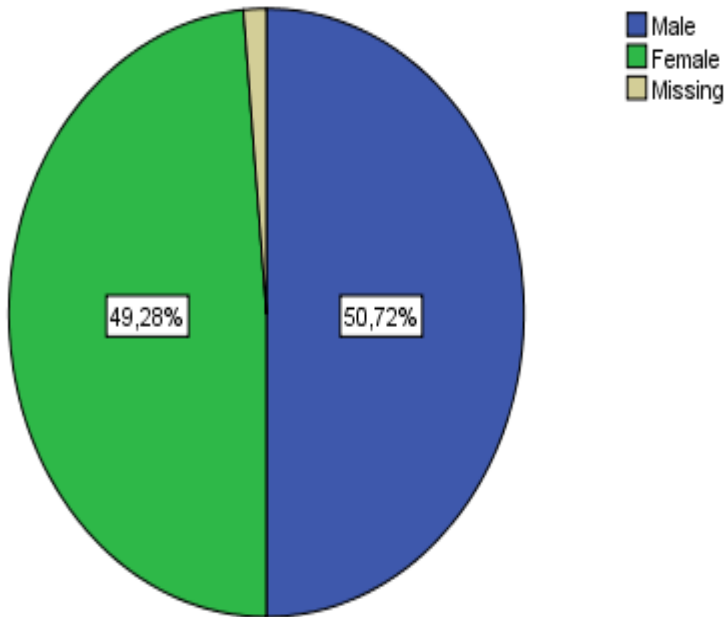
Steer RA, Ball R, Ranieri WF, Beck AT. (1999) Dimensions of the beck depression inventory-II in clinically depressed outpatients. *Journal of clinical psychology* 55:117-128.

Whisman MA, Perez JE, Ramel W. (2000) Factor structure of the beck depression inventory-second edition (BDI-II) in a student sample. *Journal of clinical psychology* 56:545-551.

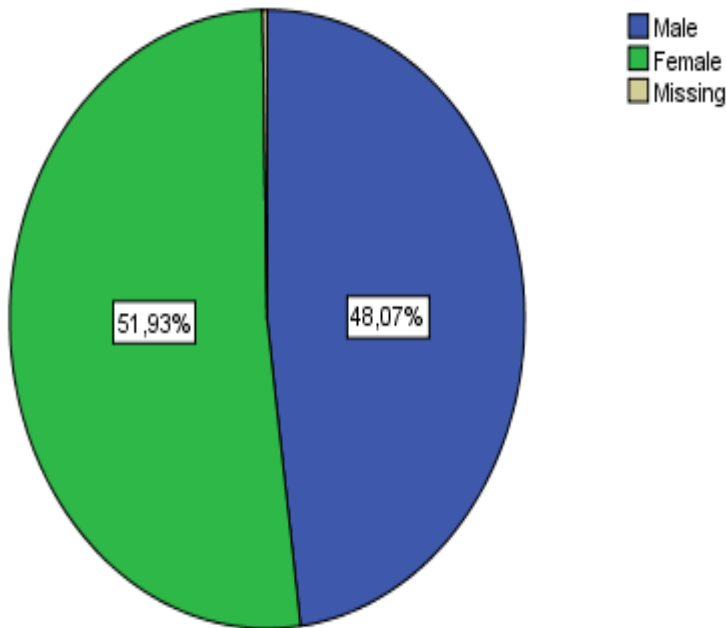
## Figures and tables

**Figure 1.** Sex and age distribution of cases and controls.

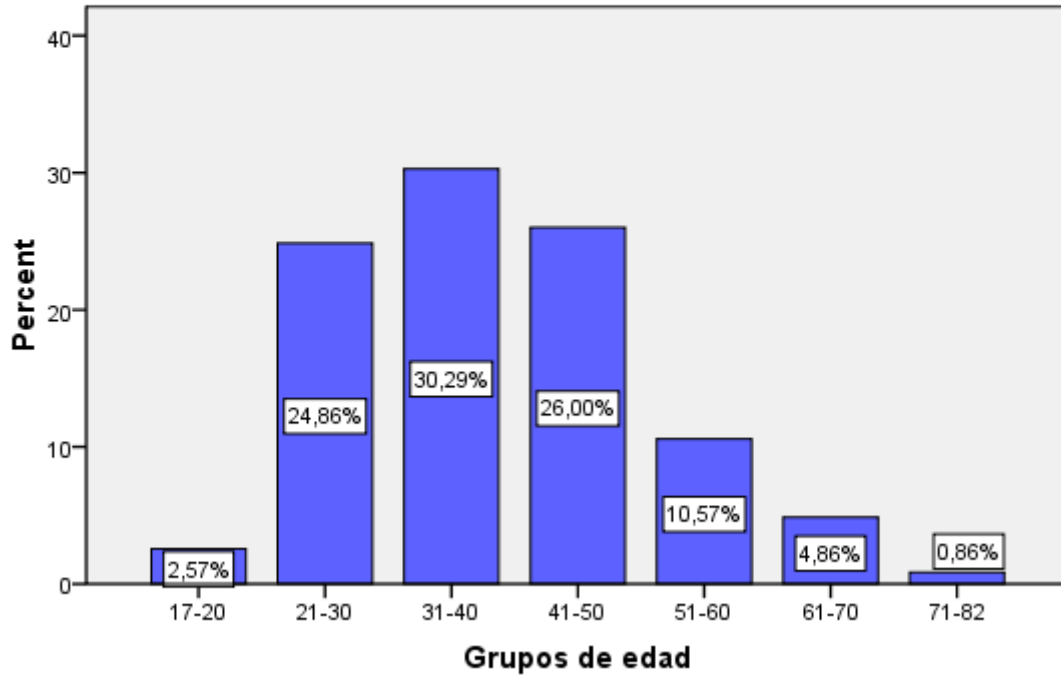
### Distribución por sexos en el grupo de epilépticos



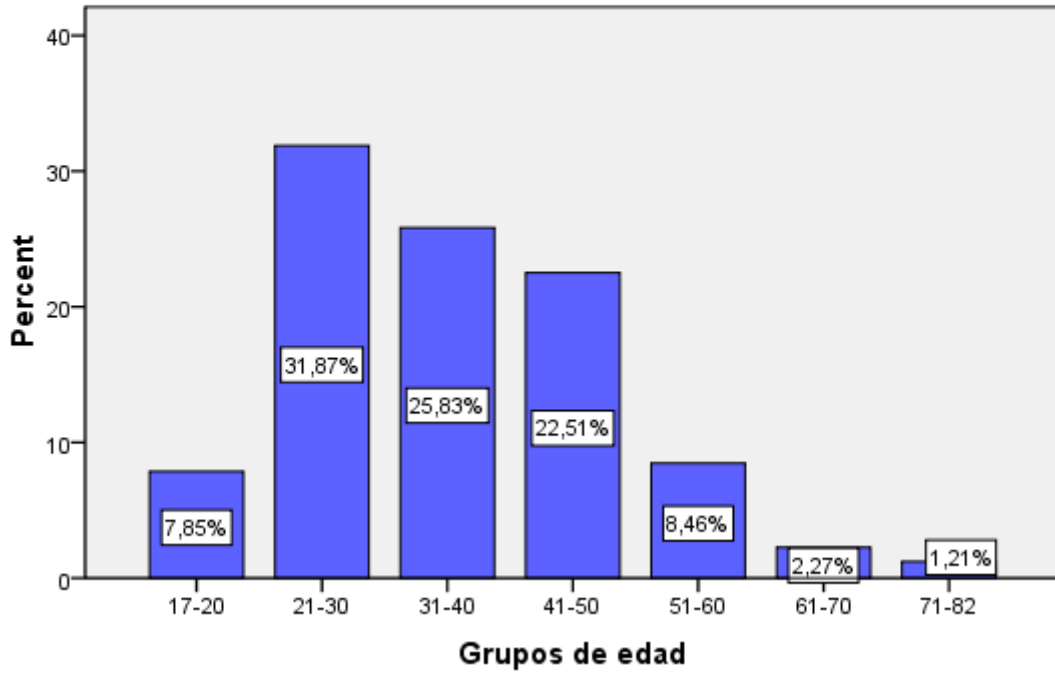
### Distribución por sexos en el grupo de no epilépticos



### Distribución por grupos de edad en los epilécticos



Distribución por grupos de edad en los no epilépticos



**Table 1.** Factor structure in epileptics (cases).

**Matriz de componentes rotados<sup>a</sup>**

	Componente			
	1	2	3	4
Mood	,568	,450		
Pessimism	,669	,413		
Sense of Failure	,773			
Self-Dissatisfaction	,593			
Guilt	,815			
Punishment		,667		
Self-Dislike	,779			
Self-Accusations	,689			
Suicidal Ideas			,567	
Crying	,524			
Irritability			,479	
Social Withdrawal	,526	,508		
Indecisiveness	,531	,476		
Body Image	,407	,469		
Change				
Work Difficulty		,667		
Insomnia			,760	
Fatigability		,714	,419	
Loss of Appetite				,638
Weight Loss				,803
Somatic		,563		
Preoccupation				

Created with

Loss of Libido		,644		
----------------	--	------	--	--

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

Método de rotación: Normalización Varimax con Kaiser.

a. La rotación ha convergido en 9 iteraciones.

**Table 2.** Factor structure in non-epileptics (controls).

**Matriz de componentes rotados<sup>a</sup>**

	Componente			
	1	2	3	4
Mood				
Pessimism	,479	,634		
Sense of Failure		,747		
Self-Dissatisfaction	,750			
Guilt	,455	,505		
Punishment		,560		
Self-Dislike		,621		
Self-Accusations		,562		
Suicidal Ideas				,993
Crying	,552			
Irritability	,620			
Social Withdrawal	,731			
Indecisiveness				
Body Image	,457	,653		
Change				
Work Difficulty	,765			
Insomnia	,729			
Fatigability	,688			
Loss of Appetite	,776			
Weight Loss			,988	
Somatic			,990	
Preoccupation				

Created with



Loss of Libido				,990
----------------	--	--	--	------

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

Método de rotación: Normalización Varimax con Kaiser.

a. La rotación ha convergido en 5 iteraciones.

## TRADUCCION AL ESPAÑOL

### ¿Depresión en epilepsia o depresión de la epilepsia?

Juan M Santos(1,2), Hrvoje Hecimovic(3), Aaron T Beck(4), Gregory K Brown(4), Yanira R de Paz(5), Quintín Martín(6), María Inés López-Ibor(1), Javier Quintero(1), Frank G Gilliam(7)

#### Resumen

La depresión es muy frecuente entre los epilépticos. Tradicionalmente se ha visto como una comorbilidad con la epilepsia. Nosotros estudiamos 347 epilépticos y 672 no epilépticos (controles), tanto deprimidos como no deprimidos, con el BDI-II (Inventario de Depresión de Beck, 2ª edición). El análisis de componentes principales arrojó una estructura factorial distinta para la depresión en ambos grupos. Mediante un análisis de función discriminante se clasificaron correctamente los pacientes usando las puntuaciones del BDI-II el 78,6% de los epilépticos y el 58,1% de los controles. Con una red neuronal multicapa de tipo perceptrón este porcentaje se incrementó al 91,5% y al 68,8% respectivamente. Estos datos sugieren que hay un tipo de depresión específico de la epilepsia.

#### Introducción

La prevalencia de la depresión en epilepsia oscila entre el 20% en estudios comunitarios a más del 50% en centros terciarios (La France y cols., 2008). Dado el hecho de que la prevalencia general de la epilepsia está en torno al 5% la magnitud del problema es enorme (Forsgren y cols., 2005). Siempre ha habido un debate acerca del peso que los factores psicosociales y los factores biológicos juegan en la génesis de la depresión en la epilepsia (Schmitz y cols., 1999). En los últimos años el peso de la evidencia apunta en la dirección de un sustrato más bien biológico (Gilliam y cols., 2004). Esto se ilustra bien por hechos como la no desaparición de la depresión tras la cirugía de la epilepsia exitosa (Meldolesi y cols., 2007; Foong y Flugel, 2007). Por otro lado los pacientes con depresión son más propensos a sufrir crisis convulsivas no provocadas que la población general (Hersdorffer y cols., 2000; Cramer y cols., 2003).

Esta íntima asociación entre la epilepsia y la depresión ha llevado a algunos autores (Benedetti y cols., 2006) a proponer una disfunción cerebral subyacente común que se expresa tanto en convulsiones como en otros fenómenos neuropsiquiátricos, tales como la depresión, la ansiedad, la psicosis y también un síndrome neurocognitivo.

Es un hecho bien conocido que muchas enfermedades neurológicas tienen la depresión como una característica comórbida frecuente (Kanner, 2005). Las nosologías psiquiátricas estándar, tales como el DSM-IV, tienen una categoría general descrita como “depresión en una condición médica general”, sin ningún otro tipo de especificación. La pregunta acerca de si la depresión es sólo una mera comorbilidad de la epilepsia o es parte de la disfunción cerebral de la epilepsia antes mencionada sigue en el alero. Parte del problema es que en muchos estudios se ha usado un abordaje categórico-binario, es decir, que o tienen depresión o no la tienen. Esto conlleva un problema puesto que la depresión forma parte de un espectro continuo (Judd y cols., 2000). Otros estudios simplemente usaban una puntuación que reflejaba la gravedad global de la depresión.

Nuestro objetivo era averiguar si la depresión en epilepsia era más o menos parecida a la depresión de no epilépticos. Para ello nos decidimos por una estrategia de fenomenología cuantitativa, una ruta raramente usada en la epilepsia, pero con un amplio aval en la literatura científica sobre depresión en general (Enns y cols., 2001; van Staden, 2003; Katz y cols., 2010).

## **Métodos**

### Muestra

La muestra consistió en 347 (N=347) pacientes atendidos consecutivamente en las consultas ambulatorias del Centro Integral de Epilepsia de adultos del Hospital Universitario Barnes-Jewish de la Universidad de Washington de San Luis, Missouri, EE.UU. Todos ellos fueron evaluados con el BDI-II (Inventario de Depresión de Beck, 2ª edición), un cuestionario sobre depresión, en el 2004. El único criterio de exclusión fue el retraso mental.

El grupo control (N=672) fue el mismo grupo genérico con el que se validó el BDI-II por los creadores del BDI (Beck y cols., 1996; Steer y cols., 1999; Whisman y cols., 2000). Este consistió en un grupo heterogéneo bien descrito en dicha literatura.

Casos y controles resultaron comparables en cuanto a sus distribuciones para sexo y edad (Figura 1).

En ambos casos los sujetos eran voluntarios y consintieron por escrito para participar en el estudio. El protocolo fue sometido a la aprobación del comité local de bioética.

## Instrumentos

El BDI-II (Beck y cols., 1996; Steer y cols., 1999) es un instrumento autoaplicado útil para medir la depresión y su gravedad tanto en adultos como en adolescentes. Su contenido de síntomas refleja los criterios diagnósticos de depresión mayor tal cual los define el DSM-IV. Está entre los instrumentos autoaplicados más usados para medir la depresión en entornos clínicos.

Consiste en 21 ítems y cada ítem tiene cuatro posibles respuestas, siéndole asignado un valor a cada una de estas respuestas que va correlativamente de 0 a 3. La puntuación total puede ir, por tanto, de 0 a 63. Para cada ítem y para la puntuación global final hay una correlación positiva con la severidad de la depresión.

Ha habido alguna controversia acerca del punto de corte usado en el BDI-II que pudiera sugerir depresión. Diferentes autores han usado distintos umbrales. Nosotros comparamos los puntos de corte 11, 15 y 20 (de puntuación global), que son los más frecuentemente usados en la literatura.

## Estadística

Primeramente se llevó a cabo un análisis factorial de 1er orden para ver si los ítems del BDI-II se agrupaban de manera parecida en epilépticos y en no epilépticos. Se eligió la opción del análisis factorial Varimax con rotación de Kaiser porque este abordaje rotado permite interpretar más fácilmente las cargas de cada ítem en cada factor. Se escogió el Varimax porque este tipo de rotación minimiza el número de los ítems con altas cargas en cada factor, mejorando así la interpretación de la estructura factorial. El Varimax es una rotación ortogonal que, en comparación a las rotaciones oblicuas, preserva la no correlación entre factores y es más robusto que las oblicuas.

El análisis de función discriminante se usó para evaluar el grado de separación correcta entre ambos grupos (epilépticos y no epilépticos) usando solamente los ítems del BDI-II. Este análisis de función discriminante predictivo sirve para predecir el status del grupo al que pertenece un individuo del que no se sabe a priori a qué grupo pertenece.

Tanto para el análisis de componentes principales como para el análisis de función discriminante se usó el SPSS (versión 17).

Finalmente se utilizó una red neuronal multicapa tipo perceptrón para cuantificar el grado de separación entre ambos grupos (epilépticos versus no epilépticos) usando los ítems del BDI-II. Las redes neuronales tienen la ventaja de descubrir relaciones entre distintas variables sin tener que imponer ninguna restricción previa a un conjunto de datos. La red neuronal usada fue una perceptrón multicapa (patente #SA-154-05 06/2006/2008; Departamento de Informática, Universidad de Salamanca, Salamanca, España) que ha sido revisada (de Paz, 2008, Tesis Doctoral).

## **Resultados**

### Análisis factorial de componentes principales

Este arrojó unos resultados con una  $p < 0,001$  tanto en pacientes con epilepsia como en no epilépticos, mientras que la KMO era de 0,931 para los epilépticos y 0,835 para los no epilépticos.

Los resultados se describen en las tablas 1 y 2.

Los cuatro factores explican el 60,96% de la varianza en epilépticos y el 57,71% en no epilépticos. En cada caso, respectivamente, el primer factor explicaba el 43,17% de la varianza per se y en los no epilépticos el 32,01%.

### Análisis de función discriminante

Usando todo el grupo, con una  $p < 0,001$  y una Lambda de Wilks de 0,291, el análisis de función discriminante clasificó correctamente, usando sólo los ítems del BDI-II, el 78,6% de los pacientes con epilepsia y el 58,1% de los no epilépticos. Usando un punto de corte del BDI de 15, el nivel de significación permaneció parejo ( $p < 0,001$ ) y la Lambda de Wilks también (0,287). En este último supuesto el 85,6% de los epilépticos y el 65,9% de los no epilépticos fueron correctamente clasificados.

### Red neuronal

Utilizando una red neuronal perceptrón multicapa el porcentaje de clasificaciones correctas en ambos grupos (epilépticos y no epilépticos), usando todos los casos y controles, mejoró. En los pacientes arrojó una cifra de 91,5% correctamente clasificados, mientras que en los controles llegó al 68,9%.

## **Discusión**

Ambas muestras, de casos y controles, eran comparables en sus distribuciones de sexo y por grupos etáreos. No deja de ser interesante que en la muestra de no epilépticos el porcentaje de mujeres es similar al de epilépticos, ya que en estudios de depresión en general las mujeres llegan a duplicar el número de hombres en la muestra.

El análisis de componentes principales confirmó una estructura factorial de la depresión distinta en pacientes con epilepsia a los controles. El primer factor en epilépticos es casi todo cognitivo.

Un problema en ambos grupos es que sólo el 60% de la varianza se explica con 4 factores. Esto hace muy difícil diseñar instrumentos sencillos de *screening* para la depresión en epilepsia. Como el BDI-II se sustenta en los criterios del DSM-IV para el trastorno depresivo, hay evidencia aquí de que el clínico debe cubrir todas estas áreas. La conclusión pragmática más importante es que una anamnesis completa de depresión es necesaria y no se debe poner particular énfasis en un síntoma particular, o un grupo de síntomas, ya que esto no supe a la historia completa, por más presión clínica asistencial que haya. De otro modo uno se enfrenta al riesgo de no diagnosticar la depresión cuando está presente.



Dado el porcentaje más alto de suicidio en epilépticos que en la población general, y la alta frecuencia de ideación suicida en este grupo, el tercer factor de los epilépticos es interesante. Incluso si por sí mismo sólo explica el 6% de la varianza, se trata de un factor en el cual la suicidalidad se acompaña de irritabilidad. Esta combinación debería siempre despertar sospecha en el personal clínico.

A pesar de estas conclusiones prácticas el análisis factorial de una gran muestra indica que la depresión en la epilepsia es diferente de la depresión en general. En el grupo de no epilépticos los dos primeros factores fueron uno más cognitivo y otro más biológico, lo que está en sintonía con estudios previos (Whisman y cols., 2000). Aunque existe un primer factor en los epilépticos que es básicamente cognitivo los pesos relativos de los ítems comparados con los controles son distintos. Más aún, los síntomas biológicos de depresión están más dispersos en los distintos factores hallados en los epilépticos que en los controles. Idealmente no debería haber solapamiento entre los distintos ítems del BDI-II en los distintos factores. Para evitar este problema se hicieron algunas restricciones (el peso relativo de cada ítem debería ser  $> 0,4$ ). A pesar de esto hay 7 solapamientos entre los epilépticos y solamente 2 entre los no epilépticos.

El análisis de función discriminante y la red neuronal arrojaron resultados interesantes. El hecho de que siempre el porcentaje de epilépticos correctamente clasificados sea mayor que el de controles apunta hacia un tipo específico de depresión en la epilepsia. La depresión en ámbitos comunitarios es una entidad muy heterogénea. De ahí el menor porcentaje de sujetos clasificados correctamente en este grupo. Cabe añadir que esa mayor capacidad de clasificar correctamente los epilépticos sugiere una entidad más homogénea.

Ha de notarse que el análisis de función discriminante obtiene sólo una mejora relativamente marginal cuando sólo se consideran aquellos BDI por encima de 15. La razón subyacente es que la depresión en epilépticos es

específica incluso cuando se trata de “depresión menor” o incluso síntomas depresivos infraumbrales, los cuales deben ser considerados (Judd y cols., 2000). Esto añade peso a esta especificidad de la depresión en epilepsia.

En general las redes neuronales pueden predecir mejor que los paquetes informáticos estadísticos habituales, lo que puede explicar la mejora conseguida en la predicción de la correcta clasificación entre epilépticos y no epilépticos usando las puntuaciones de la depresión.

Hay algunas limitaciones claras en nuestro estudio. No ajustamos para tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos. En el caso de los epilépticos no se utilizaron instrumentos que pudieran averiguar los efectos colaterales de los anticonvulsivos, como el NDDI-E. Nuestro estudio tomó un punto aleatorio en la evolución de la depresión en los pacientes con epilepsia y no se hizo seguimiento prospectivo alguno. Por otro lado la mayor parte de la muestra se reclutó en un centro terciario, así que es esperable que la mayor parte de estos pacientes padezcan de epilepsia fármacorresistente. Tampoco hicimos ajuste alguno para los subtipos de epilepsia. Estas limitaciones deberían ser neutralizadas en investigación futura que intentase confirmar nuestros resultados y ampliar el conocimiento sobre la naturaleza e implicaciones de un trastorno tan frecuente en la epilepsia como el depresivo.

Las ventajas de nuestro estudio radican en la gran muestra estudiada y la naturaleza de casos consecutivos. Los abordajes fenomenológicos cuantitativos son escasos en la literatura científica, y los que hay tienen muestras mucho más pequeñas. Hasta donde sabemos, este estudio es el más robusto de este tipo llevado a cabo en epilepsia.

Nuestros hallazgos sugieren que la depresión es parte de la enfermedad epiléptica y no es una mera condición comórbida. Por tanto la depresión debería ser considerada parte del endofenotipo de la epilepsia. El término “sudep”

(muerte súbita en epilepsia) es uno bien conocido que designa una realidad que afecta a algunos pacientes con epilepsia. Puede que hay que acuñar uno nuevo, “depep” (depresión en epilepsia) si la investigación futura confirma que hay una forma específica de la depresión en la epilepsia.

**EL GRADO DE DAÑO CEREBRAL MODULA LA EXPRESIÓN DE SÍNTOMAS DEPRESIVOS EN  
LA EPILEPSIA TEMPORAL**

## **Degree of hippocampal injury modulates expression of depressive symptoms in temporal lobe epilepsy**

Hecimovic H, Santos J, <sup>2</sup>Price JL, <sup>1,3,4</sup>Sheline YI, <sup>3,4</sup>Mintun MA, <sup>4</sup>Snyder AZ,  
<sup>4</sup>Christensen JJ, <sup>1</sup>Carter J, <sup>1</sup>Vahle V, Gilliam FG\*

The Neurological Institute, Columbia University, New York and Department of <sup>1</sup>Neurology, <sup>2</sup>Anatomy and Neurobiology, <sup>3</sup>Psychiatry and <sup>4</sup>Radiology, Washington University, St. Louis

Short title: Hippocampal sclerosis and depression

Keywords: hippocampus, depression, temporal lobe epilepsy, quantitative MRI, Beck Depression Inventory, limbic system

\*Corresponding author:

Frank Gilliam, MD MPH

The Neurological Institute

Columbia University

710 West 168<sup>th</sup> Street

New York, NY 10032

U.S.A.

Phone: (212) 305-0457

Fax: (212) 305-1450

Email: fgilliam@neuro.columbia.edu

Disclosures: None

## **Abstract**

Depression is common in certain types of epilepsy, is a strong predictor of subjective disability, and may have unique pathophysiological characteristics. We utilized regions of interest analysis of high-resolution MRI and a reliable and valid measure of depressive symptoms to evaluate 28 adult subjects with temporal lobe epilepsy. Regions of interest were based on prior human and animal studies of mood and behavioral dysfunction. Based on a Beck Depression Inventory (BDI) score of greater than 15, 43% of the group was experiencing significant symptoms of depression. None of the subjects in the quartile with the smallest left hippocampal volume had a BDI score greater than 15, compared to 57% of the subjects in the upper three quartiles ( $p < 0.008$ ). No other brain structure volume was associated with depressive symptoms. This observation, in combination with existing descriptions of the interictal hippocampal pathophysiology, suggests that a critical number of hyperexcitable hippocampal neurons may be necessary to maintain depression in temporal lobe epilepsy. This finding emphasizes the complex nature of the neurobiology of depression, and provides potential specific mechanism in temporal lobe epilepsy.

## **Introduction**

James Papez initially proposed that the hippocampus is a core component of the “emotional circuit” in 1937. His description of the limbic network was based on the observation that Negri bodies are prominently localized in the Ammon’s horn in rabies, which he considered a model of an acute mood disorder. The concept that hippocampal hyperexcitation may activate negative mood states was portended by his emphasis that rabies is characterized by “intense emotional (and) convulsive...symptoms.” Although lower hippocampal volumes in humans have been associated with depression without other neurological disorders, the pathophysiology of this observation is not known (Sheline et al., 1999) (Vythilingam et al., 2004) (Taylor et al., 2005) (Neumeister et al., 2005). Chronic hyperexcitability of the limbic network is a plausible explanation for a potentially unique depressive disorder associated with mesial temporal lobe epilepsy.

Neuronal cell loss and synaptic reorganization (Sutula et al., 1988) (Cavazos et al., 1994) (Houser, 1990) associated with volume loss and frequent excessive electric discharges are principal characteristics of the epileptic hippocampus that may provide an opportunity to study the association of structural variability with a form of mood dysfunction in a specific neurological disorder. Correlation of depression with larger hippocampal volume in mesial temporal lobe epilepsy would support the hypothesis that increased hippocampal input to the limbic system is psychotropically negative, whereas smaller volume would suggest a loss of abnormal hippocampal input into the limbic network.

Accordingly, we evaluated 28 patients with temporal lobe epilepsy with quantitative region of interest analysis of specific limbic structures to determine the association of volume with depression symptoms.

## **Materials and Methods**

### Participants

In this study we analyzed a group of 28 adults with temporal lobe epilepsy and recurrent seizures while taking optimized pharmacological therapy. All subjects were evaluated in the outpatient clinic at the Washington University Comprehensive Epilepsy Center, and each was offered presurgical evaluation that included a long-term video/EEG monitoring and high resolution brain MRI scan. All participants received neuropsychological evaluation and depression assessment that included the Beck Depression Inventory. All participants signed an informed consent document that was approved by the local Human Studies Committee.

Demographic variables for age, gender, and seizure factors that included type of seizures, localization of epileptogenic region, seizure frequency, age of the first seizure, and epilepsy duration were evaluated. Epilepsy classification was based on the definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) (1989). The total number of complex partial and generalized seizures were determined from monthly clinical calendars, and averaged for the previous six months.

### Depression Assessment



We utilized the BDI (Beck and Steer, 1984; Steer et al., 2001) for mood assessment, a questionnaire that has been widely used for evaluation of depressive symptoms in persons with epilepsy (Jones et al., 2006) (Gilliam et al., 2003) (Schmitz et al., 1997) (Boylan et al., 2004). The BDI consists of 21 questions and requires a self-rating from 0-3, the total is the sum of scores of individual questions. Scores of 11 to 15 are indicative of mild, 16-23 of moderate, and 24 or greater of severe depression. Later, for the purpose of data analysis we formed two groups, a group of patients with their total BDI score of less than 15, representing euthymic and mildly depressed patients, and the second group with the score of 15 or greater that included patients with moderate and severe depressive symptoms.

#### MR acquisition

MR imaging was done on Siemens (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) 1.5 Tesla models Vision, Sonata, and Symphony. The imaging protocol included coronal T1 weighted magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE) sequences. [Vision: repetition time (TR) 11.4 ms, echo time (TE) 4.4 ms, inversion time (TI) 300 ms, flip angle (FA) 8°, resolution 1x1x1.5, matrix 256x256x108.] [Sonata: TR 16 ms, TE 3.9 ms, TI 800 ms, FA 8°, resolution 1x1x1.5, matrix 192x256x128] [Symphony: TR 11 ms, TE 4.3 ms, TI 300 ms, FA 8°, resolution 0.5x0.5x1.5, matrix 512x512x108]. All parameters (calibration, window setting, etc.) were carefully monitored and optimized for best contrast and brightness. Sequence details of the coronal T1 weighted MPRAGE images were acquired from a high resolution clinical test. Inter- and intra-scan motion correction and averaging were accomplished off-line.

## Image Processing and Regions of Interest Measurement Procedures

Image processing prior to the region of interest (ROI) analysis included several image registration steps described earlier (Sheline et al., 1999b; Buckner et al., 2004), ultimately resulting in the registered structural data resampled to 1 mm<sup>3</sup> voxels in the atlas space of Talairach and Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988). Multiple regions of interest, including total intracranial volume measurement (Eritaia et al, 2000) were manually drawn using the Analyze AVW software (version 6.0, Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation) (Robb et al., 1989). Images were displayed on an 18-inch interactive LCD display monitor and each ROI was manually outlined (HH and JS), in consultation with a neuroanatomist (JP) and guided by the previous reports from the literature. Each region was delineated separately, with the cursor or the accompanying grip pen (Cintiq 15X LCD Tablet, Wacom, Vancouver, WA). Every second slice in each limbic structure was delineated. In the whole brain measurements every 10<sup>th</sup> slice (1-cm intervals) from the midsagittal plane outward in both directions was delineated. The midsagittal section was determined primarily by the visible cerebral aqueduct, using the septum pellucidum as a second landmark. Tracings of the whole brain were done on the supratentorial dural margins. The ROI volume measurements were carried out using the Analyze software. The volume calculation was performed using the Cavalieri's procedure (Rosen and Harry, 1990) and atlas-normalized measures were converted to native-space measures (Buckner et al, 2004).

## Anatomical definitions of Regions of Interest

### Hippocampus

Anatomical boundaries were defined using previous reports (Duvernoy, 1998;Sheline et al., 1999c). In the coronal plane the tail of the hippocampus continues as the indusium griseum, a thin strip of grey matter overlying the surface of the corpus callosum. The most posterior slice for measurement was defined as the slice where the hippocampus first appeared adjacent to the trigone of the lateral ventricle. The grey matter with a boundary superiorly by the fornix-fimbria white matter junction, inferiorly by the parahippocampal gyrus white matter, medially by the subarachnoid spaces of the cisterns, and laterally by the lateral ventricle was included. The subiculum was included in the measurement, but the alveus with the surrounding white matter, including the thin white matter border with amygdala, was excluded. Orthogonal views were consulted for all slices, Figure 1A.

## Amygdala

The amygdala was first visualized in a coronal plane. The anterior boundary of this structure was the first section in which the temporal stalk was connected to the white matter of the insula. Dorsally, the border was defined in the anterior sections by the endorhinal sulcus between the basal forebrain and temporal lobe, and posteriorly, in the sagittal section, by a horizontal plane to the posteroinferior edge of the temporal stem with the temporal horn of the lateral ventricle. Ventrally, visualized in the sagittal section, the amygdala was restricted by the ventral-anterior edge of the hippocampus. Posteriorly, viewed also in the sagittal section, the amygdala was defined by its border with the hippocampus. Medially, best seen in the coronal section, the amygdala was bounded by a subarachnoid space. Laterally, also in the coronal section, the amygdala was bounded by the surrounding white matter (Sheline et al., 1998).

### Subcallosal gyrus (BA 25)

Tracing began at the slice where an anterior commissure was visible in a coronal plane. The mesial gray matter area of the prefrontal cortex in all slices anterior to the anterior commissure and extending to the last slice in which the internal capsule appeared was included.

### Subgenual gyrus (BA 24)

This structure began as the first mesial gyrus in a superior to inferior plane in the prefrontal cortex on the coronal section. The grey matter included was between the first slice in which the internal capsule was visible and ended with the most anterior extension of the corpus callosum, Figure 1B.

### Pregenual cortex (BA 32)

The pregenual cortex was visualized in the coronal plane as a continuation of the subgenual gyrus visible in a superior to the inferior plane in the medial prefrontal cortex. The first three consecutive slices anterior to the most anterior extension of corpus callosum were included (Bremner et al., 2002a).

### Gyrus rectus (BA 11)

The gyrus rectus was delineated in the coronal plane. It was defined by boundaries including the olfactory sulcus (lateral boundary), the olfactory trigone (posterior boundary), and, on the medial side, the cortex inferior to the horizontal line connecting the deepest point of the olfactory sulcus and the nearest point in the midline (Bremner et al., 2002c;Ballmaier

et al., 2004). Tracing started in the plane where the most anterior part of the olfactory sulcus was visualized. Moving posteriorly, sagittal and axial views helped to identify the olfactory trigone. Tracing stopped at the point where the olfactory trigone was no longer visible, Figure 1B.

### Total cerebral volume

Brain tissue of the cerebral hemispheres, including both grey and white matters, was considered as the total cerebral volume. The midbrain superior to the pons was also included in the analysis. The volume was determined using an auto tracing module of the software, in the coronal and transverse planes.

### Statistical analysis

Volume of each ROI was analyzed as an absolute volume and as a ratio, i.e. a volume of the ROI as a proportion of each subject's whole brain volume. The adjustment for the whole brain volume was done in order to minimize potential interindividual variations in the brain size due to demographic characteristics (i.e. gender, age), and to the possible factors other than TLE.

Kolmogorov-Smirnov test confirmed that the distribution of the data was normal; therefore, student's *t* test and Pearson correlation analyses were used to determine group differences for ROI variables. Chi square was used to compare clinical variables. Although multiple tests were performed, we elected to not apply a formal correction procedure, such as the Bonferroni. Correcting for multiple comparisons would have protected the results from type I error, but would have made the results highly susceptible

to type II errors (Ballmaier et al, 2004). The significance level was set at  $p < 0.05$  (two-tailed). All data were analyzed using the SPSS (Version 11.0.1, SPSS Inc., Chicago, IL) statistical package.

## **Results**

The group of patients ( $n = 15$ ) with no or minimal depression symptoms ( $BDI < 15$ ) had the mean total BDI score of  $3.9 \pm 3.8$ . The other group of patients ( $n = 13$ ) with moderate or severe depressive symptoms, and with the  $BDI \geq 15$ , had the mean score of  $25.7 \pm 12.4$ ,  $p < 0.0001$ , Table 1. Left hippocampal volume ( $p < 0.007$ ) and total hippocampal volume ( $p < 0.01$ ) were significantly smaller in the group of patients that reported less depressive symptoms, with the  $BDI < 15$ . We found no difference between the two groups in the whole brain volume or in any other limbic structures.

Due to a significant inverse relation between the left hippocampi volumes and severity of depression, left hippocampi of all subjects regardless of their BDI score were grouped into quartiles based on their volumes, Figure 2 and Table 2. Figure 3A shows association of each quartile of the left hippocampal volume with the total BDI score for each gender. The mean BDI score of the patients in the first quartile was significantly lower than in the group with left hippocampal volume in the upper three quartiles ( $n = 21$ ), with the mean BDI score of  $16.5 \pm 15.3$ ,  $p < 0.01$ , Figure 3B. No subjects in the quartile with the smallest hippocampal volume had a BDI score greater than 15, in contrast with a majority (57.1%) of the subjects in the upper three quartiles ( $p < 0.008$ ).

We found no association between subjects with left or right TLE focus and severity of depressive symptoms, Table 3. We also found no correlation between volume of the hippocampus in the epileptic region, and volumes of ipsilateral amygdala, subgenulate, subcallosal or pregenual gyri, data not shown.

## **Discussion**

In this study we found that subjects with smallest hippocampi had no significant depression, whereas subjects with larger hippocampal volumes in patients with TLE had higher Beck Depression Inventory scores. There was no association between lateralization of the epileptic region and severity of depressive symptoms. Logistic regression showed that seizure lateralization is not a predictor of severity of depressive symptoms. The mean left hippocampal volume in the lowest quartile was similar to the severity of atrophy of the hippocampus associated with >50% neuronal loss in prior studies (Cascino et al, 1991). These findings suggest that a sufficient number of hippocampal neurons are required to sustain depression symptoms in TLE. No volumes of other structures within mesial temporal and prefrontal regions were associated with severity of depressive symptoms.

The complex nature of mood dysfunction and limbic network has been recognized by many groups. Papez (1937) was among the first to propose a mechanism of emotion with the hippocampal formation as a core structure for emotional control. He studied patients with rabies and associated presence of the Negri bodies in the cornu Ammonis of the hippocampus with the clinical expression of the “intense emotional,

convulsive and paralytic symptoms” in these patients. So, initial descriptions of the involvement of the hippocampus in emotional control included disorders of presumed hyperexcitation, such as the existence of the Negri bodies in Ammon’s horn in rabies, and its association with the “great limbic lobe” (Broca, 1878) in temporal lobe epilepsy. MacLean (1952) suggested a concept of temporal lobe epilepsy as a model for psychiatric implications for the limbic system “contained in the following structures: cortex adjacent to the olfactory striae, pyriform area, hippocampal gyrus and hippocampus, paraspleneal, cingulate, and subcallosal gyri.” Price (Carmichael and Price, 1995; Ongur and Price, 2000b) and others (Swanson, 1981; Jay and Witter, 1991; Laroche et al., 2000; Barbas and Blatt, 1995) provided evidence of the existence of a direct monosynaptic pathway from the hippocampus and subiculum to the specific structures of the prefrontal cortex, and Brodmann areas (BA) 11, 12, 13, 25 and 32 (Ongur and Price, 2000a). This direct pathway is excitatory (Jay et al., 1992a; Francis et al., 1994) and it has been suggested that the terminal fields of these projections release glutamate as a neurotransmitter, with a direct excitatory effect on pyramidal cells of the prefrontal cortex. These neurons have mostly  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-pyridine (AMPA), and, to a lesser degree, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors (Laroche et al., 1990; Jay et al., 1992b).

Observations from the psychiatric literature describe smaller hippocampal volumes in patients with major unipolar depression, compared to non-depressed controls. Smaller hippocampal volumes in these depressed patients have been associated with early age of onset (MacMaster and Kusumakar, 2004), number of previous episodes (MacQueen et al., 2003), or longer duration of untreated depression (Sheline et al., 2003). Hippocampal mean volumes in depressed psychiatric population were similar to volumes of our patients with clinically significant depression in recent (Vythilingam et al., 2004b; Taylor et al., 2005a), but not in some earlier studies (Sheline et



al., 1999d). Although potential mechanisms of hippocampal injury in depression have been studied, including chronically increased exposure to cortisol or corticotropin releasing factor (Starkman et al., 1992;Chen et al., 2004;Vythilingam et al., 2004a), the pathophysiological relationship of hippocampal volumes and depression is not completely understood. Few investigators have speculated that repeated stress during recurrent depressive episodes may result in cumulative hippocampal injury as reflected in volume loss (Sheline et al., 1999e), including neurotoxic effects of glucocorticoids, corticotrophin-releasing factor or decrease in trophic factors such as brain-derived neurotrophic factor, BDNF (Brunson et al., 2001;Shirayama et al., 2002;Nemeroff and Owens, 2002).

Significant symptoms of depression are frequently present in patients with TLE, possibly due to injury to their hippocampus and limbic structures (Mendez et al., 1986;Lambert and Robertson, 1999;Johnson et al., 2004). The severity of hippocampal injury, however, has large intersubject variability, and has been correlated with number of neurons present in the hippocampus (Cascino et al., 1991c). This combination of increased rate of depression and wide range of hippocampal atrophy in TLE offers an exceptional opportunity to study association of volume of the limbic structures with severity of depressive symptoms. Mesial temporal sclerosis (MTS) is identified when there is greater than 50% neuronal loss in the hippocampus (Babb and Brown, 1987;Cascino et al., 1991b). The neuronal cell loss in MTS is most prominent in the CA1, CA3 and CA4 regions of the hippocampus, the subiculum-prosubiculum and the dentate gyrus (Sutula et al., 1988a;Cavazos et al., 1994b). This pattern of neuronal loss is frequently associated with sprouting in the mossy fiber pathway, dispersion of granule cells in the dentate gyrus and aberrant neurogenesis (Parent et al., 2006). The MRI volume measurements of the hippocampus correlate with the pathology, that is, the more atrophic hippocampus shows the more severe

histopathological change (Cascino et al., 1991a). This group evaluated the MRI-determined volumes of the hippocampus in epilepsy patients who had surgery versus pathology. Pathological assessment showed that hippocampi with MRI-determined volumes of greater than about 1800 mm<sup>3</sup> exhibited no or only mild neuronal cell loss and did not have MTS. Subjects with more atrophic hippocampus and smaller hippocampal volumes, had less than 50% of neurons remaining and pathologically confirmed MTS.

In this study we analyzed association of the hippocampal, amygdala, pregenual, subgenual, subcallosal gyri and the gyrus rectus volumes and BDI scores in patients with pharmacoresistant TLE. The only association that we found was with the left hippocampus. This association was significant, but in a reverse direction than in psychiatric patients. That is, the higher BDI scores indicating more depressive symptoms were found in the patients with relatively larger left hippocampal volumes. Analysis of each quartile of the left hippocampal volumes allowed us to study in more detail the wider range of hippocampal volume disturbances, including smallest hippocampi characteristic for hippocampal sclerosis. We found that subjects with smallest left hippocampal volumes and no significant symptoms of depression had mean volume of approximately 1850 mm<sup>3</sup>. We hypothesize that these subjects had MTS and a significant neuronal cell loss that prevented them to express depressive symptoms. Thus, this might provide explanation of the H.M. patient (Scoville and Milner, 1957) who had no significant mood dysfunction postoperatively. This patient had mesial temporal structures completely removed, including hippocampus, dentate gyrus and subiculum, most of the amygdaloid complex and the entorhinal cortex (Corkin et al., 1997). The patient had a severe anterograde memory dysfunction, however, despite lacking both hippocampi the patient was described with “cheerful placidity that did not differ from his preoperative status” and as being “courteous and cooperative”.

Earlier, Babb (Babb et al., 1984c) suggested that tonic hyperexcitable neuronal afferents may result from injury to the hippocampus. Using intrahippocampal electrodes during prolonged monitoring of patients with TLE, the group showed that there was a persistently increased frequency of spiking rates and seizures associated with a decrease in hippocampal cell densities. This led to speculation that partial cell reduction in the hippocampus initiated synaptic reorganization in adjacent hyperexcitable or epileptogenic neurons. The group hypothesized that neuronal cell loss in the injured hippocampus may contribute to the „feedforward“ excitation of the neurons (Babb et al., 1984a;Babb et al., 1992). This evidence supports the connectivity of the mesial temporal and associated limbic areas. The persistent hyperexcitability of the injured hippocampus may result in the observed abnormalities in this network (Bremner et al., 2002b;Sheline, 2003b;Seminowicz et al., 2004). Previous studies using proton magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{HMRS}$ ) indicated NAA/Cr ratios as a marker of hyperexcitable tissues. The groups (Serles et al, 1999, Guye et al., 2002) showed that metabolic abnormalities were linked to hyperexcitable regions, i.e. to ictal and interictal areas, and not limited to structural abnormalities or lesions in TLE. Gilliam (2007) recently showed that the extent of hippocampal  $^1\text{HMRS}$  abnormalities correlated with severity of depression and not to other seizure factors, such as seizure frequency or duration of epilepsy.

Our data indicate that TLE patients with a very severe injury to the hippocampus expressed no significant symptoms of depression, and, presumably, were unable to generate the “feedforward” excitation of the neurons in the limbic network. This finding was specific for the left hippocampus and there were no significant structural changes in other ROIs we examined.

We did not determine any association in subjects with left or right TLE focus and severity of depressive symptoms. There was no correlation between volume of the epileptogenic hippocampi and volumes of ipsilateral amygdala, subgenulate, subcallosal or pregenual gyri.

There are several limitations in this study. Although the BDI score has been shown to correlate with the presence of major depression (Jones et al, 2005), we did not use a structured psychiatric interview to establish a DSM-IV diagnosis of depression. Our findings are limited to patients with medication refractory epilepsy and we did not specifically examine effect of antiepileptic drugs in our subjects. This study needs to be repeated in a larger sample of patients. This is also the first quantitative volumetric study that evaluated very small hippocampal volumes and symptoms of depression using the BDI. One recent study (Baxendale et al., 2005) analysed 87 epilepsy patients with MTS and found that only 15% had moderate or severe levels of depression, assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Earlier, Quiske et al. (Quiske et al., 2000) examined 43 patients with MTS and their mean BDI score was less than 15. This group qualitatively assessed MRI images and did not perform quantitative volumetric analysis. Thus, our data are in agreement with previous literature in patients with TLE and depressive symptoms.

In addition to the reverse association of the hippocampal volume and depressive symptoms described in psychiatric patients, we also found no association of age or gender with depression. In major unipolar depression the symptoms are more frequent in females, suggesting that depression in TLE is due to a specific mechanism related to pathology. Based on the presented data we hypothesize that depression within TLE is a unique psychiatric syndrome that results from a specific disturbance in the limbic

system and potentially causes depressive symptoms. However, subjects with severe hippocampal injury due to MTS have significant network dysfunction and did not show evidence of clinical depression. These results are in line with other recent studies that suggest brain dysfunction and neurobiological causes of depression in epilepsy.

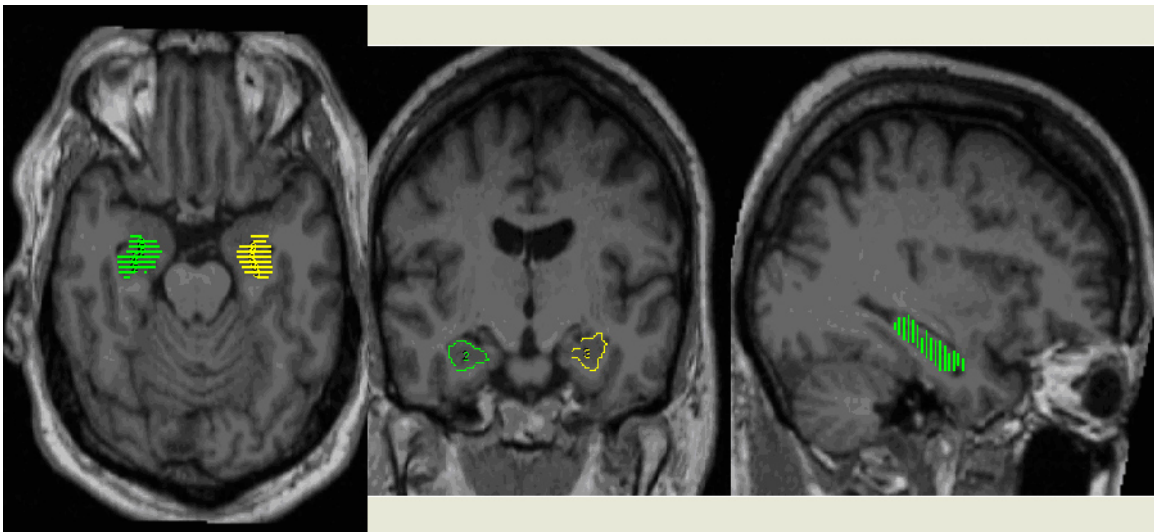
In summary, we studied a group of TLE patients with a large spectrum of depressive symptoms and a wide range of severity of structural injury. In our sample of 28 TLE patients 42.9% endorsed symptoms of significant depression, and one fourth of them had hippocampal volume loss consistent with severe atrophy and MTS. Our finding that subjects with severely injured hippocampus had no evidence of significant depression suggests that there is a critical number of hyperexcitable hippocampal neurons required to maintain depression in patients with TLE.

### Acknowledgement

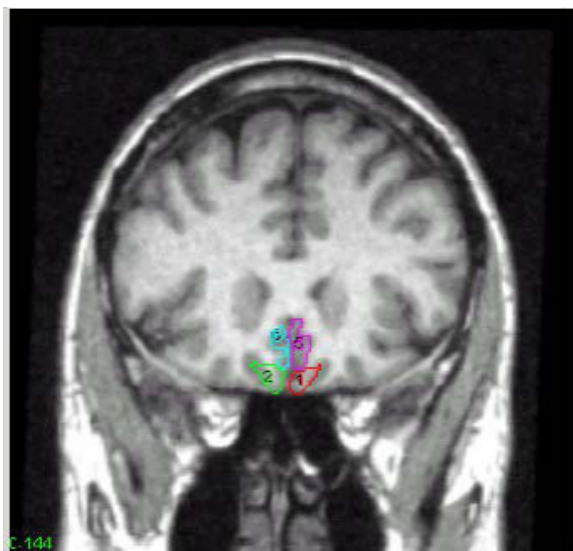
We are thankful to M.M. Rundle, J. Frye and K.W. Clark for help in collecting the neuroimaging data. This work was supported by National Institutes of Health grants NS40808 and NS047551 (FG) and the Epilepsy Foundation Fellowship (HH).

**Figure 1.** Example of manually drawn region of interest object maps of the hippocampus in the transverse, coronal and sagittal planes (A), and of the prefrontal structures (gyrus rectus and subgenuate gyrus delineation is shown on the image B), on the MRI. For the exact boundaries see Materials and Methods section.

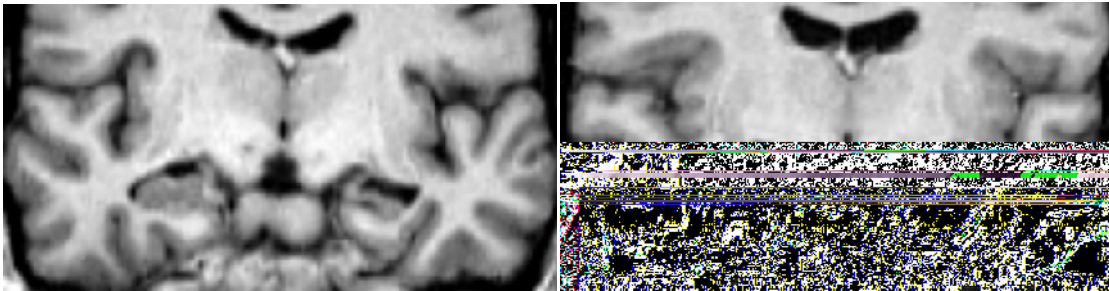
A



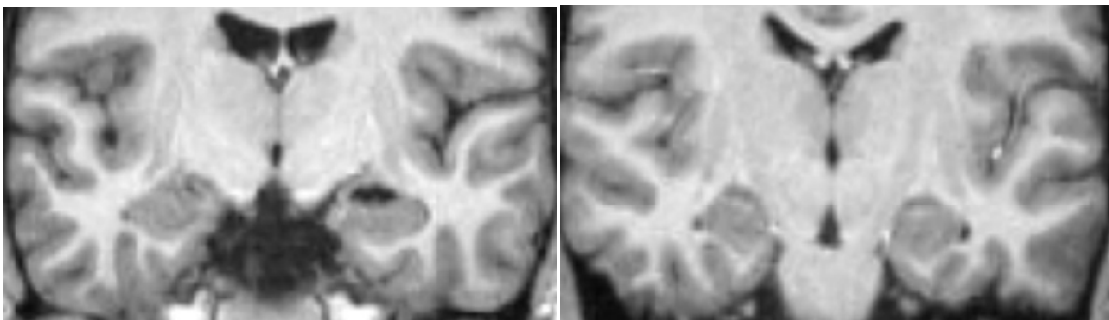
B



**Figure 2.** Coronal sections of the corresponding MRI T-1 weighted images show temporal structures and the left hippocampal volume for each quartile: the upper left and right, and lower left and right images show the hippocampi in the lowest quartile (note the “ribbon” sign), second, third and the fourth quartile, respectively.



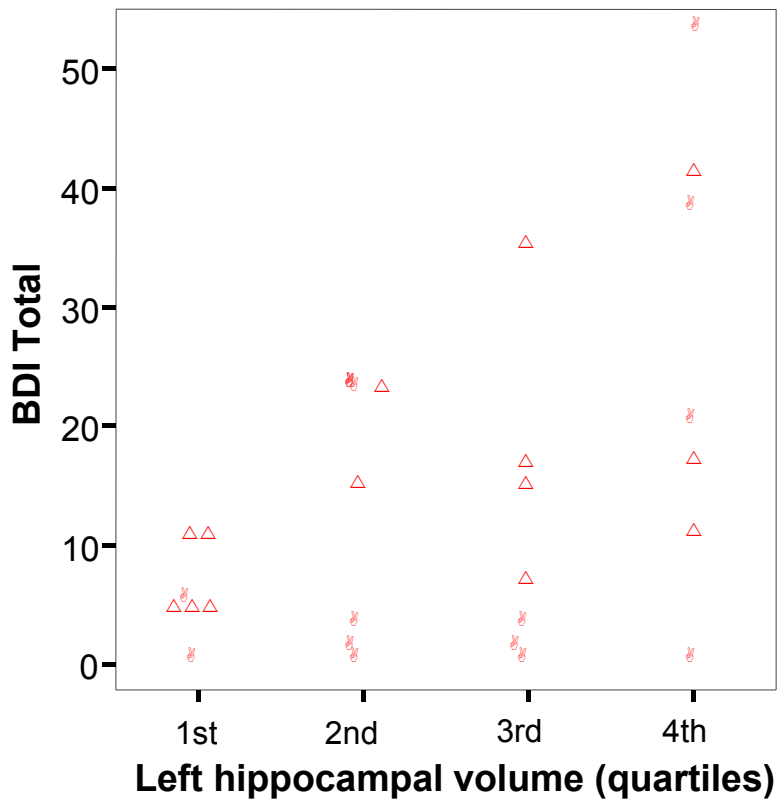
L



L

**Figure 3.** A) Each quartile, with n= 7, of the left hippocampal volume, in mm<sup>3</sup>, is compared with the total BDI score and shown separately. B) Comparison of the smallest quartile (n= 7) and the upper three quartiles (n= 21) of the left hippocampal volume, in mm<sup>3</sup>, with the total BDI score.

A)

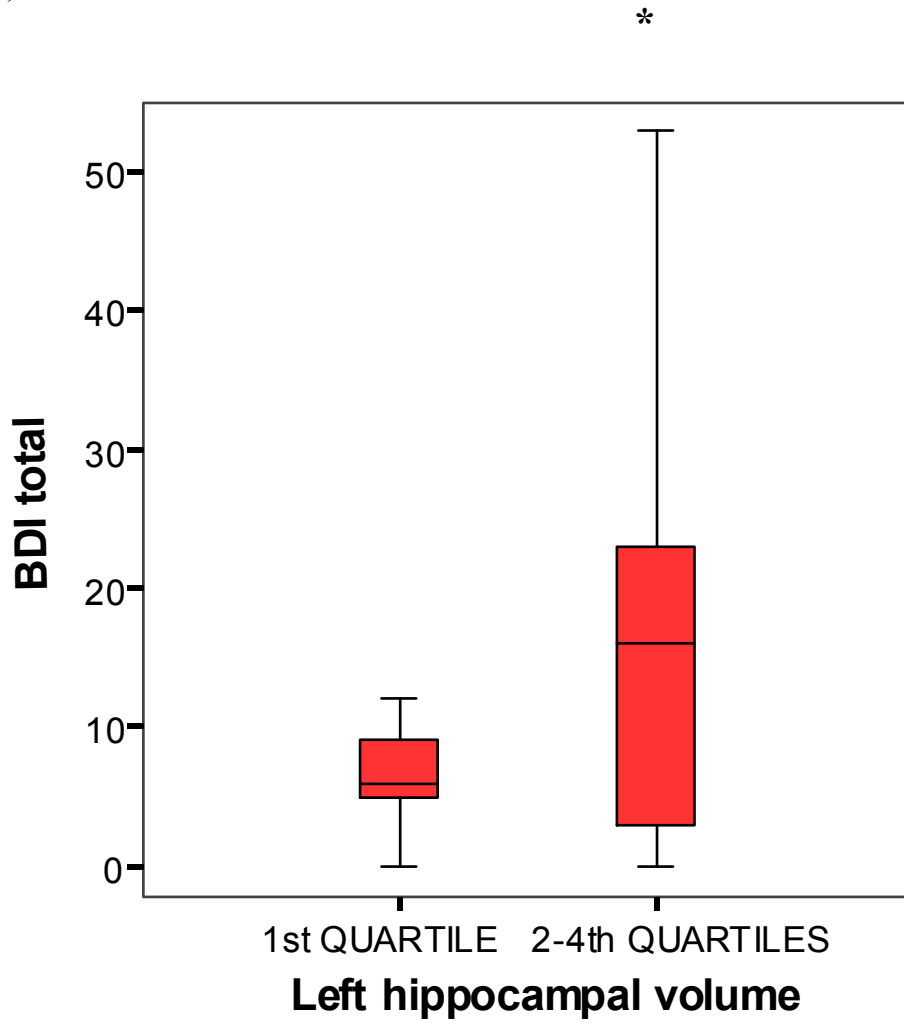


△ - male

○ - female



B)



\*  $p < 0.01$

**Table 1.** Demographic and clinical variables for two groups of temporal lobe epilepsy patients: euthymic or mildly depressed (BDI total score < 15), and moderate or severely depressed (BDI total score ≥ 15), mean±SD.

<b>Variable</b>	<b>BDI &lt; 15</b>	<b>BDI ≥ 15</b>
<b>N</b>	16	12
<b>Age (y)</b>	41±11	37±10
<b>Gender (M/F in %)</b>	40.0/60.0	61.5/38.5
<b>Age of seizure onset (y)</b>	17±14	16±15
<b>Epilepsy duration (y)</b>	24±17	21±15
<b>Seizure frequency</b>	8.4±15.8	6.8±4.3
<b>Seizure lateralization (L/R/bitemporal in %)</b>	50.0/50.0/0	33.3/58.3/8.3
<b>Total BDI score*</b>	3.9±3.8	25.7±12.4

\*p< 0.0001

**Table 2.** Relation of the quartiles of the left hippocampal volumes in mm<sup>3</sup> and total BDI scores.

<b>Quartile</b>	<b>Left hippocampal volume in mm<sup>3</sup> (mean ± SD)</b>	<b>BDI score (mean ± SD)</b>
<b>1<sup>st</sup></b>	1849.7±567.0	6.5±4.2
<b>2<sup>nd</sup></b>	2713.86±147.7	11.5±10.0
<b>3<sup>rd</sup></b>	2980.75±38.1	14.5±16.4
<b>4<sup>th</sup></b>	3377.80±308.6	23.4±18.0

**Table 3.** Relation of the left and right hippocampal volumes in patients with left and right temporal lobe epilepsy, with the BDI < 15 and BDI ≥ 15. One subject had a bitemporal seizure foci and was excluded from this analysis

	Left hippocampal volume		Right hippocampal volume	
	BDI <15	BDI ≥15	BDI <15	BDI ≥15
<b>L TLE</b>	n= 8 2444,7±753,2	n= 4 2917,0±356,9	n= 8 2633,6±692,6	n= 4 2836,2±623,8
<b>R TLE</b>	n= 8 2479,5±713,7	n= 7 3281,7±500,2	n= 8 2396,3±558,9	n= 7 2869,6±372,2

### Reference List

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30:389-399.

Babb TL, Brown WJ (1987) Pathological findings in epilepsy. In: Surgical treatment of the epilepsies (Engel J, Jr., ed), pp 520-524. New York: Raven Press.

Babb TL, Brown WJ, Pretorius J, Davenport C, Lieb JP, Crandall PH (1984a) Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 25:729-740.

Babb TL, Lieb JP, Brown WJ, Pretorius J, Crandall PH (1984b) Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in the epileptic human hippocampal formation. *Epilepsia* 25:721-728.

Babb TL, Lieb JP, Brown WJ, Pretorius J, Crandall PH (1984c) Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in the epileptic human hippocampal formation. *Epilepsia* 25:721-728.

Babb TL, Pretorius JK, Mello LE, Mathern GW, Levesque MF (1992) Synaptic reorganizations in epileptic human and rat kainate hippocampus may contribute to feedback and feedforward excitation. *Epilepsy Res Suppl* 9:193-202; discussion;203.

Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, Peterson J, Pham D, Kumar A (2004) Anterior Cingulate, Gyrus Rectus, and Orbitofrontal Abnormalities in Elderly Depressed Patients: An MRI-Based Parcellation of the Prefrontal Cortex. *Am J Psychiatry* 161:99-108.

Barbas H, Blatt GJ (1995) Topographically specific hippocampal projections target functionally distinct prefrontal areas in the rhesus monkey. *Hippocampus* 5:511-533.

Baxendale SA, Thompson PJ, Duncan JS (2005) Epilepsy & depression: the effects of comorbidity on hippocampal volume--a pilot study. *Seizure* 14:435-438.

Beck AT, Steer RA (1984) Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol* 40:1365-1367.

Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O (2004) Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 62:258-261.

Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS (2002a) Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 51:273-279.

Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS (2002c) Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 51:273-279.

Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS (2002b) Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry* 51:273-279.

Broca P (1878) Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *Rev Anthropol* 1:385-498.

Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Bender R, Chen Y, Baram TZ (2001) Long-term, progressive hippocampal cell loss and dysfunction induced by early-life administration of corticotropin-releasing hormone reproduce the effects of early-life stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:8856-8861.

Buckner RL, Head D, Parker J, Fotenos AF, Marcus D, Morris JC, Snyder AZ (2004) A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage* 23:724-738.

Carmichael ST, Price JL (1995) Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *J Comp Neurol* 363:615-641.

Cascino GD, Jack CR, Jr., Parisi JE, Sharbrough FW, Hirschorn KA, Meyer FB, Marsh WR, O'Brien PC (1991a) Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 30:31-36.

Cascino GD, Jack CR, Jr., Parisi JE, Sharbrough FW, Hirschorn KA, Meyer FB, Marsh WR, O'Brien PC (1991b) Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 30:31-36.

Cascino GD, Jack CR, Jr., Parisi JE, Sharbrough FW, Hirschorn KA, Meyer FB, Marsh WR, O'Brien PC (1991c) Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Ann Neurol* 30:31-36.

Cavazos JE, Das I, Sutula TP (1994a) Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J Neurosci* 14:3106-3121.

Cavazos JE, Das I, Sutula TP (1994b) Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *J Neurosci* 14:3106-3121.

Chen Y, Brunson KL, Adelman G, Bender RA, Frotscher M, Baram TZ (2004) Hippocampal corticotropin releasing hormone: pre- and postsynaptic location and release by stress. *Neuroscience* 126:533-540.

Drevets WC (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 48:813-829.

Duvernoy HM (1998) *The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. Berlin: Springer-Verlag.

Francis PT, Cross AJ, Bowen DM (1994) Neurotransmitters and neuropeptides. In: *Alzheimer disease* (Terry RD, Katzman R, Bick K, eds), pp 247-261. New York: Raven.

Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y (2003) Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy Behav* 4 Suppl 4:S26-S30.

Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G, Schrodt R (1997) Patient-validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia* 38:233-236.

Gilliam F, Santos J., Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H (2004) Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia* 45 Suppl 2:28-33.:28-33.

Houser CR (1990) Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 535:195-204.

Jay TM, Thierry AM, Wiklund L, Glowinski J (1992a) Excitatory Amino Acid Pathway from the Hippocampus to the Prefrontal Cortex. Contribution of AMPA Receptors in Hippocampo-prefrontal Cortex Transmission. *Eur J Neurosci* 4:1285-1295.



Jay TM, Thierry AM, Wiklund L, Glowinski J (1992b) Excitatory Amino Acid Pathway from the Hippocampus to the Prefrontal Cortex. Contribution of AMPA Receptors in Hippocampo-prefrontal Cortex Transmission. *Eur J Neurosci* 4:1285-1295.

Jay TM, Witter MP (1991) Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *J Comp Neurol* 313:574-586.

Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP (2004) The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 45:544-550.

Kanner AM, Balabanov A (2002) Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 58:S27-S39.

Lambert MV, Robertson MM (1999) Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 40 Suppl 10:S21-S47.

Laroche S, Davis S, Jay TM (2000) Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus* 10:438-446.

Laroche S, Jay TM, Thierry AM (1990) Long-term potentiation in the prefrontal cortex following stimulation of the hippocampal CA1/subicular region. *Neurosci Lett* 114:184-190.

Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, Brannan SL, Jerabek P (2002) Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *Am J Psychiatry* 159:1830-1840.

MacLean PD (1952) Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 4:407-418.

MacMaster FP, Kusumakar V (2004) Hippocampal volume in early onset depression. *BMC Med* 2:2.:2.

MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT (2003) Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:1387-1392.

Mendez MF, Cummings JL, Benson DF (1986) Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol* 43:766-770.

Nemeroff CB, Owens MJ (2002) Treatment of mood disorders. *Nat Neurosci* 5 Suppl:1068-1070.

Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC (2005) Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry* 57:935-937.

Ongur D, Price JL (2000b) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10:206-219.

Ongur D, Price JL (2000a) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex* 10:206-219.

Parent JM, Elliott RC, Pleasure SJ, Barbaro NM, Lowenstein DH (2006) Aberrant seizure-induced neurogenesis in experimental temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 59:81-91.

Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE (2000) Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 39:121-125.

Robb RA, Hanson DP, Karwoski RA, Larson AG, Workman EL, Stacy MC (1989) Analyze: a comprehensive, operator-interactive software package for multidimensional medical image display and analysis. *Comput Med Imaging Graph* 13:433-454.

Rosen GD, Harry JD (1990) Brain volume estimation from serial section measurements: a comparison of methodologies. *Journal of neuroscience methods* 35:115-124.

Schmitz EB, Moriarty J, Costa DC, Ring HA, Ell PJ, Trimble MR (1997) Psychiatric profiles and patterns of cerebral blood flow in focal epilepsy: interactions between depression, obsessionality, and perfusion related to the laterality of the epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62:458-463.

Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, Rafi-Tari S (2004) Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage* 22:409-418.

Sheline YI (2003a) Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 54:338-352.

Sheline YI (2003b) Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 54:338-352.

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC (2003) Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 160:1516-1518.

Sheline YI, Gado MH, Price JL (1998) Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 9:2023-2028.

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999b) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 19:5034-5043.

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999a) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 19:5034-5043.

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999c) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 19:5034-5043.

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999d) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 19:5034-5043.

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH (1999e) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *J Neurosci* 19:5034-5043.

Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS (2002) Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 22:3251-3261.

Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE (1992) Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry* 32:756-765.

Steer RA, Brown GK, Beck AT, Sanderson WC (2001) Mean Beck Depression Inventory-II scores by severity of major depressive episode. *Psychol Rep* 88:1075-1076.

Sutula T, He XX, Cavazos J, Scott G (1988b) Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science* 239:1147-1150.

Sutula T, He XX, Cavazos J, Scott G (1988a) Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science* 239:1147-1150.

Swanson LW (1981) A direct projection from Ammon's horn to prefrontal cortex in the rat. *Brain Res* 217:150-154.

Talairach J, Tournoux P (1988) Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York.

Taylor WD, Steffens DC, Payne ME, MacFall JR, Marchuk DA, Svenson IK, Krishnan KR (2005a) Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 62:537-544.

Taylor WD, Steffens DC, Payne ME, MacFall JR, Marchuk DA, Svenson IK, Krishnan KR (2005b) Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 62:537-544.

Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, Staib LH, Charney DS, Bremner JD (2004d) Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 56:101-112.

Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, Staib LH, Charney DS, Bremner JD (2004a) Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 56:101-112.

Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, Staib LH, Charney DS, Bremner JD (2004b) Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 56:101-112.

Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, Staib LH, Charney DS, Bremner JD (2004c) Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: effects of treatment. *Biol Psychiatry* 56:101-112.

## TRADUCCION AL ESPAÑOL

El grado de daño hipocampal modula la expresión de síntomas depresivos en epilepsia temporal

Hecimovic H, Santos J, 2Price JL, 1,3,4Sheline YI, 3,4Mintun MA, 4Snyder AZ, 4Christensen JJ, 1Carter J, 1Vahle V, Gilliam FG\*

### Resumen

La depresión es común en ciertos tipos de epilepsia, es un fuerte predictor de incapacidad y podría tener características patológicas únicas. Nosotros utilizamos regiones de interés analizadas por RMN de alta resolución y una medición válida y fiable de síntomas depresivos con los que evaluamos 28 sujetos con epilepsia temporal. Las regiones de interés se basaron en estudios animales y humanos previos sobre disfunción del estado de ánimo y conducta. Basado en el inventario de depresión de Beck (BDI) con un puntaje mayor que 15, 43% del grupo estaba experimentando síntomas significativos de depresión. Ninguno de los sujetos el cuartil con el volumen hipocampal más pequeño tenía un BDI mayor de 15, comparados con el 57% de los sujetos en los tres cuartiles más altos ( $p < 0.008$ ). Ningún otro volumen de estructura cerebral estuvo asociado a síntomas depresivos. Esta observación, en combinación con las descripciones existentes de la fisiopatología interictal hipocampal, sugiere que se necesita un número crítico de neuronas hipocampales hiperexcitables para mantener la depresión en la epilepsia del lóbulo temporal. Estos hallazgos enfatizan la

naturaleza compleja de la neurobiología de la depresión y sugieren mecanismos potenciales específicos en la epilepsia del lóbulo temporal.

## **Introducción**

James Papez propuso originalmente que el hipocampo es un componente central del “circuito emocional” en 1937. Sus descripciones de la red límbica se basaban en la observación de que los cuerpos de Negri están localizados predominantemente en los cuernos de Ammon en la rabia, la cual él consideraba un modelo de trastorno agudo del estado de ánimo. El concepto de que la hiperexcitación hipocampal podría activar el humor estaba sustentado por su énfasis en que la rabia está caracterizada por “síntomas emocionales y convulsivos intensos”. Aunque volúmenes hipocampales más pequeños, en humanos, habían sido asociados con depresión sin otros desordenes neurológicos, la fisiopatología de esta observación no es conocida (Sheline et al., 1999) (Vythilingam et al., 2004) (Taylor et al., 2005) (Neumeister et al., 2005). La hiperexcitabilidad crónica de la red límbica es una explicación plausible para un potencial trastorno único asociado con epilepsia del lóbulo temporal mesial.

La pérdida neuronal y la reorganización sináptica (Sutara et al., 1988) (Cavazos et al., 1994) (Houser, 1990) asociadas con pérdida de volumen y descargas eléctricas excesivas frecuentes son una de las características principales del hipocampo epiléptico que podrían proporcionar una oportunidad para estudiar la asociación de variabilidad estructural con una forma de alteración del estado de ánimo en un trastorno neurológico específico. Las correlaciones de depresión con un volumen hipocampal más grande en epilepsia del lóbulo temporal mesial apoyarían la hipótesis de que



un *input* aumentado del sistema límbico es psicotrópicamente negativo y, por consiguiente, un volumen hipocampal más pequeño iría en la dirección de una disminución de *input* anormal a la red límbica.

Esto nos llevó a evaluar 28 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con análisis cuantitativos de las regiones de interés de estructuras límbicas concretas para determinar si había asociación del volumen de estas áreas con los síntomas depresivos.

## **Materiales y métodos**

### Participantes

En este estudio analizamos un grupo de 28 adultos con epilepsia del lóbulo temporal y ataques recurrentes, todos ellos con terapia farmacológica óptima. Todos los sujetos fueron evaluados en una clínica ambulatoria en el centro integral de la epilepsia de la Universidad de Washington (San Luis, Missouri, EE.UU.), y cada uno de ellos fue sometido a evaluación prequirúrgica que incluía un video/EEG de 24 horas como mínimo y una prueba de neuroimagen con una RMN de alta resolución. Todos los participantes recibieron evaluación neuropsicológica y un estudio de la posible depresión que incluía el BDI. Todos los participantes firmaron un documento de consentimiento informado que fue aprobado por el comité local de estudios humanos.

Las variables demográficas de edad, sexo y parámetros de la epilepsia –que incluían tipo de ataques, localización de regiones epileptógenas,

frecuencia de ataques, edad del primer ataque y duración de la epilepsia fueron consignadas. La clasificación de la epilepsia se basó en las definiciones propuestas por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) (1989). Se estimó el número total de ataques parciales y generalizados mediante calendarios clínicos mensuales y se hicieron promedios para los seis meses previos.

### Valoración de la depresión

Utilizamos el BDI (Beck and Steer, 1984; Steer et al., 2001) para valorar el estado de ánimo, un cuestionario que ha sido ampliamente utilizado para la evaluación de síntomas depresivos en personas con epilepsia (Jones et al., 2006) (William et al., 2003) (Schmitz et al., 1997) (Boylan et al., 2004). El BDI consiste en 21 preguntas y requiere una autoevaluación de 0 a 3 para cada una de ellas, siendo la puntuación total la suma del puntaje de cada una de las preguntas individuales. Las puntuaciones de 11 a 15 son indicativas de depresión leve, de 16 a 23 de moderado y de 24 o más de depresión severa.

Para el análisis de datos formamos dos grupos: un grupo de pacientes con un puntaje de BDI menor a 15, representando pacientes eutímicos o deprimidos levemente, y un segundo grupo con un puntaje mayor a 15, el cual incluyó a los pacientes con síntomas depresivos moderados y severos.

### Adquisición de RM

La imagen de MR fue hecha con un aparato Siemens (Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) de 1,5 teslas tipo Vision, Sonata, and

Symphony. El protocolo de imagen incluía secuencias (MPRAGE) T1 con secuencias de gradiente rápido. [Vision: tiempo de repetición (TR) 11.4 ms, tiempo de eco (TE) 4.4 ms, tiempo de inversión (TI) 300 ms, ángulo de giro (FA) 8°, resolución 1x1x1.5, matrix 256x256x108.] [Sonata: TR 16 ms, TE 3.9 ms, TI 800 ms, FA 8°, resolution 1x1x1.5, matrix 192x256x128] [Symphony: TR 11 ms, TE 4.3 ms, TI 300 ms, FA 8°, resolution 0.5x0.5x1.5, matrix 512x512x108]. Todos los parámetros (calibración, colocación de ventana, etc.) fueron cuidadosamente monitorizados y optimizados para obtener un mejor contraste y brillo. Los detalles de secuencia de las imágenes coronales T1 MPRAGE fueron adquiridas mediante un protocolo clínico de alta resolución. La corrección del movimiento inter e intra-scan de las imágenes fue hecha off-line.

## Adquisición de RM

### Hipocampo

Las fronteras anatómicas fueron definidas usando informes previos (Duvernoy, 1998; Sheline et al., 1999c). En el plano coronal la cola del hipocampo continua como *indisium griseum*, una fina tira de sustancia gris recubriendo la superficie del cuerpo calloso. El corte más posterior para la medición fue definido como el corte donde el hipocampo primero aparecía adyacente al trigono del ventrículo lateral. La materia gris limitada superiormente por la unión de sustancia blanca del fórnix-fimbria, inferiormente por la materia blanca del giro parahipocámpico, medialmente por los espacios subaracnoideos de las cisternas y lateralmente por el ventrículo lateral fue incluida. El *subiculum* fue incluido en la medición, pero ambos *alvea* con la materia blanca alrededor, incluyendo la materia blanca

fin a que bordea con la amígdala, fueron excluidos. Las vistas ortogonales fueron consultadas para todos los cortes. Figura 1A.

## Amígdala

La amígdala fue primeramente observada en un plano coronal. La frontera anterior de esta estructura fue la primera sección en la cual el tallo temporal estaba conectado a la materia blanca de la ínsula. Dorsalmente el borde estaba definido en las secciones anteriores por el *sulcus* entorrinal, entre el cerebro fronto-basal y el lóbulo temporal, y, posteriormente, en la sección sagital, por un plano horizontal al borde del tronco con el cuerno temporal del ventrículo lateral. Ventralmente, visualizado en un corte sagital, la amígdala estaba limitada por el borde ventral anterior del hipocampo. Posteriormente, según se veía también en la sección sagital, la amígdala estaba definida por su límite con el hipocampo. Medialmente, lo que se apreciaba mejor en el corte coronal, la amígdala estaba encerrada por un espacio subaracnoideo. Lateralmente, asimismo en la sección coronal, la amígdala estaba encerrada por la materia blanca circundante.

## Giro subcalloso (BA 25)

El rastreo se comenzaba en el corte donde una comisura anterior era visible en un plano coronal. El área de materia gris del córtex prefrontal en todos los cortes anteriores a la comisura anterior, que se extendía al último corte en el cual la cápsula interna aparecía, también se incluyó.

## Giro subgeniano (BA 24)

Esta estructura se comenzaba a delinear como el primer giro mesial en un plano yendo de la zona superior a la inferior en la corteza prefrontal

en el corte coronal. La materia gris incluida estaba entre el primer corte en el cual la cápsula interna era visible y terminaba con la extensión más anterior del cuerpo calloso. Figura 1B.

#### Corteza pregeniana (BA 32)

La corteza pregeniana fue visualizada en el plano coronal como una continuación del giro subgeniano visible del plano superior al inferior en la corteza medial prefrontal. Los tres primeros cortes consecutivos anteriores a la extensión más anterior del cuerpo calloso fueron incluidos (Bremner et al., 2002a).

#### Giro recto (BA 11)

El giro recto fue delineado en el plano coronal. Se delimitaba mediante el *sulcus* olfatorio (límite lateral), el triángulo olfatorio (límite posterior) y –hacia el lado interno- el córtex inferior a la línea horizontal que conecta el punto más profundo del *sulcus* olfatorio con el punto más cercano a la línea media (Bremner et al., 2002c; Ballmaier et al., 2004). El rastreo se empezaba en el plano donde la parte más anterior del *sulcus* olfatorio era visualizado. Moviéndose hacia la parte posterior, las vistas sagitales y axiales permitían identificar el triángulo olfatorio. El rastreo cesaba en el punto donde el triángulo olfatorio dejaba de ser visible. Figura 1B.

#### Volumen cerebral total

El tejido cerebral de los hemisferios, incluyendo materias gris y blanca, fue considerada como el volumen cerebral total. El cerebro medio superior al puente también se incluyó en el análisis. El volumen fue determinado usando un módulo de autorrastreo del *software* en los planos coronal y transversal.

## Análisis estadístico

El volumen de cada ROI fue analizado como un volumen absoluto y como un ratio, p. ej., un volumen de una ROI como una proporción de todo el volumen cerebral de cada sujeto. El ajuste para el volumen completo fue hecho de base de minimizar potenciales variaciones interindividuales en el tamaño cerebral debidas a características demográficas (p. ej., sexo, edad) y a posibles factores diferentes al TLE.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov confirmó que la distribución de los datos era normal; por lo tanto, el test de la t de Student y el análisis de correlación de Pearson fueron usados para determinar las diferencias de grupo para las variables de cada región de interés. El chi cuadrado fue usado para comparar variables clínicas. Aunque se hicieron pruebas múltiples nosotros elegimos no aplicar un procedimiento formal de corrección, tal como el de Bonferroni. Corregir para muchas comparaciones habría protegido los resultados de un error tipo I, pero habría hecho los resultados altamente susceptibles a un error tipo II (Ballmaier et al., 2004). El nivel de significación fue determinado a  $p < 0.05$  (dos colas). Todos los datos fueron analizados usando el paquete estadístico SPSS (Versión 11.0.1, SPSS Inc., Chicago, IL).

## Resultados

El grupo de pacientes ( $n=15$ ) sin síntomas depresivos –o con mínimos- ( $BDI < 15$ ) tuvieron un promedio total de BDI de  $3.9 \pm 3.8$ . El otro

grupo de pacientes (n= 13) con síntomas moderados o graves y con un BDI $\geq$  15, arrojó un puntaje promedio de  $25.7\pm 12.4$ ,  $p < 0.0001$ , Tabla 1. El volumen hipocampal izquierdo ( $p < 0.007$ ) y volumen hipocampal total ( $p < 0.01$ ) fueron significativamente menores en el grupo de pacientes que tenían menos síntomas depresivos, es decir, en aquellos con un BDI  $< 15$ . No encontramos ninguna diferencia entre los dos grupos en el volumen total del cerebro ni en ninguna otra estructura límbica.

Debido a una relación inversa significativa entre los volúmenes hipocampales izquierdos y la gravedad de la depresión, todos los sujetos, y sin tomar en cuenta la puntuación del BDI, se agruparon en cuartiles basados en los volúmenes del hipocampo izquierdo, Figura 2 y Tabla 2. La figura 3A muestra la asociación de cada cuartil de volumen de hipocampo izquierdo con la puntuación total de BDI para cada sexo. El puntaje medio de BDI de los pacientes en el primer cuartil fue significativamente menor que en el grupo con el volumen hipocámpico izquierdo en los tres cuartiles superiores (n=21), arrojando una media del BDI de  $16.5\pm 15.3$ ,  $p < 0.01$ , Figura 3B. Ningún sujeto en el cuartil con el volumen hipocámpico más pequeño tuvo un BDI mayor a 15, en contraste con la mayoría (57.1%) de los sujetos en los tres cuartiles superiores ( $p < 0.008$ ).

No encontramos ninguna asociación entre los sujetos con foco derecho o izquierdo de epilepsia temporal y la severidad de los síntomas depresivos, Tabla 3. Tampoco encontramos ninguna correlación entre el volumen del hipocampo en la region epiléptica y los volúmenes de la amígdala ipsilateral, subgenuado, subcalloso o giro pregenual.

## **Discusión**

En este estudio hallamos que los sujetos con los hipocampos más pequeños no tenían depresión significativa, mientras que los sujetos con volúmenes hipocámpicos más grandes en pacientes con epilepsia temporal tenían puntajes mayores del Beck Depression Inventory (BDI). No hubo asociación entre la lateralización de la región epiléptica y la severidad de los síntomas depresivos. La regresión logística mostró que la lateralización de los ataques no es un predictor de la gravedad de síntomas depresivos. El volumen medio del hipocampo izquierdo en el cuartil más bajo era similar a la intensidad de la atrofia del hipocampo asociado con >50% de pérdida neuronal en estudios previos (Cascino et al., 1991). Estos hallazgos sugieren que se requiere un número suficiente de neuronas para mantener los síntomas depresivos en la epilepsia del lóbulo temporal. Ningún otro volumen, de otras estructuras dentro de las regiones mesial temporal y prefrontal, se asociaba a la gravedad de los síntomas depresivos.

La naturaleza compleja de la disfunción del estado de ánimo y de la red límbica ha sido reconocida por muchos grupos. Papez (1937) estuvo entre los primeros en proponer un mecanismo de emoción con la formación hipocámpica como una estructura nuclear para el control emocional. Papez estudió pacientes con rabia y asoció la presencia de cuerpos de Negri en los cuernos de Ammon del hipocampo con la expresión clínica de “síntomas emocionales intensos, convulsivos y paralíticos” en esos pacientes. De este modo las descripciones iniciales del papel del hipocampo en el control emocional incluían disfunciones de supuesta hiperexcitación, tales como la existencia de los cuerpos de Negri en los cuernos de Ammon en la rabia, y su asociación con el “gran lóbulo límbico” (Brocca, 1878) en la epilepsia del lóbulo temporal. MacLean (1952) sugirió un concepto de epilepsia del lóbulo temporal como un modelo con implicaciones psiquiátricas para el sistema límbico “contenido en las siguientes estructuras: córtex adyacente a



la estría olfatoria, área piriforme, giro hipocámpico e hipocampo, giro cingulado y subcalloso". Price (Carmichael y Price, 1995; Ongur y Price, 2000b) y otros (Swanson, 1981; Jay y Witter, 1991; Laroche et al., 2000; Barbas y Blatt, 1995) han proporcionado evidencia de la existencia de una ruta directa monosináptica desde el hipocampo y el subículo a estructuras específicas del córtex prefrontal, áreas de Brodmann (BA) 11,12,13,25 y 32 (Ongur y Price, 2000a). Esta ruta directa es excitatoria (Jay et al., 1992a; Francis et al., 1994) y se ha sugerido que los campos terminales de estas proyecciones liberan glutamato como neurotransmisor, con un efecto excitatorio directo en las células piramidales de la corteza prefrontal. Estas neuronas tienen principalmente receptores AMPA y en un menor grado receptores NMDA (Laroche et al., 1990; Jay et al., 1992b).

Se ha recogido en la literatura científica psiquiátrica la descripción de volúmenes hipocámpicos más pequeños en pacientes con una depresión mayor unipolar cuando se les comparaba con controles no deprimidos. Los volúmenes hipocámpicos más pequeños en estos pacientes deprimidos se han asociado a la edad temprana de comienzo de la depresión (MacMaster y Kusumakar, 2004), al número de episodios previos (MacQueen et al., 2003), o mayor duración de depresión sin tratar (Sheline et al., 2003). Los volúmenes hipocámpicos medios en la población psiquiátrica deprimida fueron similares a los volúmenes de nuestros otros pacientes con depresión clínica significativa en estudios recientes (Vythilingam et al., 2004b; Taylor et al., 2005a), pero no a los descritos en algunos estudios anteriores (Sheline et al., 1999d). Si bien se han estudiado mecanismos potenciales de daño hipocámpico en la depresión, incluidos la exposición incrementada a cortisol o al factor de liberación de corticotropina (Starkman et al., 1992; Chen et al., 2004; Vythilingam et al., 2004a), la relación fisiopatológica de volúmenes hipocámpicos y la depresión dista mucho de estar completamente explicada. Pocos investigadores han especulado que el estrés repetido durante

episodios depresivos podría resultar en un daño hipocámpico acumulativo que se reflejaría en la pérdida de volumen (Sheline et al., 1999e), incluyendo efectos neurotóxicos de glucocorticoides, factor de liberación de corticotropina o disminución de factores tróficos tales como el factor neurotrópico derivado de cerebro, BDNF (Brunson et al., 2001; Shirayama et al., 2002; Nemeroff and Owens, 2002).

Los síntomas significativos de depresión están frecuentemente presentes en pacientes con epilepsia temporal posiblemente por el daño a las estructuras hipocámpicas y límbicas (Mendez et al., 1986; Lambert and Robertson, 1999; Johnson et al., 2004). La intensidad del daño hipocámpico, sin embargo, tiene una gran variabilidad individual y ha sido correlacionada con el número de neuronas presentes en el hipocampo (Cascino et al., 1991c). Esta combinación de frecuencia aumentada de depresión y un amplio rango de atrofia hipocámpal en epilepsia temporal ofrece una oportunidad excepcional para estudiar la asociación del volumen de las estructuras límbicas con la severidad de los síntomas depresivos. La esclerosis temporal mesial (MTS) está identificada cuando hay una pérdida neuronal mayor del 50% en el hipocampo (Babb and Brown, 1987; Cascino et al., 1991b). La pérdida celular neuronal en la esclerosis temporal mesial es más prominente en las regiones CA1, CA3 y CA4 del hipocampo, el *subiculum-prosubiculum* y el giro dentado (Sutura et al., 1988a; Cavaqzos et al., 1994b). Este patrón de pérdida neuronal esta frecuentemente asociado a la dispersión de células granuladas en el giro dentado y a la neurogénesis aberrante (Parent et al., 2006). Las medidas del volumen por RMN se correlacionan con los de la patología, esto es, cuanto más atrófico el hipocampo más intensos son los cambios histopatológicos (Cascino et al., 1991a). Este grupo evaluó los volúmenes determinados por RMN del hipocampo en pacientes con epilepsia que fueron sometidos a cirugía de la epilepsia. La valoración patológica mostró que en aquellos donde el

hipocampo, determinado con RMN, medía de más de 1800 mm<sup>3</sup> no tenían o apenas tenían pérdida celular de neuronas y que no tenían esclerosis temporal medial. Sin embargo los pacientes con hipocampos más atróficos y volúmenes hipocámpicos más pequeños, tenían menos del 50% de las neuronas restantes y anatomopatológicamente se confirmaba la esclerosis medial temporal.

En este estudio analizamos la asociación de los volúmenes del hipocampo, amígdala, zonas pregenual y subgenual, giro subcalloso y el giro recto con las puntuaciones totales del BDI en pacientes con esclerosis medial temporal fármacorresistente. La única asociación que encontramos fue con el hipocampo izquierdo. Esta asociación era significativa, pero en una dirección inversa a la que había sido descrita en los pacientes psiquiátricos. Las mayores puntuaciones totales del BDI, que indicaban la existencia de más síntomas depresivos, fueron encontradas en los pacientes con volúmenes hipocámpicos izquierdos relativamente más grandes. El análisis de cada cuartil de volúmenes hipocámpicos izquierdos nos permitió estudiar en más detalle el rango más amplio de alteraciones del volumen hipocámpico izquierdo, incluyendo ciertas características menores del hipocampo en la esclerosis hipocámpica. Encontramos así que los sujetos con volúmenes más pequeños de hipocampo izquierdo y sin síntomas de depresión tenían un volumen medio de aproximadamente 1850 mm<sup>3</sup>. Hipotetizamos que estos sujetos tenían esclerosis medial temporal y una pérdida celular significativa que de alguna manera prevenía que expresaran síntomas depresivos. Por lo tanto, esto podría dotar de una explicación para el paciente H.M. (Scoville y Milner, 1957), el cual no tenía disfunción del estado de ánimo postoperatoriamente. A este paciente se le habían extirpado completamente las estructuras mesiales temporales, incluyendo el hipocampo, giro dentado y *subiculum*, la mayor parte del complejo amigdaloides y la corteza entorrinal (Corkin et al., 1997). El paciente tenía

una disfunción anterógrada severa de la memoria y, sin embargo, a pesar de que le faltaran ambos hipocampos, el paciente fue descrito como “plácidamente alegre, lo que no difería de su estado preoperatorio” y como “cortés y cooperativo”.

Hace algún tiempo se sugirió (Babb et al., 1984c) que los aferentes neuronales tónicos hiperexcitables podrían ser el resultado de daño al hipocampo. Usando electrodos intrahipocámpicos durante la monitorización prolongada a pacientes con epilepsia temporal, este grupo demostró que había una frecuencia incrementada persistente de actividad eléctrica anormal, así como de convulsiones, asociada a una disminución de las densidades celulares. Esto llevó a especular que la reducción parcial de células en el hipocampo iniciaba la reorganización sináptica en neuronas adyacentes hiperexcitables o epileptogénicas. Estos investigadores hipotetizaron que la pérdida neuronal en el hipocampo puede contribuir a la excitación “*feedforward*” de las neuronas (Babb et al., 1984a; Babb et al., 1992). Esta evidencia apoya la conectividad del área mesial temporal con las áreas límbicas asociadas. La hiperexcitabilidad persistente del hipocampo dañado podría resultar en las anormalidades observadas en esta red (Bremner et al., 2002b; Sheline, 2003b; Seminowicz et al., 2004). Estudios previos con espectroscopia por resonancia magnética de protones (HMRS) indicaron ratios NAA/Cr como un marcador de tejidos hiperexcitables. Estos investigadores (Serles et al, 1999; Guye et al., 2002) mostraron que las anormalidades metabólicas estaban ligadas a regiones hiperexcitables, p. ej. a áreas ictales e interictales, y no están limitadas a anormalidades estructurales o lesiones en la epilepsia temporal. Gilliam (2007) recientemente demostró que el grado de las anormalidades hipocámpicas medidas con HMRS se correlacionaba con la gravedad de la depresión pero no con otros parámetros epilépticos, tales como la frecuencia de las convulsiones o la duración de la epilepsia.

Nuestros datos indican que en los pacientes con epilepsia temporal con un daño muy marcado del hipocampo no expresaron síntomas depresivos significativos y, presumiblemente, no fueron capaces de generar excitación “*feedforward*” de las neuronas en la red límbica. Estos hallazgos fueron específicos para el hipocampo izquierdo y no hubo cambios estructurales significativos en las otras regiones de interés que examinamos.

No fuimos capaces de establecer ninguna asociación en sujetos con epilepsia ya de foco izquierdo ya derecho y la gravedad de los síntomas depresivos. Tampoco hubo correlación entre el volumen del hipocampo epileptogénico y los volúmenes ipsilaterales de la amígdala y los giros pregenual, subgenual y subcallosos.

Hay varias limitaciones en este estudio. Aunque se ha demostrado que la puntuación del BDI se correlaciona con la presencia de depresión mayor (Jones et al., 2005) no usamos una entrevista estructurada para establecer un diagnóstico del DSM-IV de depresión. Nuestros hallazgos están limitados a pacientes con epilepsia refractaria a medicamentos y no examinamos específicamente los efectos los fármacos anticonvulsivos en nuestros pacientes. Este estudio necesita ser repetido en una muestra más grande de pacientes. Este es también el primer estudio cuantitativo volumétrico que evaluó volúmenes hipocámpicos muy pequeños y los síntomas de depresión usando el BDI. Un estudio reciente (Baxendale et al., 2005) analizó 87 pacientes eptépticos con esclerosis mesial temporal y encontró que sólo el 15 % tenía niveles moderados o severos de depresión, evaluados por el Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Anteriormente Quiske et al. (2000) examinaron 43 pacientes con esclerosis mesial temporal y sus puntajes medios de BDI eran de menos de 15. Este grupo evaluó cualitativamente las imágenes de RMN y no realizó ningún

análisis volumétrico cuantitativo. Por lo tanto nuestros datos están en sintonía con la literatura previa en pacientes con epilepsia temporal y síntomas depresivos.

En añadidura a la asociación inversa del volumen hipocámpico y los síntomas depresivos descritos en pacientes psiquiátricos, tampoco hallamos ninguna asociación de sexo o edad con la depresión. En la depresión mayor unipolar los síntomas son más frecuentes en mujeres, sugiriendo que la depresión en el lóbulo temporal es debida a un mecanismo específico relacionado con la patología. Basándonos en los datos presentados hipotetizamos que la depresión dentro de la epilepsia temporal es un único síndrome neuropsiquiátrico que resulta de un de una alteración específica en el sistema límbico y es causa potencial de síntomas depresivos. Sin embargo, en pacientes con daño hipocámpico importante causado por la esclerosis mesial temporal, tienen una disfunción significativa en la red y no mostraron evidencia de depresión clínica. Estos resultados corroboran a otros estudios recientes que sugieren como causas de depresión en la epilepsia a la disfunción del cerebro y causas neurobiológicas.

En resumen, estudiamos un grupo de pacientes con epilepsia temporal con un gran espectro de síntomas depresivos y un amplio rango de daño estructural. En nuestra muestra de 28 pacientes con epilepsia temporal el 42.9% demostraron síntomas de depresión significativa. Un cuarto de ellos tenían pérdida de volumen hipocámpico consistente con atrofia severa y esclerosis mesial temporal. Nuestro hallazgo de que los sujetos con hipocampo severamente dañado no tenían evidencia de depresión significativa sugiere que hay un numero crítico de neuronas hiperexcitables hipocámpicas requeridas para mantener la depresión en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

**Figura 1.** Ejemplo de mapas manualmente dibujados, de la región de interés del hipocampo en los planos transverso, coronal y sagital (A), y de las estructuras prefrontales (la delineación del giro recto y giro sugenuado se muestra en la imagen B), en la RMN. Para los límites exactos véase la sección de Materiales y Métodos.

**Figura 2.** Secciones coronales de las imágenes MRI T-1 correspondientes que muestran las estructuras temporales y el volumen hipocámpico izquierdo para cada cuartil: las imágenes de arriba a la izquierda y a la derecha, y abajo a la izquierda y a la derecha muestran el hipocampo en el cuartil más bajo (nótese el signo del “lazo”), segundo, tercero y cuarto cuartil, respectivamente.

**Figura 3.** A) Cada cuartil, con  $n = 7$ , del volumen hipocámpico izquierdo, en  $\text{mm}^3$ , es comparado con la puntuación total del BDI y se ilustra por separado. B) Comparación del cuartil más pequeño ( $n=7$ ) y los tres cuartiles superiores ( $n=21$ ) de volumen hipocámpico izquierdo, en  $\text{mm}^3$ , con la puntuación total del BDI.

**Tabla 1.** Variables demográficas y clínicas para los dos grupos de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal: eutímicos o levemente deprimidos (puntaje de BDI total  $< 15$ ), y deprimidos moderada o severamente (BDI total  $> 15$ ), medio  $\pm$ SD.

Variable	BDI $< 15$	BDI $\geq 15$
N	16	12
Edad (a)	41 $\pm$ 11	37 $\pm$ 10
Genero	40.0/60.0	61.5/38.5

(Hombres/Mujeres

en %)

<b>Edad de inicio de ataques(a)</b>	17±14	16±15
<b>Duración de la epilepsia (a)</b>	24±17	21±15
<b>Frecuencia de los ataques</b>	8.4±15.8	6.8±4.3
<b>Lateralización del ataque (I/D/bitemporal en %)</b>	50.0/50.0/0	33.3/58.3/8.3
<b>Puntuación total de BDI*</b>	3.9±3.8	25.7±12.4

\*p< 0.0001

**Tabla 2.** Relación de los cuartiles de los volúmenes hipocámpicos izquierdos en mm<sup>3</sup> y puntuación total del BDI.

<b>Cuartil</b>	<b>Volúmenes hipocámpicos izquierdos en mm<sup>3</sup> (media ± desviación estándar)</b>	<b>Puntuación del BDI (media ± DS)</b>
<b>1er</b>	1849.7±567.0	6.5±4.2
<b>2do</b>	2713.86±147.7	11.5±10.0
<b>3ro</b>	2980.75±38.1	14.5±16.4
<b>4to</b>	3377.80±308.6	23.4±18.0



**Tabla 3.** Relación de los volmenes hipocámpicos izquierdos y derechos en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, con un BDI < 15 y BDI > 15. Un sujeto tenía focos epileptogénicos bitemporales fue excluido de este análisis.

## BIBLIOGRAFIA

Altshuler LL, Devinsky O, Post RM, Theodore W. (1990) Depression, anxiety, and temporal lobe epilepsy. laterality of focus and symptoms. *Archives of Neurology* 47:284-288.

Ayres A, Hoon PW, Franzoni JB, Matheny KB, Cotanch PH, Takayanagi S. (1994) Influence of mood and adjustment to cancer on compliance with chemotherapy among breast cancer patients. *Journal of psychosomatic research* 38:393-402.

Babb T, Brown W. (1987) Pathological findings in epilepsy. In Engel J J (Ed) *Surgical treatment of the epilepsies*. Raven Press, New York, pp.520-524

Babb TL, Brown WJ, Pretorius J, Davenport C, Lieb JP, Crandall PH. (1984) Temporal lobe volumetric cell densities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 25:729-740.

Babb TL, Lieb JP, Brown WJ, Pretorius J, Crandall PH. (1984) Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in the epileptic human hippocampal formation. *Epilepsia* 25:721-728.

Babb TL, Pretorius JK, Mello LE, Mathern GW, Levesque MF. (1992) Synaptic reorganizations in epileptic human and rat kainate hippocampus may contribute to feedback and feedforward excitation. *Epilepsy research.Supplement* 9:193-202; discussion 203.

Baciu MV, Watson JM, McDermott KB, Wetzel RD, Attarian H, Moran CJ, Ojemann JG. (2003) Functional MRI reveals an interhemispheric dissociation of frontal and temporal language regions in a patient with focal epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 4:776-780.

Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. (2004) The hamilton depression rating scale: Has the gold standard become a lead weight? *The American Journal of Psychiatry* 161:2163-2177.

Baker GA, Brooks J, Buck D, Jacoby A. (2000) The stigma of epilepsy: A european perspective. *Epilepsia* 41:98-104.

Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, Sowell ER, Lavretsky H, Peterson J, Pham D, Kumar A. (2004) Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: An MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *The American Journal of Psychiatry* 161:99-108.

Barbas H, Blatt GJ. (1995) Topographically specific hippocampal projections target functionally distinct prefrontal areas in the rhesus monkey. *Hippocampus* 5:511-533.

Barraclough BM. (1987) The suicide rate of epilepsy. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 76:339-345.

Baxendale SA, Thompson PJ, Duncan JS. (2005) Epilepsy & depression: The effects of comorbidity on hippocampal volume--a pilot study. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 14:435-438.

Beck AT, Steer RA. (1984) Internal consistencies of the original and revised beck depression inventory. *Journal of clinical psychology* 40:1365-1367.

Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. (1996) Comparison of beck depression inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of personality assessment* 67:588-597.

Beghi E. (2009) The concept of the epilepsy syndrome: How useful is it in clinical practice? *Epilepsia* 50 Suppl 5:4-10.

Beghi E, Spagnoli P, Airolidi L, Fiordelli E, Appollonio I, Bogliun G, Zardi A, Paleari F, Gamba P, Frattola L, Da Prada L. (2002) Emotional and affective disturbances in patients with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 3:255-261.

Bell GS, Sander JW. (2001) The epidemiology of epilepsy: The size of the problem. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 10:306-14; quiz 315-6.

Benedetti F, Bernasconi A, Pontiggia A. (2006) Depression and neurological disorders. *Current opinion in psychiatry* 19:14-18.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE commission on classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51:676-685.

Blumer D. (2002) The illness of vincent van gogh. *The American Journal of Psychiatry* 159:519-526.

Blumer D. (1997) Antidepressant and double antidepressant treatment for the affective disorder of epilepsy. *The Journal of clinical psychiatry* 58:3-11.

Blumer D, Montouris G, Hermann B. (1995) Psychiatric morbidity in seizure patients on a neurodiagnostic monitoring unit. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 7:445-456.

Booke G, Weatherley J. (1959) Imipramine. *Lancet* 2:568-9

Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. (1995) The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 8:899-904.

Boylan GB, Rennie JM, Chorley G, Pressler RM, Fox GF, Farrer K, Morton M, Binnie CD. (2004) Second-line anticonvulsant treatment of neonatal seizures: A video-EEG monitoring study. *Neurology* 62:486-488.

Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. (2004) Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 62:258-261.

Boylan LS, Labovitz DL, Flint LA, Devinsky O. (2004) Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy: Reply. *Neurology* 63:942-943.

Brandstadter D, Oertel WH. (2003) Depression in parkinson's disease. *Advances in Neurology* 91:371-381.

Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Nazeer A, Adil J, Khan S, Staib LH, Charney DS. (2002) Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression. *Biological psychiatry* 51:273-279.

Broca P. (1878) Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales. le grant lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères. *Rev Anthropol* 1:385-498

Bromfield EB, Altshuler L, Leiderman DB, Balish M, Ketter TA, Devinsky O, Post RM, Theodore WH. (1992) Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures. *Archives of Neurology* 49:617-623.

Brunson KL, Eghbal-Ahmadi M, Bender R, Chen Y, Baram TZ. (2001) Long-term, progressive hippocampal cell loss and dysfunction induced by early-life administration of corticotropin-releasing hormone reproduce the effects of early-life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98:8856-8861.

Buckner RL, Head D, Parker J, Fotenos AF, Marcus D, Morris JC, Snyder AZ. (2004) A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: Reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *NeuroImage* 23:724-738.

Carmichael ST, Price JL. (1995) Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. *The Journal of comparative neurology* 363:615-641.

Carson AJ, Postma K, Stone J, Warlow C, Sharpe M. (2003) The outcome of depressive disorders in neurology patients: A prospective cohort study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 74:893-896.

Cascino GD, Jack CR, Jr, Parisi JE, Sharbrough FW, Hirschorn KA, Meyer FB, Marsh WR, O'Brien PC. (1991) Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: Pathological correlations. *Annals of Neurology* 30:31-36.

Cavazos JE, Das I, Sutula TP. (1994) Neuronal loss induced in limbic pathways by kindling: Evidence for induction of hippocampal sclerosis by repeated brief seizures. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 14:3106-3121.

Chen Y, Brunson KL, Adelman G, Bender RA, Frotscher M, Baram TZ. (2004) Hippocampal corticotropin releasing hormone: Pre- and postsynaptic location and release by stress. *Neuroscience* 126:533-540.

Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. (2007) Epilepsy and risk of suicide: A population-based case-control study. *Lancet neurology* 6:693-698.

Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, Walczak T. (2006) Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy research* 68 Suppl 1:S39-48.

Collings JA. (1990) Psychosocial well-being and epilepsy: An empirical study. *Epilepsia* 31:418-426.

Cramer JA, Blum D, Fanning K, Reed M, Epilepsy Impact Project Group. (2004) The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 5:337-342.

Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K, Epilepsy Impact Project Group. (2003) The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 4:515-521.

Cuthill FM, Espie CA. (2005) Sensitivity and specificity of procedures for the differential diagnosis of epileptic and non-epileptic seizures: A systematic review. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 14:293-303.

Daras M, Papakostas G, Tuchman AI. (1994) Epilepsy and the ancient world: From the magic beliefs of the babylonians to the hippocratic scientific thinking. *Journal of the history of the neurosciences* 3:233-236.

de Boer HM, Mula M, Sander JW. (2008) The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 12:540-546.

Dodrill CB, Batzel LW. (1986) Interictal behavioral features of patients with epilepsy. *Epilepsia* 27 Suppl 2:S64-76.

Drevets WC. (2000) Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological psychiatry* 48:813-829.

Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. (1997) Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 386:824-827.

Dunn G, Sham P, Hand D. (1993) Statistics and the nature of depression. *Psychological medicine* 23:871-889.

Duvernoy H. (1998) *The human hippocampus: Functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. Springer-Verlag, Berlin.

Eastwood MR, Rifat SL, Nobbs H, Ruderman J. (1989) Mood disorder following cerebrovascular accident. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 154:195-200.

Ebrahim S, Barer D, Nouri F. (1987) Affective illness after stroke. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 151:52-56.

Edeh J, Toone B. (1987) Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy: Results of a survey in general practice. *British Journal of Psychiatry* 151:95-101.

Edinger JD, Carwile S, Miller P, Hope V, Mayti C. (1994) Psychological status, syndromatic measures, and compliance with nasal CPAP therapy for sleep apnea. *Perceptual and motor skills* 78:1116-1118.

Engel J, Jr, Caldecott-Hazard S, Bandler R. (1986) Neurobiology of behavior: Anatomic and physiological implications related to epilepsy. *Epilepsia* 27 Suppl 2:S3-13.

Engel J, Jr, International League Against Epilepsy (ILAE). (2001) A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 42:796-803.



Enns MW, Cox BJ, Borger SC. (2001) Correlates of analogue and clinical depression: A further test of the phenomenological continuity hypothesis. *Journal of affective disorders* 66:175-183.

Ettinger A, Reed M, Cramer J, Epilepsy Impact Project Group. (2004) Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology* 63:1008-1014.

Ettinger AB, Weisbrot DM, Nolan EE, Gadow KD, Vitale SA, Andriola MR, Lenn NJ, Novak GP, Hermann BP. (1998) Symptoms of depression and anxiety in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia* 39:595-599.

Fiordelli E, Beghi E, Bogliun G, Crespi V. (1993) Epilepsy and psychiatric disturbance. A cross-sectional study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 163:446-450.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J, Jr. (2005) Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the international league against epilepsy (ILAE) and the international bureau for epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46:470-472.

Foong J, Flugel D. (2007) Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations. *Epilepsy research* 75:84-96.

Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpaa M. (2005) The epidemiology of epilepsy in europe - a systematic review. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 12:245-253.

Forsgren L, Nystrom L. (1990) An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy research* 6:66-81.

Francis P, Cross A, Bowen D. (1994) Neurotransmitters and neuropeptides. In Terry R, Katzman R, Bick K (Eds) *Alzheimer disease*. Raven, New York, pp.247-261

Frazier PA, Davis-Ali SH, Dahl KE. (1994) Correlates of noncompliance among renal transplant recipients. *Clinical transplantation* 8:550-557.

Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. (2009) Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 18:429-433.

Gilliam F. (2002) Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 58:S9-20.

Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y. (2003) Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 4 Suppl 4:S26-30.

Gilliam F, Kuzniecky R, Faught E, Black L, Carpenter G, Schrodt R. (1997) Patient-validated content of epilepsy-specific quality-of-life measurement. *Epilepsia* 38:233-236.

Gilliam F, Kuzniecky R, Meador K, Martin R, Sawrie S, Viikinsalo M, Morawetz R, Faught E. (1999) Patient-oriented outcome assessment after temporal lobectomy for refractory epilepsy. *Neurology* 53:687-694.

Gilliam FG. (2005) Diagnosis and treatment of mood disorders in persons with epilepsy. *Current opinion in neurology* 18:129-133.

Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. (2006) Rapid detection of major depression in epilepsy: A multicentre study. *Lancet neurology* 5:399-405.

Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G, Vahle V, Carter J, Attarian H. (2004) Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: A randomized trial. *Neurology* 62:23-27.

Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. (2004) Depression in epilepsy: Ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia* 45 Suppl 2:28-33.

Gilliam FG, Santos JM. (2006) Adverse psychiatric effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy research* 68:67-69.

Gilliam F, Kanner AM. (2002) Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior* 3:S2-S9.

Goodridge DM, Shorvon SD. (1983) Epileptic seizures in a population of 6000. I: Demography, diagnosis and classification, and role of the hospital services. *British medical journal (Clinical research ed.)* 287:641-644.

Goodridge DM, Shorvon SD. (1983) Epileptic seizures in a population of 6000. II: Treatment and prognosis. *British medical journal (Clinical research ed.)* 287:645-647.

Griffith HR, Martin RC, Bambara JK, Marson DC, Faught E. (2006) Older adults with epilepsy demonstrate cognitive impairments compared with patients with amnesic mild cognitive impairment. *Epilepsy & behavior : E&B* 8:161-168.

Harden CL, Goldstein MA. (2002) Mood disorders in patients with epilepsy: Epidemiology and management. *CNS drugs* 16:291-302.

Hauser WA, Kurland LT. (1975) The epidemiology of epilepsy in rochester, minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 16:1-66.

Heaney DC, MacDonald BK, Everitt A, Stevenson S, Leonardi GS, Wilkinson P, Sander JW. (2002) Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: Prospective community based study in south east england. *BMJ (Clinical research ed.)* 325:1013-1016.

Helgeson DC, Mittan R, Tan SY, Chayasirisobhon S. (1990) Sepulveda epilepsy education: The efficacy of a psychoeducational treatment program in treating medical and psychosocial aspects of epilepsy. *Epilepsia* 31:75-82.

Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. (2000) Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: Identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 41 Suppl 2:S31-41.

Hermann BP, Seidenberg M, Haltiner A, Wyler AR. (1991) Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biological psychiatry* 30:1205-1218.

Hermann BP, Trenerry MR, Colligan RC. (1996) Learned helplessness, attributional style, and depression in epilepsy. bozeman epilepsy surgery consortium. *Epilepsia* 37:680-686.

Hermann BP, Whitman S. (1991) Neurobiological, psychosocial, and pharmacological factors underlying interictal psychopathology in epilepsy. *Advances in Neurology* 55:439-452.

Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. (2000) Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Annals of Neurology* 47:246-249.

Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, Ludvigsson P, Kjartansson O. (2006) Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Annals of Neurology* 59:35-41.

Hesdorffer DC, Kanner AM. (2009) The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: Fire or false alarm? *Epilepsia* 50:978-986.

Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Hauser WA, Olafsson E, Kjartansson O. (2007) Co-occurrence of major depression or suicide attempt with migraine with aura and risk for unprovoked seizure. *Epilepsy research* 75:220-223.

Houser CR. (1990) Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain research* 535:195-204.

Huff W, Steckel R, Sitzer M. (2003) Poststroke depression: Risk factors and effects on the course of the stroke. *Der Nervenarzt* 74:104-114.

Jackson MJ, Turkington D. (2005) Depression and anxiety in epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76 Suppl 1:i45-47.

Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. (1996) The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: Findings from a U.K. community study. *Epilepsia* 37:148-161.

Jacoby A, Snape D, Baker GA. (2005) Epilepsy and social identity: The stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet neurology* 4:171-178.

Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. (2001) Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: Presentation at diagnosis in CAROLE study. coordination active du reseau observatoire longitudinal de l' epilepsie. *Epilepsia* 42:464-475.

Jay TM, Thierry AM, Wiklund L, Glowinski J. (1992) Excitatory amino acid pathway from the hippocampus to the prefrontal cortex. contribution of AMPA receptors in hippocampo-prefrontal cortex transmission. *The European journal of neuroscience* 4:1285-1295.

Jay TM, Witter MP. (1991) Distribution of hippocampal CA1 and subicular efferents in the prefrontal cortex of the rat studied by means of anterograde transport of phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *The Journal of comparative neurology* 313:574-586.

Joffe RT, Lippert GP, Gray TA, Sawa G, Horvath Z. (1987) Mood disorder and multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 44:376-378.

Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. (2004) The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 45:544-550.

Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. (2003) Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B* 4 Suppl 3:S31-8.

Jones JE, Hermann BP, Woodard JL, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. (2005) Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. *Epilepsia* 46:731-735.

Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. (1998) A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Archives of General Psychiatry* 55:694-700.

Kale R. (1997) Bringing epilepsy out of the shadows. *BMJ (Clinical research ed.)* 315:2-3.

Kanner AM. (2005) Depression in epilepsy: A neurobiologic perspective. *Epilepsy currents / American Epilepsy Society* 5:21-27.

Kanner AM. (2005) Should neurologists be trained to recognize and treat comorbid depression of neurologic disorders? yes. *Epilepsy & behavior : E&B* 6:303-311.

Kanner AM, Balabanov A. (2002) Depression and epilepsy: How closely related are they? *Neurology* 58:S27-39.

Kanner AM, Barry JJ. (2001) Is the psychopathology of epilepsy different from that of nonepileptic patients? *Epilepsy & behavior : E&B* 2:170-186.

- Kanner AM, Kozak AM, Frey M. (2000) The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? *Epilepsy & behavior : E&B* 1:100-105.
- Kanner AM, Nieto JC. (1999) Depressive disorders in epilepsy. *Neurology* 53:S26-32.
- Kanner AM, Palac S. (2002) Neuropsychiatric complications of epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports* 2:365-372.
- Katz MM, Bowden CL, Frazer A. (2010) Rethinking depression and the actions of antidepressants: Uncovering the links between the neural and behavioral elements. *Journal of affective disorders* 120:16-23.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen HU, Kendler KS. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the united states. results from the national comorbidity survey. *Archives of General Psychiatry* 51:8-19.
- Kwan P, Brodie MJ. (2000) Epilepsy after the first drug fails: Substitution or add-on? *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 9:464-468.
- LaFrance WC, Jr, Kanner AM, Hermann B. (2008) Psychiatric comorbidities in epilepsy. *International review of neurobiology* 83:347-383.
- Lambert MV, Robertson MM. (1999) Depression in epilepsy: Etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 40 Suppl 10:S21-47.
- Laroche S, Davis S, Jay TM. (2000) Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: Dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus* 10:438-446.
- Laroche S, Jay TM, Thierry AM. (1990) Long-term potentiation in the prefrontal cortex following stimulation of the hippocampal CA1/subicular region. *Neuroscience letters* 114:184-190.

Leppik IE. (1990) How to get patients with epilepsy to take their medication. the problem of noncompliance. *Postgraduate medicine* 88:253-256.

Liotti M, Mayberg HS, McGinnis S, Brannan SL, Jerabek P. (2002) Unmasking disease-specific cerebral blood flow abnormalities: Mood challenge in patients with remitted unipolar depression. *The American Journal of Psychiatry* 159:1830-1840.

Loddenkemper T, Kellinghaus C, Wyllie E, Najm IM, Gupta A, Rosenow F, Luders HO. (2005) A proposal for a five-dimensional patient-oriented epilepsy classification. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape* 7:308-316.

Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. (2002) Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the cardiovascular health study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 288:1475-1483.

MacClean PD. (1952) Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 4:407-418.

MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. (2000) The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain : a journal of neurology* 123 ( Pt 4):665-676.

MacMaster FP, Kusumakar V. (2004) Hippocampal volume in early onset depression. *BMC medicine* 2:2.

MacQueen GM, Campbell S, McEwen BS, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT. (2003) Course of illness, hippocampal function, and hippocampal



volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100:1387-1392.

McDonough EM, Boyd JH, Varvares MA, Maves MD. (1996) Relationship between psychological status and compliance in a sample of patients treated for cancer of the head and neck. *Head & neck* 18:269-276.

Meldolesi GN, Di Gennaro G, Quarato PP, Esposito V, Grammaldo LG, Morosini P, Cascavilla I, Picardi A. (2007) Changes in depression, anxiety, anger, and personality after resective surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A 2-year follow-up study. *Epilepsy research* 77:22-30.

Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. (1986) Depression in epilepsy. significance and phenomenology. *Archives of Neurology* 43:766-770.

Mendez MF, Doss RC. (1992) Ictal and psychiatric aspects of suicide in epileptic patients. *International journal of psychiatry in medicine* 22:231-237.

Mendez MF, Doss RC, Taylor JL. (1993) Interictal violence in epilepsy. relationship to behavior and seizure variables. *The Journal of nervous and mental disease* 181:566-569.

Mendez MF, Lanska DJ, Manon-Espaillet R, Burnstine TH. (1989) Causative factors for suicide attempts by overdose in epileptics. *Archives of Neurology* 46:1065-1068.

Mendez MF, Cummings JL, Benson F. (1986) Depression in epilepsy: Significance and phenomenology. *Archives of Neurology* 43:766-770.

Mohr DC, Goodkin DE, Likosky W, Gatto N, Baumann KA, Rudick RA. (1997) Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Archives of Neurology* 54:531-533.

Nemeroff CB, Owens MJ. (2002) Treatment of mood disorders. *Nature neuroscience* 5 Suppl:1068-1070.

Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, Bain EE, Charney DS, Drevets WC. (2005) Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological psychiatry* 57:935-937.

Nilsson L, Tomson T, Farahmand BY, Diwan V, Persson PG. (1997) Cause-specific mortality in epilepsy: A cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia* 38:1062-1068.

O'Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, Sander JW, Duncan JS. (1999) Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: A community-based study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners* 49:211-214.

Ojemann LM, Baugh-Bookman C, Dudley DL. (1987) Effect of psychotropic medications on seizure control in patients with epilepsy. *Neurology* 37:1525-1527.

Ongur D, Price JL. (2000) The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)* 10:206-219.

Pal DK, Carpio A, Sander JW. (2000) Neurocysticercosis and epilepsy in developing countries. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 68:137-143.

Paradiso S, Hermann BP, Blumer D, Davies K, Robinson RG. (2001) Impact of depressed mood on neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 70:180-185.

Parent JM, Elliott RC, Pleasure SJ, Barbaro NM, Lowenstein DH. (2006) Aberrant seizure-induced neurogenesis in experimental temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology* 59:81-91.

Perrine K, Hermann BP, Meador KJ, Vickrey BG, Cramer JA, Hays RD, Devinsky O. (1995) The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Archives of Neurology* 52:997-1003.

Pisani F, Spina E, Oteri G. (1999) Antidepressant drugs and seizure susceptibility: From in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 40 Suppl 10:S48-56.

Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. (2000) Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy research* 39:121-125.

Rafnsson V, Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. (2001) Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures. A population-based incidence cohort study. *Neuroepidemiology* 20:232-236.

Robb RA, Hanson DP, Karwoski RA, Larson AG, Workman EL, Stacy MC. (1989) Analyze: A comprehensive, operator-interactive software package for multidimensional medical image display and analysis. *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society* 13:433-454.

Robertson MM. (1997) Suicide, parasuicide, and epilepsy. In Engel J, Pedley T (Eds) *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia, PA

Robertson MM, Trimble MR. (1985) The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *Journal of affective disorders* 9:127-136.

Robertson MM, Trimble MR. (1983) Depressive illness in patients with epilepsy: A review. *Epilepsia* 24 Suppl 2:S109-16.

Robertson MM, Trimble MR, Townsend HR. (1987) Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia* 28:364-372.

Robinson RG, Price TR. (1982) Post-stroke depressive disorders: A follow-up study of 103 patients. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 13:635-641.

Rosen GD, Harry JD. (1990) Brain volume estimation from serial section measurements: A comparison of methodologies. *Journal of neuroscience methods* 35:115-124.

Sadovnick AD, Remick RA, Allen J, Swartz E, Yee IM, Eisen K, Farquhar R, Hashimoto SA, Hooge J, Kastrukoff LF, Morrison W, Nelson J, Oger J, Paty DW. (1996) Depression and multiple sclerosis. *Neurology* 46:628-632.

Sander JW. (2003) The epidemiology of epilepsy revisited. *Current opinion in neurology* 16:165-170.

Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. (1990) National general practice study of epilepsy: Newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 336:1267-1271.

Sander JW, Shorvon SD. (1996) Epidemiology of the epilepsies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 61:433-443.

Schmitz B, Trimble M. (1992) Epileptic equivalents in psychiatry: Some 19th century views. *Acta neurologica Scandinavica. Supplementum* 140:122-126.

Schmitz EB, Moriarty J, Costa DC, Ring HA, Ell PJ, Trimble MR. (1997) Psychiatric profiles and patterns of cerebral blood flow in focal epilepsy: Interactions between depression, obsessionality, and perfusion related to the laterality of the epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 62:458-463.

Schmitz EB, Robertson MM, Trimble MR. (1999) Depression and schizophrenia in epilepsy: Social and biological risk factors. *Epilepsy research* 35:59-68.

Schrag A, Jahanshahi M, Quinn NP. (2001) What contributes to depression in parkinson's disease? *Psychological medicine* 31:65-73.

Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, Rafi-Tari S. (2004) Limbic-frontal circuitry in major depression: A path modeling metanalysis. *NeuroImage* 22:409-418.

Settle EC, Jr. (1998) Antidepressant drugs: Disturbing and potentially dangerous adverse effects. *The Journal of clinical psychiatry* 59 Suppl 16:25-30; discussion 40-2.

Sheline YI. (2003) Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biological psychiatry* 54:338-352.

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. (2003) Untreated depression and hippocampal volume loss. *The American Journal of Psychiatry* 160:1516-1518.

Sheline YI, Gado MH, Price JL. (1998) Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport* 9:2023-2028.

Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, Gado MH. (1999) Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19:5034-5043.

Shirayama Y, Chen AC, Nakagawa S, Russell DS, Duman RS. (2002) Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 22:3251-3261.

Shorvon SD. (1996) The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia* 37 Suppl 2:S1-S3.

Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH, Yu VL. (1996) Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: Prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care* 8:261-269.

Souetre E, Martin P, Lozet H, Monteban H. (1996) Quality of life in depressed patients: Comparison of fluoxetine and major tricyclic antidepressants. *International clinical psychopharmacology* 11:45-52.

Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. (1992) Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with cushing's syndrome. *Biological psychiatry* 32:756-765.

Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. (1992) A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 55:377-382.

Steer RA, Ball R, Ranieri WF, Beck AT. (1999) Dimensions of the beck depression inventory-II in clinically depressed outpatients. *Journal of clinical psychology* 55:117-128.

Steer RA, Brown GK, Beck AT, Sanderson WC. (2001) Mean beck depression inventory-II scores by severity of major depressive episode. *Psychological reports* 88:1075-1076.

Stevens JR. (1988) Psychiatric aspects of epilepsy. *The Journal of clinical psychiatry* 49 Suppl:49-57.

Sutula T, He XX, Cavazos J, Scott G. (1988) Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science (New York, N.Y.)* 239:1147-1150.

Swanson LW. (1981) A direct projection from ammon's horn to prefrontal cortex in the rat. *Brain research* 217:150-154.

Talairach J, Tournoux P. (1988) *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.* , New York.

Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. (1996) The occurrence of depression in parkinson's disease. A community-based study. *Archives of Neurology* 53:175-179.

Taylor DC. (1972) Mental state and temporal lobe epilepsy. A correlative account of 100 patients treated surgically. *Epilepsia* 13:727-765.

Taylor WD, Steffens DC, Payne ME, MacFall JR, Marchuk DA, Svenson IK, Krishnan KR. (2005) Influence of serotonin transporter promoter region polymorphisms on hippocampal volumes in late-life depression. *Archives of General Psychiatry* 62:537-544.

Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. (2007) Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia* 48:2336-2344.

Thapar A, Roland M, Harold G. (2005) Do depression symptoms predict seizure frequency--or vice versa? *Journal of psychosomatic research* 59:269-274.

Victoroff JI, Benson F, Grafton ST, Engel J,Jr, Mazziotta JC. (1994) Depression in complex partial seizures. electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Archives of Neurology* 51:155-163.

Vythilingam M, Vermetten E, Anderson GM, Luckenbaugh D, Anderson ER, Snow J, Staib LH, Charney DS, Bremner JD. (2004) Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: Effects of treatment. *Biological psychiatry* 56:101-112.

Whalley D, McKenna SP. (1995) Measuring quality of life in patients with depression or anxiety. *Pharmacoeconomics* 8:305-315.

Whisman MA, Perez JE, Ramel W. (2000) Factor structure of the beck depression inventory-second edition (BDI-II) in a student sample. *Journal of clinical psychology* 56:545-551.

Wiegartz P, Seidenberg M, Woodard A, Gidal B, Hermann B. (1999) Co-morbid psychiatric disorder in chronic epilepsy: Recognition and etiology of depression. *Neurology* 53:S3-8.

Wolf P. (1991) The phenotype: Seizures and epilepsy syndromes. *Epilepsy research.Supplement* 4:19-29.