

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA TRANSTORNOS
PSIQUIÁTRICOS NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

Autor: José Augusto Bragatti

Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 2009

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PARA TRANSTORNOS
PSIQUIÁTRICOS NA EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL**

Autor: José Augusto Bragatti

Orientador: Marino Muxfeldt Bianchin

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 2009

-

B813p Bragatti, José Augusto

Prevalência e fatores de risco para transtornos psiquiátricos na epilepsia do lobo temporal / José Augusto Bragatti ; orient. Marino Muxfeldt Bianchin. – 2009.

128 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2009.

1. Epilepsia do lobo temporal 2. Prevalência 3. Fatores de risco 4. Transtornos mentais I. Bianchin, Marino Muxfeldt II. Título.

NLM: WL 385

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Aos meus pais, José e Nilda,
exemplos de humanismo,
dignidade e retidão;

À minha esposa Lena,
companheira e incentivadora
de todas as horas.

AGRADECIMENTOS:

Ao meu orientador e amigo, Marino Muxfeldt Bianchin, professor e pesquisador, dono de uma inspiração inigualável;

À Prof. Dra. Márcia Lorena Fagundes Chaves, Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por tornar possíveis meus primeiros passos pelo mundo acadêmico;

Ao meu mestre, Prof. Frederico Arthur Dahne Kliemann, que me inoculou o germe da dúvida perene, base para todo e qualquer raciocínio;

Aos professores Newra Tellechea Rotta, Sérgio Roberto Haussen, Clovis Roberto Francesconi e Luís Néelson Teixeira Fernandes, que me acolheram no meio neurológico e me ensinaram a arte e a ciência da profissão;

Aos colegas e amigos do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Dr. Carlos Roberto Rieder e Dra. Carolina Machado Torres;

Às colegas do Serviço de Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Prof. Dra. Maria Paz Loyaza Hidalgo, Prof. Dra. Gisele Gus Manfro e Dra. Carolina Blaya;

Às colegas do Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Prof. Dra. Sandra Leistner-Segal, Prof. Dra. Laura Bannach Jardim, Prof. Dra. Ida Vanessa Doderlein Schwartz, Prof. Dra. Maria Luiza Saraiva Pereira e Farmacêutica Laila Cigana Schenkel;

Às acadêmicas bolsistas, Juliana Bohn Assmann, Vivian Fontana e Clarice Pereira Rigotti;

Às técnicas operadoras da Unidade de Eletroencefalografia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Ana Luiza, Ana Paula e Angélica;

Ao CNPq e à FAPERGS, pelo apoio financeiro;

Ao meu sogro, José Conrado de Souza (*in memoriam*), pelo entusiasmo e incentivo;

"Os homens deveriam saber que é do cérebro, e de nenhum outro lugar, que vêm as alegrias, as delícias, o riso e as diversões."

Hipócrates

LISTA DE ABREVIATURAS:

AMP: Adenosina Monofosfato
BDI: do Inglês *Beck Depression Inventory*
BDNF: do Inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor*
CaMKII: do Inglês *Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II*
CES-D: do Inglês *Center for Epidemiological Studies – Depression Scale*
CID: do Inglês *Composite International Diagnostic Interview*
CREB: do Inglês cAMP Response Element Binding
DAEs: Drogas antiepilépticas
DSM-IV: do Inglês *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª Edição
EEG: Eletroencefalograma
ELT: Epilepsia do Lobo Temporal
ETM: Epilepsia Temporal Mesial
GABA: do Inglês *Gamma Amino Butyric Acid*
GEPR: do Inglês *Genetically Epilepsy-Prone Rat*
LT: Lobo Temporal
MAPK: do Inglês Mitogen-Activated Protein Kinase
MINI: do Inglês *Mini International Neuropsychiatric Interview*
NAA: N-Acetil Aspartato
NGF: do Inglês *Nerve Growth Factor*
PET: Tomografia por Emissão de Pósitrons
PI3K: do Inglês Phosphoinositide-3 Kinase
PLC- γ : do Inglês *Phospholipase C gamma*
QOLIE: do Inglês *Quality Of Life Interview for Epilepsy*
RMN: Ressonância Magnética Nuclear
RNA: do Inglês *Ribo Nucleic Acid*
SCID: do Inglês *Structured Clinical Interview for DSM-IV*
SNC: Sistema Nervoso Central
SNP: do Inglês *Single Nucleotide Polymorphism*
SPECT: do Inglês *Single Photon Emission Computed Tomography*
TAG: Transtorno de Ansiedade Generalizada
TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
TNF: Teste do Nado Forçado
TRK: do Inglês *Tropomyosin-Related Kinase*

ÍNDICE

| | Página | |
|-------|---|-----|
| 1 | Resumo | 1 |
| | Abstract | 4 |
| 2 | Palavras Chave | 7 |
| 3 | Introdução | 8 |
| 4 | Revisão da Literatura | 13 |
| 4.1 | Considerações Sobre Epilepsia | 13 |
| 4.2 | Epilepsia do Lobo Temporal | 15 |
| 4.3 | Comorbidades em Epilepsia | 16 |
| 4.4 | Comorbidades Psiquiátricas em Epilepsia | 17 |
| 4.4.1 | Histórico | 17 |
| 4.4.2 | Epidemiologia | 18 |
| 4.4.3 | Métodos de avaliação psiquiátrica | 19 |
| 4.4.4 | Fatores de risco | 20 |
| 4.4.5 | Transtornos psiquiátricos específicos | 22 |
| 4.4.6 | Relação bidirecional | 26 |
| 4.4.7 | Mecanismos fisiopatogênicos comuns | 27 |
| 4.5 | BDNF | 31 |
| 4.5.1 | Descrição | 31 |
| 4.5.2 | BDNF e epilepsia | 32 |
| 4.5.3 | BDNF e transtornos psiquiátricos | 33 |
| 4.6 | Polimorfismo Val66Met do Gene do BDNF | 34 |
| 5 | Objetivos | 36 |
| 6 | Referências | 38 |
| 7 | Artigo 1 (Versão em Inglês) | 60 |
| 8 | Artigo 2 (Versão em Inglês) | 86 |
| 9 | Artigo 3 (Versão em Inglês) | 109 |
| 10 | Considerações Finais | 121 |

1. RESUMO

A associação entre transtornos psiquiátricos e epilepsia é frequente, embora dados epidemiológicos a respeito desta associação ainda não estejam bem esclarecidos, devido a problemas metodológicos, indefinição de termos e diferenças nas populações estudadas. Fatores de risco neurobiológicos, psicossociais e farmacológicos têm sido apontados para esta associação, porém, o tema permanece controverso.

Em países subdesenvolvidos, incluindo o Brasil, onde é sabido que a prevalência da epilepsia é maior em relação aos países industrializados, não existem dados epidemiológicos consistentes. É importante conhecermos a prevalência e os fatores de risco das comorbidades psiquiátricas em pacientes epiléticos, devido ao impacto direto na qualidade de vida destes pacientes.

Estudos fisiopatológicos sobre ambas as doenças levaram à hipótese de um compartilhamento de mecanismos comuns, representados por alterações funcionais e estruturais afetando um mesmo circuito: o Sistema Límbico. Assim, diversas alterações de neuroimagem, genéticas e moleculares, comuns a ambas as condições, têm sido descritas e necessitam ser bem conhecidas.

Um dos elementos moleculares mais importantes para a estrutura e função do Sistema Límbico, é o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, do inglês *Brain-Derived Neurotrophic Factor*), proteína envolvida com o crescimento e a proteção neuronais. Um polimorfismo funcional do gene do BDNF, o Val66Met, uma troca de um aminoácido Valina por uma Metionina no códon 66 do gene, tem sido largamente

estudado. Evidências clínicas e experimentais têm associado este polimorfismo a diversos transtornos neuropsiquiátricos, porém a relação direta entre as variantes genéticas do BDNF e a Epilepsia é menos clara. No entanto, é plausível supor que esta neurotrofina esteja envolvida no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos na epilepsia do lobo temporal.

Esta dissertação avaliou a prevalência e os fatores de risco para transtornos psiquiátricos na Epilepsia do Lobo Temporal, e estudou um aspecto molecular possivelmente envolvido nesta associação. Primeiro, estudamos a prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal, utilizando uma entrevista padronizada e estruturada, com critérios diagnósticos em conformidade com o DSM-IV. Encontramos comorbidades psiquiátricas em 54% dos nossos pacientes. Este resultado encontra-se na margem superior do espectro de resultados obtidos em estudos semelhantes, o que nos tentou a supor que a prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal, em nosso meio, pode ser ainda maior que nos países desenvolvidos.

A segunda parte do trabalho é um estudo sobre fatores de risco para transtornos de humor numa coorte de pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal. Nós encontramos duas variáveis com efeitos independentes para transtornos de humor em nossos pacientes: história familiar psiquiátrica positiva e presença de alterações eletroencefalográficas irritativas envolvendo o hemisfério esquerdo. Num modelo de regressão logística, desenvolvemos uma fórmula capaz de prever um diagnóstico de transtorno de humor em nossos pacientes, em 71% dos casos.

Por fim, estudamos o impacto do polimorfismo Val66Met do gene do *BDNF* na Epilepsia do Lobo Temporal, e os resultados foram publicados no terceiro artigo. Apesar de não terem sido encontradas diferenças nas frequências deste polimorfismo entre os grupos de pacientes com Epilepsia do Lobo Temporal e o grupo controle de indivíduos normais, a hipótese de seu envolvimento na fisiopatogenia da Epilepsia permanece plausível, e necessita de mais estudos.

Concluindo, a presente dissertação produziu alguns resultados importantes a respeito da Epilepsia do Lobo Temporal em nosso meio. A prevalência de transtornos psiquiátrico em nossos pacientes é elevada. Os transtornos de humor, a comorbidade psiquiátrica mais frequente, estão associados a dois fatores de risco isolados, específicos e independentes. Por fim, chegamos à conclusão que o polimorfismo Val66Met do gene do *BDNF* provavelmente não tem um impacto direto sobre a epilepsia do lobo temporal, porém, estudos mais detalhados, com populações selecionadas, podem contribuir para o conhecimento dos efeitos desta variante genética sobre os transtornos psiquiátricos.

ABSTRACT

Psychiatric disorders associated to Epilepsy are frequent, although epidemiologic data concerning this comorbidity are not yet clear, probably due to methodologic problems, indefiniton of terms and different populations studied. Neurobiologic, psychosocial and pharmacological risk factors have been implicated in this association, but the issue remains controverse.

In developing countries like Brazil, where the prevalence of epilepsy is greater than in industrialized countries, there are few studies regarding these maters. However, it is important to know about prevalence of psychiatric comorbidities in epileptic patients, because of the direct impact of these conditions over quality of life in these patients.

Pathophysiological studies about Epilepsy and psychiatric disorders suggest that both diseases share of common mechanisms, among them structural and functional abnormalities in the Limbic System. Indeed, many neuroimaging, genetic, and molecular alterations common to both diseases have been described and need to be better studied.

One of the most important molecular elements to function and structure of the Limbic System is the Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), a protein involved with neuronal growth and protection. A functional polymorphism of the coding gene of *BDNF*, the replacement of a valin by a methionine aminoacid on the gene position 66 (Val66Met), has been largely studied. Experimental and clinical evidences have associated this polymorphism to many neuropsychiatric disorders, but the direct relation of this *BDNF* variant with Epilepsy is less clear. Nevertheless, it is plausible to suppose

that this neurotrophin has some participation in the development of psychiatric disorders in Temporal Lobe Epilepsy.

The present dissertation assessed the prevalence and risk factors for psychiatric disorders in Temporal Lobe Epilepsy and studied a molecular aspect possibly involved in this association. First, we studied the prevalence of long-life psychiatric disorders in patients with Temporal Lobe Epilepsy, using a structured method of interview, with objective criteria for DSM-IV diagnoses. We found psychiatric disorders in 54% of our patients. This result is elevated when compared with other studies, leading us to the hypothesis that the prevalence of psychiatric disorders in patients with Temporal Lobe Epilepsy in our patients might be even greater than that observed in developed countries.

The second part of our work is a study concerning major risk factors for humor disorders in a cohort of patients with Temporal Lobe Epilepsy. We found two variables with independent effects: positive psychiatric familial history and left-sided irritative focus on EEG. In a logistic regression model, we developed an equation capable to predict a diagnosis of humor disorder in our patients in 71% of cases.

Finally, we studied the impact of the Val66Met polymorphism over the Temporal Lobe Epilepsy. Although there are no differences in the polymorphism frequencies between patient and control groups, it is still plausible the involvement of this variant in the pathogenesis of Epilepsy, and further studies are needed.

Concluding, this dissertation yielded some important data concerning Temporal Lobe Epilepsy in our environment. Prevalence of psychiatric disorders in our patients is elevated. Humor disorder, the most frequent psychiatric comorbidity, is associated with two specific and independent risk factors. Last, we concluded that the Val66Met

polymorphism of the *BDNF* gene coding has no direct impact over temporal lobe epilepsy, but more detailed studies, with selected populations, should contribute to knowledge of the effects of this genetic variation over psychiatric disorders in Temporal Lobe Epilepsy.

2. PALAVRAS CHAVE:

Epilepsia

Transtornos Psiquiátricos

Prevalência

Fatores de Risco

Comorbidades

BDNF

Val66Met

3. INTRODUÇÃO

Epilepsia é um transtorno neurológico frequente em todo o mundo. A maioria dos epiléticos vive em países subdesenvolvidos. O termo *Epilepsia* abriga diversas condições, que têm como característica comum uma tendência à recorrência espontânea de crises epiléticas. Epilepsia afeta todas as idades, e pode estar associada a uma série de problemas cognitivos, psiquiátricos e sociais.¹ Crises epiléticas são manifestações clínicas que iniciam abruptamente e são altamente variáveis na forma de apresentação, podendo ocorrer sinais motores, sensitivos, autonômicos, e/ou alterações do estado da consciência.² O substrato fisiopatológico comum a todos os tipos de crises epiléticas é um desequilíbrio entre as influências excitatórias e inibitórias sobre um determinado circuito neuronal, no sentido do favorecimento das forças excitatórias (hiperexcitabilidade). A variabilidade das manifestações clínicas das crises epiléticas deve-se, justamente, às diferentes regiões envolvidas por esta hiperexcitabilidade. Assim, as epilepsias e crises epiléticas são divididas em *generalizadas* (hiperexcitabilidade neuronal desencadeada em ambos os hemisférios simultaneamente) e *focais* (hiperexcitabilidade neuronal localizada).^{3,4}

A epilepsia do lobo temporal (ELT) é a mais frequente dentre as epilepsias focais. As crises que a caracterizam pertencem a três tipos distintos: parciais simples (aura), parciais complexas (em geral, ausências com automatismos), e secundariamente generalizadas. As ELT dividem-se entre as de início na região mesial (hipocampo e amígdala) e as de início lateral (neocórtex temporal). Por envolver centros importantes do Sistema Límbico, principal integrador dos processos emocionais, a epilepsia temporal mesial apresenta elevados índices de associação com transtornos

psiquiátricos.^{5,6} A patologia mais frequentemente encontrada na Epilepsia Temporal Mesial é a Esclerose Hipocampal.²

A crise epiléptica é um evento que subdivide temporalmente o estado clínico do paciente epiléptico em dois períodos distintos: ictal (ou peri-ictal) e interictal (período no qual não está ocorrendo nenhuma descarga rítmica neuronal sustentada). Todo o tratamento medicamentoso das epilepsias é voltado para o bloqueio do fenômeno ictal, o que, em geral, é obtido com drogas antiepilépticas (DAEs) em até dois terços dos casos.¹ No entanto, o estudo da condição interictal dos pacientes epilépticos também é de suma importância, e cada vez mais tem auxiliado na compreensão do fenômeno epiléptico como um todo.

Um aspecto não ligado diretamente ao controle medicamentoso de crises são as comorbidades. Pacientes epilépticos têm risco aumentado de apresentarem transtornos cognitivos, comportamentais e/ou psicossociais.^{5,7} Assim, não só o mau controle das crises, mas também a presença de comorbidades podem afetar diretamente a qualidade de vida dos indivíduos portadores de epilepsia. Por exemplo, pacientes epilépticos apresentam um risco aumentado de suicídio em relação à população em geral, e este risco é ainda maior em pacientes com história prévia de algum transtorno psiquiátrico, sobretudo a associação Depressão com Ansiedade.⁸

A associação entre Epilepsia e transtornos mentais é conhecida desde a Antiguidade. Grande parte do estigma que acompanha os pacientes portadores de epilepsia é proveniente das atribuições do fenômeno epiléptico a entidades sobrenaturais, como deuses, bruxas e demônios.⁹

A prevalência da associação entre Epilepsia e transtornos psiquiátricos varia entre 20 e 50%, podendo chegar a 80% em populações selecionadas, como pacientes com epilepsia do lobo temporal e pacientes refratários, candidatos a tratamento cirúrgico. Estes índices são superiores àqueles encontrados na população geral (10 a 20%). Diferenças metodológicas e entre populações estudadas são os principais fatores responsáveis pela variabilidade de resultados encontrados. Também diferentes definições epidemiológicas (prevalência pontual, prevalência cumulativa, prevalência ao longo da vida) têm significados próprios, contribuindo igualmente para a variabilidade de resultados.^{10,11}

Os fatores de risco para as principais comorbidades psiquiátricas em pacientes portadores de Epilepsia (Depressão, Ansiedade e Psicose) têm sido amplamente estudados, e podem ser divididos em fatores (1) neurobiológicos; (2) psicossociais e (3) farmacológicos. Dentre os fatores neurobiológicos, são apontados o tipo, a duração, a frequência, a idade de início e a lateralização da crise epiléptica, predisposição genética, sexo, presença de lesões estruturais. Também aspectos relativos ao tratamento cirúrgico da epilepsia, como lateralização, tipo de ressecção, diagnóstico histopatológico e prognóstico cirúrgico têm sido estudados. Outros fatores neurobiológicos podem ser destacados ainda, como perda de volume hipocampal, hipometabolismo da glicose nos lobos temporal e frontal, alterações de neurotransmissores e substância neuroendócrinas. Como fatores psicossociais, podemos citar o assim chamado “Desespero Aprendido”, restrições às atividades normais da vida diária, baixa auto-estima, dificuldades educacionais e profissionais, estigmatização e rejeição social. Dentre os fatores farmacológicos, têm sido citados os

efeitos colaterais de DAEs depressoras do sistema nervoso central (SNC), a suspensão de DAEs estabilizadoras do humor, politerapia, início de uma nova DAE, ou ajuste de doses em meio ao tratamento.^{12, 13}

As evidências não favorecem uma associação homogênea entre subgrupos de epilepsias e transtornos psiquiátricos. Na maioria dos pacientes, uma grande variedade de fatores de risco crônicos e agudos pode ser identificada. Estes fatores são difíceis de investigar retrospectivamente, o que nem sempre permite estabelecer uma relação de causa e efeito. A literatura dos fatores de risco é altamente controversa, e há uma enorme dificuldade para comparar os diferentes estudos, devido à variabilidade na definição de termos fundamentais como “epilepsia”, “transtorno psiquiátrico”, e os próprios fatores de risco investigados.

É importante salientar que não existe uma relação causa-efeito unidirecional entre epilepsia e transtornos mentais, ou seja, não só a condição epiléptica pode preceder a instalação dos sintomas psiquiátricos num determinado paciente, mas também o diagnóstico de transtornos afetivos e comportamentais podem ocorrer previamente a uma primeira crise epiléptica de um paciente. Esta bidirecionalidade sugere que alterações estruturais e funcionais de uma doença aumentam o risco para o desenvolvimento da outra.¹⁴

São crescentes as evidências que, na Epilepsia e nos transtornos psiquiátricos, uma alteração da interação entre neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos com sistemas glutamatérgicos está associada a circuitos neuronais anormais e hiperexcitabilidade. Esta hiperexcitabilidade pode evocar tanto atividade de crise quanto alterações emocionais.¹³ Além disto, a diminuição dos níveis sinápticos de

neurotransmissores e a elevação dos níveis de glicocorticóides influenciam vias sinalizadoras intracelulares, como a do AMP cíclico, causando distúrbios de fatores neurotróficos, como o BDNF. ^{15,16}

Portanto, a associação entre ELT e transtornos psiquiátricos parece ser altamente frequente. Ela afeta diretamente o prognóstico clínico das crises epiléticas, e também a qualidade de vida do paciente portador desta epilepsia. Parece haver mecanismos fisiopatológicos comuns à ELT e a transtornos psiquiátricos, em geral afetando os circuitos neuronais do Sistema Límbico. Alterações genéticas, como polimorfismos dos genes receptores de diversos neurotransmissores, e também de neurotrofinas, como o BDNF, podem estar envolvidas nesta associação.

Particularmente neste trabalho procuramos avaliar o impacto de um polimorfismo funcionalmente importante, particularmente nos circuitos límbicos. Esse polimorfismo é uma substituição de uma Valina por uma Metionina no códon 66 do gene do *BDNF*, conhecido na literatura como Val66Met.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. CONSIDERAÇÕES SOBRE EPILEPSIA

O termo Epilepsia engloba diferentes síndromes, cuja principal característica é uma predisposição a crises epiléticas não provocadas recorrentes.¹ Crises epiléticas, por sua vez, são ataques súbitos e breves, de alteração da consciência; transtornos motores, sensitivos, cognitivos, psíquicos ou autonômicos; ou de comportamento inapropriado, causados por atividade neuronal anormal excessiva ou sincrônica no cérebro.²

As epilepsias e as crises epiléticas são classificadas em focais e generalizadas.^{3,4} Ao analisarmos as epilepsias focais, observamos que tipo de crise é determinado pelo ponto de origem da descarga neuronal e seu grau de propagação no cérebro. Para fins de conceituação e avaliação neurofisiológica pré-cirúrgica das epilepsias, a região de origem da descarga neuronal é chamada Zona de Origem Ictal, e as regiões geradoras das manifestações clínicas de crise são chamadas Zonas Sintomatogênicas. Esta distinção é importante, pois nem sempre a região onde inicia a descarga é capaz de produzir manifestações clínicas (“córtex silencioso”). Neste caso, a remoção cirúrgica da zona sintomatogênica não seria curativa, já que a real origem das manifestações epiléticas poderia não ser englobada na exérese.¹⁷ A fisiopatologia das crises generalizadas é diferente, e caracteriza-se por uma disfunção, geralmente de origem genética dos circuitos tálamo-corticais.¹⁸ Quanto à etiologia, as epilepsias são classificadas em idiopáticas (sem

lesão estrutural cerebral associada), sintomáticas (com lesão estrutural diagnóstica por exame de imagem) e criptogênicas (com etiologia presumível, mas não diagnosticada)⁴.

Estima-se que a incidência de epilepsia em países desenvolvidos seja de cerca de 50/ 100.000/ ano.¹⁹ Estes números podem chegar ao dobro nos países pobres.²⁰ Em geral, encontramos uma distribuição bimodal, com picos de incidência no primeiro ano de vida e após os 60 anos de idade. A prevalência de epilepsia ativa gira em torno 5-10/ 1.000 na maioria das regiões do planeta, embora possa ser maior em alguns pontos localizados.^{21,22} O prognóstico geral para controle completo das crises é bom, já que cerca de 70% dos pacientes entra em remissão após 5 anos de diagnóstico.^{23,24} No entanto, tanto adultos quanto crianças portadoras de epilepsia têm um risco de morte aumentado, quando comparados a indivíduos normais.^{25,26}

No Brasil, dispomos de poucos dados epidemiológicos. Geralmente estes dados são derivados de estudo isolados, conduzidos em regiões urbanizadas, próximas a serviços universitários, podendo estar subestimados. Estudos realizados em São José do Rio Preto²⁷ e no Rio de Janeiro²⁸ encontraram uma prevalência de epilepsia na população geral entre 5,1 e 8,2 / 1.000 habitantes. De qualquer forma, estima-se que a epilepsia, no Brasil, apresente uma incidência maior que nos países desenvolvidos, devido às suas carências no saneamento básico e no atendimento à saúde, fatores diretamente ligados à etiologia da doença.

4.2. EPILEPSIA DO LOBO TEMPORAL

A ELT representa a maioria dos pacientes com epilepsia focal, sintomática ou criptogênica. Os tipos de crises na ELT incluem crises parciais simples, parciais complexas e secundariamente generalizadas. As crises na ELT geralmente originam-se na região amígdalo-hipocampal, na porção mesial (mais próxima à linha média) do lobo temporal. Portanto, a epilepsia focal mais comum é a chamada epilepsia temporal mesial.^{1,29,30}

Na Epilepsia Temporal Mesial (ETM), o início da crise em mais de 90% dos pacientes é marcada por uma aura, mais frequentemente uma sensação epigástrica de caráter ascendente. Outros sintomas autonômicos, psíquicos e sensitivos (ex.: sensações olfatórias) também podem ocorrer. As crises parciais complexas da ETM geralmente envolvem parada motora ou automatismos (oroalimentares ou gestuais), logo no seu início. Manifestações ictais com valor lateralizatório incluem postura distônica de membro superior (contralateral ao foco), giro precoce da cabeça (ipsilateral), e versão tardia da cabeça, na transição para a generalização secundária (contralateral). Vocalizações inteligíveis durante a crise sugerem início no hemisfério não-dominante. As crises de lobo temporal duram geralmente 2 minutos, e são comumente seguidas por um estado confusional pós-ictal. Afasia pós-ictal sugere crise no hemisfério dominante. A ETM é a epilepsia focal refratária a tratamento medicamentoso mais comum, e também uma das mais tratáveis cirurgicamente (Wiebe et al., 2001).³¹ A ELT lateral (neocortical) é menos comum, e geralmente cursa com uma aura auditiva.³² Geralmente, as crises geradas na região lateral do lobo temporal

têm uma duração mais curta. Alucinações vestibulares foram documentadas com descargas têmporo-parietais.

As lesões estruturais mais frequentemente associadas à ELT são a Esclerose Hipocampal, tumores benignos (gangliogliomas, tumores neuroepiteliais disembrionoplásicos, neurocitomas), malformações vasculares (ex.: cavernomas) e malformações do desenvolvimento cortical (ex.: displasias corticais focais). A coexistência entre esclerose hipocampal e uma lesão extratemporal é chamada dupla patologia, condição que confere um grau de dificuldade maior para o diagnóstico, e está associada a pior prognóstico.³³

Considerando-se a importância dos circuitos límbicos nas doenças neuropsiquiátricas, não é surpresa a observação de que diversos pacientes com ELT apresentam transtornos psiquiátricos, tais como Depressão e Ansiedade.³⁴

4.3. COMORBIDADES EM EPILEPSIA

O termo comorbidade refere-se à presença mais do que ocasional de duas condições no mesmo indivíduo.³⁵ Comorbidade não implica em direção ou relação de causa-efeito, e as doenças podem coexistir ao acaso, ou compartilhar mecanismos genéticos e/ou ambientais comuns⁵. A epilepsia está frequentemente associada a problemas cognitivos, psiquiátricos e sociais.³⁶

4.4. COMORBIDADES PSIQUIÁTRICAS EM EPILEPSIA

4.4.1. Histórico

A associação entre epilepsia e transtornos psiquiátricos tem sido descrita desde o início da prática da Neurologia e da Psiquiatria, e são vários os exemplos encontrados na literatura. Hipócrates, já por volta de 400 A.C., observou uma dicotomia entre epilepsia e melancolia, propondo que estas entidades estariam ligadas por um provável mecanismo fisiopatológico comum a ambas.⁹

A história da interface entre epilepsia e psiquiatria teve seu início marcado pela associação empírica destas condições com deuses, bruxas, demônios e fenômenos sobrenaturais. Os gregos referiam-se à epilepsia como a “doença sagrada”. Nesta época, Hipócrates supôs que o ataque de fúria que motivou Hércules a matar seus filhos tinha uma origem epiléptica. Os romanos referiam-se à Epilepsia como “morbidus lunaticus”, relacionada às diferentes fases da lua. No mundo árabe, a associação entre epilepsia, doença mental e demônios persistiu, e profetas como Maomé e São Paulo, que, dizia-se, periodicamente ouviam vozes e caíam ao solo, supostamente sofriam de Epilepsia.³⁷

No século XIX e no início do século XX, epilepsia era um diagnóstico comum em asilos de pacientes com doença mental. Os mais graves eram tratados por psiquiatras, enquanto os menos graves permaneciam na comunidade, onde eram tratados por clínicos gerais ou por neurologistas.³⁸

As observações de Emil Kraepelin, na década de 1920, são consideradas a base da classificação diagnóstica psiquiátrica moderna. Kraepelin descreveu precisamente

as alterações afetivas dos pacientes com epilepsia antes da era da terapia anticonvulsivante. Episódios disfóricos, caracterizados por irritabilidade, com ou sem ataques de fúria, segundo ele, representavam o transtorno psiquiátrico mais comum da epilepsia. Depressão, ansiedade, cefaléia e insônia frequentemente completavam o quadro clínico, enquanto humor eufórico era menos comum.³⁹

Heinrich Landolt identificou diferentes tipos de episódios psicóticos e suas relações com crises epiléticas e o eletroencefalograma (EEG), introduzindo o conceito de “Psicose Alternante ou Normalização Forçada”.⁴⁰ Seu trabalho foi complementado posteriormente por Slater e Beard, com o artigo “Psicose do Tipo Esquizofrenia da Epilepsia”, que propunha uma relação agônica entre as crises epiléticas e os estados psicóticos.⁴¹

Mais recentemente, a introdução de técnicas avançadas de neuroimagem, como a tomografia por emissão de positrons (PET), a ressonância magnética do encéfalo (RMN) e a espectroscopia, combinadas a modelos animais e testes comportamentais refinados, tornou possível a identificação de mecanismos fisiopatológicos comuns às epilepsias (sobretudo a do lobo temporal) e transtornos psiquiátricos (sobretudo a depressão maior).

4.4.2. Epidemiologia

Há poucos estudos sobre prevalência de condições psiquiátricas em epiléticos na população geral. A maioria dos estudos envolve populações específicas de epiléticos, em centros de atenção terciária em Epilepsia. Estudos epidemiológicos baseados na população geral sugerem uma prevalência de transtornos psiquiátricos ao

longo da vida em pacientes epiléticos, tanto adultos quanto crianças, entre 20 e 50%.^{11,42-50} Recentemente, Tellez-Zenteno e colaboradores, utilizando dados do Registro de Saúde Comunitária Canadense e aplicando o CIDI (*Composite International Diagnostic Interview*), encontraram uma prevalência de 35% de transtornos psiquiátricos ao longo da vida em pacientes epiléticos, contra 20% em indivíduos não epiléticos.⁷

A grande variabilidade de resultados obtidos tem sido atribuída a diferenças de metodologia empregada e de populações estudadas. É sabido que psicopatologias psiquiátricas podem estar superestimadas em populações selecionadas, como nos pacientes com ELT ou naqueles com crises refratárias⁵¹, onde a prevalência de transtornos mentais pode chegar a 80%.⁵²

4.4.3. Métodos de avaliação psiquiátrica

Os métodos de avaliação psiquiátrica dividem-se em entrevistas estruturadas e questionários auto-aplicáveis.¹⁰ As entrevistas não estruturadas vêm sendo progressivamente abandonadas nos últimos anos em favor de entrevistas estruturadas, que possuem maior precisão diagnóstica. As entrevistas estruturadas constituem-se numa lista de perguntas chaves que visam preencher critérios bem definidos de diagnósticos contemplados no Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais (DSM-IV). Os principais representantes são a Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (*SCID*)⁵⁴ e a Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (*MINI*)⁵⁵ Questionários auto-aplicáveis, como o Inventário de Depressão de Beck (*BDI*)⁵⁶, e a Escala de Depressão do Centro para Estudos Epidemiológicos (*CES-D*)⁵⁷, em geral são

menos extensos e baseiam-se em critérios subjetivos. Os resultados obtidos com testes auto-aplicados tendem a superestimar as prevalências dos transtornos psiquiátricos.

De qualquer forma, os estudos de prevalência de transtornos psiquiátricos ao longo da vida em pacientes epiléticos apontam para índices superiores àqueles encontrados na população geral (10 a 20%).⁵⁸

4.4.4. Fatores de risco

Vários artigos demonstraram que pacientes com ELT têm um risco aumentado para a presença de transtornos psiquiátricos, quando comparados a pacientes com epilepsia focal extratemporal, epilepsia generalizada idiopática, e outras doenças crônicas.^{5,36,52,53,59} No entanto, ainda é controverso se pacientes com ELT apresentam risco aumentado de desenvolver transtornos mentais, quando comparados a pacientes com outros tipos de Epilepsia. Dois importantes estudos não encontraram diferenças de risco entre pacientes com ELT, epilepsias focais extratemporais e generalizadas idiopáticas.^{60,61} É possível que a prevalência aumentada de transtornos psiquiátricos em pacientes com ELT represente simplesmente a frequência aumentada da ELT em relação às outras epilepsias.⁶²

É plausível, no entanto, supor que os mesmos circuitos neuronais envolvidos na fisiopatogenia da Epilepsia do Lobo Temporal sejam também responsáveis pela produção de sintomas psiquiátricos.¹³ Os mecanismos propostos para esta frequente associação dividem-se, arbitrariamente, em causas clínicas, biológicas e ambientais. Têm sido apontados como fatores clínicos: (1) o número de crises epiléticas ocorridas desde o início da doença (diretamente relacionado à idade de início e ao tempo de

duração da epilepsia); (2) o efeito das medicações utilizadas no tratamento da epilepsia; (3) a lateralidade do foco irritativo (hemisfério dominante x não-dominante); (4) o sexo e (5) a história familiar psiquiátrica.⁶

Fatores biológicos dizem respeito a alterações químicas e estruturais envolvendo os circuitos do Sistema Límbico, sede do processamento do comportamento e das emoções.¹² Os fatores ambientais possivelmente envolvidos na produção de comorbidades psiquiátricas em epilepsia incluem a perda da independência, o estigma social, as limitações legais (ex.: licença para dirigir veículos) e financeiras.⁶³ Num estudo prospectivo realizado na Universidade de Nova Iorque, Devinsky e colaboradores avaliaram o impacto de diversas variáveis clínicas sobre a qualidade de vida em pacientes com epilepsia refratária, internados para a realização de vídeo-EEG. Presença de depressão, avaliada através do BDI, foi o único fator preditivo para índices baixos obtidos no Questionário sobre Qualidade de Vida em Epilepsia (QOLIE-31). Nenhum outro fator (frequência de crises, localização da crise, idade, sexo, situação marital, duração e tipo de crise, número de drogas antiepilépticas (DAEs) foi preditor de qualidade de vida.⁶⁴

Pacientes com Epilepsia têm um risco de suicídio significativamente maior do que a população geral. Dois grandes estudos, realizados no Canadá⁷ e na Dinamarca⁸, demonstraram que o risco de suicídio é 2 a 3 vezes maior em pacientes epiléticos quando comparados com indivíduos controles. O estudo dinamarquês encontrou um risco de suicídio ainda maior entre epiléticos portadores de uma comorbidade específica: Transtorno de Humor com Ansiedade.

4.4.5. Transtornos psiquiátricos específicos

a) Transtornos de Humor

Especificamente para depressão em epilepsia, têm sido estudados fatores de risco neurobiológicos: (1) lateralidade do foco de crise; (2) hipometabolismo frontal; e (3) volume do hipocampo.

Com relação à lateralidade do foco, Hurwitz et al.⁶⁵ encontraram associação entre crises epiléticas iniciadas no hemisfério esquerdo e humor depressivo; neste estudo, crises originadas no hemisfério direito acompanharam-se de risos e comportamento sedutor. Como a atividade de crise num hemisfério possivelmente “libere” o hemisfério contralateral, os autores postularam que o hemisfério dominante seria responsável por estados emocionais negativos, e o hemisfério não dominante produziria um efeito oposto. Outra teoria postula que uma atividade de crise no hemisfério não-dominante poderia resultar em negligência das emoções negativas.⁶² Vários estudos controlados comparando foco de crise com graus de depressão encontraram frequências aumentadas de Depressão com foco no hemisfério esquerdo, independente do tipo de crise⁶⁶⁻⁶⁹, enquanto outros estudos não confirmaram esta correlação.⁷⁰ Uma complexa interação entre vários fatores deve estar implicada nesta associação.

Recentes trabalhos utilizando PET e SPECT têm demonstrado uma associação entre epilepsia e disfunção com hipometabolismo do lobo frontal. Bromfield e colaboradores⁷¹ estudaram 23 pacientes com crises parciais complexas, candidatos a cirurgia, quanto a manifestações depressivas (BDI>11), comparando-os a controles

normais. Os pacientes com foco temporal à esquerda associaram-se a mais manifestações depressivas e com um hipometabolismo frontal inferior bilateral. Victoroff et al.⁶⁹, também estudando uma população de 53 epiléticos candidatos a tratamento cirúrgico, encontraram que um início ictal à esquerda associou-se a uma frequência maior de depressão (79% x 50%, diferença não significativa). Não foi encontrada nenhuma correlação entre o estado afetivo corrente e o metabolismo nos lobos frontais, porém, foi interessante observar que uma história de depressão (identificada pelo SCID) correlacionou-se significativamente a um hipometabolismo do lobo frontal esquerdo. Hermann et al. não encontraram correlação entre humor e lateralidade, porém um foco localizado à esquerda esteve significativamente associado ao grau de disfunção frontal (avaliada pelo *Wisconsin Card Sort Test*) e disforia.⁷² Ao contrário, um foco à direita foi inversamente associado ao grau de disfunção frontal e disforia (resultados não significativos).

Poucos estudos avaliaram a associação entre perda de volume hipocampal, Depressão e Epilepsia. Quiske e colaboradores encontraram maiores escores de BDI em pacientes com ELT e esclerose temporal mesial, quando comparados a pacientes com RMN normal.⁷³ Outro estudo também identificou uma associação de escores maiores para Depressão com maiores volumes de hipocampo esquerdo em pacientes com Esclerose Hipocampal direita.⁷⁴ Também estudos com PET demonstraram uma associação entre maiores escores de depressão em epiléticos com alterações metabólicas nos lobos temporais em relação a epiléticos com PET normal.⁷⁵

b) Transtornos de Ansiedade

Os principais tipos de Transtorno de Ansiedade descritos no DSM-IV são: (1) Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG); (2) Transtorno do Pânico; (3) Fobia; e (4) Transtorno Obsessivo Compulsivo. Os fatores de risco apontados para Ansiedade e Epilepsia são: (1) frequência de crises; (2) tratamento cirúrgico para a Epilepsia; (3) idade; (4) tipo de crise; e (5) percepção do estigma.^{76,77}

A frequência de crises foi associada à Ansiedade em alguns trabalhos^{78, 79}, mas não em todos.⁸⁰ Estudos com PET associados a dados eletrofisiológicos apontam para o lobo temporal direito como a principal estrutura responsável na patogênese da ansiedade em epilepsia.⁸¹ Possivelmente, mais do que a frequência das crises, o medo de cair ou morrer é que se constitui num fator crítico para o desenvolvimento da ansiedade nos epiléticos. O tratamento cirúrgico para a epilepsia pode aumentar a frequência de transtornos de ansiedade em epiléticos. Num estudo, pacientes com mais de 75% de redução de crises experimentaram mais sintomas de ansiedade.⁸²

Quanto à idade do paciente, efeitos mínimos foram observados, podendo um início tardio de epilepsia estar associado a maiores níveis de ansiedade.⁸³ O risco de ansiedade parece ser maior nas epilepsias focais (especialmente ELT) do que nas generalizadas.⁸⁴ Índices mais altos de ansiedade foram encontrados em pacientes refratários ao tratamento clínico.^{85,86} Um importante fator ligado à ansiedade em epiléticos é a percepção do estigma^{87,88}, e este fator é maior em pacientes jovens.^{81, 89}

c) Transtornos psicóticos

A literatura a respeito de fatores de risco para Psicose em Epilepsia é altamente controversa, e a maioria dos estudos se restringem às psicoses interictais.⁹⁰

Com relação à duração da Epilepsia, o intervalo entre o início da epilepsia e a primeira manifestação de psicose, na maioria das séries, encontra-se em torno de 11 a 15 anos, suscitando um significado etiológico para o transtorno epiléptico, através de um mecanismo tipo *kindling*.³⁸ A ELT é a epilepsia com maior associação com psicose, em quase todas as séries de casos. Numa revisão não sistemática de 10 estudos, 76% dos pacientes com psicose sofriam de ELT.³⁸ No entanto, a maior crítica feita a estes estudos é que os seus resultados podem estar simplesmente refletindo a maior prevalência de ELT na população geral. Um dos fatores de risco mais fortes para psicose em epilepsia é a severidade da epilepsia, representada pela duração, múltiplos tipos de crise, história de Estado Epiléptico e pouca resposta clínica ao tratamento.³⁸ Flor-Henry⁹¹ sugeriu originalmente que disfunção do lobo temporal esquerdo é fator de risco para psicose esquizofreniforme. A análise de 14 estudos de Trimble com 341 pacientes com ELT encontrou que 43% tinham foco à esquerda, 23% à direita, e 34% alterações bilaterais.³⁸ Estes achados de lateralidade foram apoiados por estudos de neuroimagem, especialmente SPECT e RMN. Mellers et al.⁹², utilizando um paradigma de ativação de fluência verbal e SPECT, comparou pacientes com psicose do tipo esquizofrenia da epilepsia (n = 12), com esquizofrenia (n = 11), e epilépticos não psicóticos (n = 16). Os epilépticos psicóticos apresentaram um maior fluxo sanguíneo no giro temporal superior, durante a ativação, em relação aos demais grupos. Já Maier et al.⁹³, compararam os volumes amígdalo-hipocampais e o N-acetil aspartato (NAA)

hipocampal (por espectroscopia) de pacientes com ELT, com (n = 12) e sem psicose do tipo esquizofrenia (n = 12), esquizofrênicos sem epilepsia (n = 26), e indivíduos normais (n = 38). Os pacientes psicóticos apresentaram significativa redução do NAA no LT esquerdo, e este fenômeno foi mais acentuado em pacientes epiléticos. Os epiléticos apresentaram reduções de volume bilaterais, enquanto os psicóticos tiveram uma atrofia mais acentuada no complexo amígdalo-hipocampal esquerdo.

A psicose interictal parece ser diferente da esquizofrenia, principalmente por cursar com mais sintomas afetivos e por ter um melhor prognóstico. Enquanto alterações hipocampais podem estar relacionadas a ambos os transtornos, o aumento bilateral das amígdalas (com menores alterações volumétricas dos hipocampos) é característico da psicose interictal, sugerindo que ambos são biologicamente muito distintos. Esta hipótese é apoiada num estudo recente, com 26 pacientes com psicose epilética, 24 com ELT e sem psicose, e 20 controles normais. Os pacientes psicóticos tiveram aumentos significativos, bilaterais, das amígdalas, comparados aos outros grupos. Os achados não se correlacionavam com a lateralidade do foco, nem com o tempo de duração da Epilepsia.⁹⁴

4.4.6. Relação bidirecional

Está demonstrado que alguns transtornos afetivos e comportamentais específicos podem apresentar uma relação bidirecional com o início de crises epiléticas, ou seja, um diagnóstico psiquiátrico pode anteceder o início de crises em três situações: depressão maior, ideação suicida e Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH).

Tanto em estudos de caso-controle^{95,96}, quanto em estudos longitudinais em crianças⁹⁷, foi encontrado um risco aumentado de 2,5 vezes em pacientes com diagnóstico de TDAH sofrerem uma primeira crise epiléptica.

Três estudos controlados avaliaram a relação temporal entre Depressão e Epilepsia. Um estudo de caso-controle, baseado na população geral, encontrou um risco 7 vezes maior de um adulto com depressão desenvolver epilepsia, em relação aos indivíduos controles. Nas epilepsias focais, este risco aumentou para 17 vezes.⁴⁵ Hesdorffer et al.⁹⁸ encontraram a mesma relação temporal entre depressão e primeira crise, com um risco 6 vezes maior. Os dados destes dois estudos foram confirmados num estudo controlado, baseado na população geral, realizado na Islândia, com 324 pacientes acima de 10 de anos de idade, com uma primeira crise não-provocada ou epilepsia recém-diagnosticada, e 647 controles: depressão maior, diagnosticada segundo os critérios do DSM-IV, aumentou o risco para epilepsia em 1,7 vezes. Este mesmo estudo demonstrou que uma tentativa de suicídio está associada com um risco aumentado em 3,5 vezes para Epilepsia.¹⁴

4.4.7. Mecanismos fisiopatogênicos comuns

Esta relação de bidirecionalidade sugere uma susceptibilidade subjacente comum à Epilepsia e a transtornos afetivos. Estudos ligando ambas as doenças em nível molecular, celular e anatômico no cérebro são abundantes na literatura.⁹⁹ Estes mecanismos são fortemente interligados, e as alterações funcionais e estruturais de uma doença podem desencadear a outra.

a) Modelos animais

Um dos mais bem estudados modelos de ELT usa substâncias convulsivantes, como cainato e pilocarpina, injetadas, em geral, de forma sistêmica. Após provocar um estado de mal epilético no animal, segue-se, no modelo, um período de latência de algumas semanas, após o qual se desenvolvem crises espontâneas.¹⁰⁰ Outro modelo experimental utilizado é o *kindling* elétrico. No entanto, este método não parece reproduzir os eventos fisiopatológicos da ELT tão fidedignamente quanto o método farmacológico, pois as crises não ocorrem espontaneamente, não se desenvolve uma esclerose hipocampal, e não há um período de latência entre o insulto precipitante inicial e o desenvolvimento das crises.

Recentemente, Mazarati et al.¹⁰¹ investigaram se um aumento crônico da suscetibilidade a crises induzida por *kindling* resultava num comportamento depressivo em ratos. Duas a quatro semanas após a aplicação de 84 estímulos elétricos (a cada cinco minutos) subconvulsivantes no hipocampo ventral de ratos Wistar adultos, os investigadores aplicaram dois testes: o Teste do Nado Forçado (TNF), e o teste da gustação (preferência por açúcar). Uma imobilidade no tanque, no TNF, é equivalente à depressão, pois o animal não demonstra nenhuma iniciativa de fuga de uma situação de estresse. O segundo teste tenta reproduzir a perda da habilidade da busca pelo prazer, frequente na Depressão. O estudo demonstrou que os ratos submetidos ao *kindling* exibiam um aumento significativo do tempo de imobilidade no TNF, associado a perda da preferência por gosto adocicado, quando comparados aos controles. Os

autores concluíram que as alterações de plasticidade neuronal causadas pelo *kindling* são acompanhadas por um comportamento depressivo.

O papel dos neurotransmissores no mecanismo fisiopatogênico dos transtornos afetivos é reconhecido desde há algumas décadas.¹⁰² Os papéis do ácido gama-aminobutírico (GABA) e do glutamato na epileptogênese já foram demonstrados em inúmeros estudos com animais e em humanos. O Rato Geneticamente Predisposto à Epilepsia (GEPR) proporciona um modelo experimental tanto para epilepsia quanto para depressão. Neste modelo, os animais portadores da mutação são altamente sensíveis a estímulos auditivos, aos quais eles respondem com crises tônico-clônicas generalizadas (TCG). Além disto, os GEPRs apresentam alterações endocrinológicas semelhantes àsquelas identificadas em pacientes com depressão maior: níveis séricos elevados de corticosteróides, secreção diminuída do hormônio do crescimento, e hipotireoidismo.¹⁰³ Arborizações deficientes dos circuitos noradrenérgicos e serotoninérgicos foram demonstrados nestes animais. Um aumento dos níveis destes neurotransmissores pode prevenir a ocorrência de crises, enquanto reduções têm o efeito oposto.¹⁰³ Um estudo clássico demonstrou que a fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação sináptica da serotonina, provocou uma redução dose-dependente da frequência de crises em GEPRs, que se correlacionou com a concentração serotoninérgica talâmica extracelular.¹⁰⁴

b) Estudos em humanos

Transmissão serotoninérgica anormal foi demonstrada no cérebro de pacientes deprimidos^{105,106}, mesmo achado encontrado nos estudos com PET, em pacientes com

ELT.^{107,108} Num estudo mais recente, Hasler et al. compararam o nível de ligação dos receptores 5-HT1A a um antagonista específico, em 37 pacientes com ELT, com e sem depressão maior (diagnóstico por SCID), utilizando PET. Além de uma diminuição da ligação aos receptores 5-HT1A no foco epiléptico, os pacientes com Depressão Maior exibiam uma redução da ligação mais extensa, envolvendo áreas não límbicas, distantes do foco epiléptico.¹⁰⁹

Dentre as proteínas envolvidas no funcionamento do Sistema Límbico, destaca-se o BDNF como um elemento plausível de influenciar tanto a atividade elétrica neuronal quanto as funções de memória e comportamento, diretamente relacionadas ao hipocampo e suas conexões. Alterações do BDNF podem estar associadas à atrofia do hipocampo, com alterações de memória, e hipertrofia transitória da amígdala, com alterações do processamento do medo. Além disto, estudos com PET sugerem um hipometabolismo da glicose nos lobos temporais e frontais de pacientes com a associação ELT – Depressão.¹¹⁰

O BDNF é uma neurotrofina que se expressa no cérebro, importante para o desenvolvimento e sobrevivência dos neurônios. Ele apresenta um papel fundamental na plasticidade do SNC. A plasticidade é o principal fator da maturação e desenvolvimento cerebrais nas crianças, mas também desempenha um papel na fisiopatogenia da esclerose hipocampal, fator etiológico mais frequente das ELTs.¹⁵

Um polimorfismo funcional do gene do *BDNF*, o Val66Met, tem sido estudado como fator predisponente para vários transtornos psiquiátricos, com resultados variáveis. Com relação à epilepsia, parece não haver evidências de uma relação direta com o polimorfismo. No entanto, transtornos psiquiátricos, como depressão, ansiedade,

psicose e transtornos alimentares, têm sido frequentemente associados à presença do Val66Met no gene do *BDNF*.

4.5. BDNF

4.5.1. Descrição

O BDNF pertence à família das neurotrofinas, que inclui o Fator de Crescimento do Nervo (NGF), a Neurotrofina-3 (NT-3), a Neurotrofina-4/5 (NT-4/5), a Neurotrofina 6 (NT-6), e a Neurotrofina-7 (NT-7). As neurotrofinas ligam-se seletivamente a receptores específicos (TRK - *tropomyosin-related kynase*): a NGF liga-se ao TRKA; o BDNF e a NT-4/5 ligam-se ao TRKB; a NT-3 exerce seus efeitos fundamentalmente sobre o TRKC.¹¹¹

BDNF é o fator neurotrófico mais abundante. Ele promove o crescimento e o desenvolvimento de neurônios imaturos, e aumenta a sobrevivência e o funcionamento de neurônios adultos.¹⁵

Quando um agonista liga-se ao receptor TRKB¹¹², ocorre uma dimerização do receptor, seguida de autofosforilação de resíduos de tirosina intracelular. Estes resíduos são alvo de várias proteínas intracelulares, que ativam proteínas G e cascatas de sinalização, tais como a via da Proteinoquinase Ativada por Mitogêneos (MAPK), Fosfolipase C- γ Ativada (PLC- γ), Fosfoinositol-3 Quinase (PI3K), e a Proteinoquinase Dependente de Cálcio/Calmodulina II (CaMKII). Por fim, ocorre a transcrição de fatores de indução, dos quais um exemplo importante é a Proteína de Ligação ao Elemento Responsivo ao AMP Cíclico (CREB)¹¹⁰.

4.5.2. BDNF e epilepsia

O papel do BDNF na ELT ainda não está totalmente esclarecido, já que ele pode produzir efeitos positivos, através da promoção da neuroproteção, e negativos, pela estimulação de circuitos neuronais aberrantes.^{15,111} Estudos da expressão do RNA mensageiro (mRNA) do BDNF em hipocampos obtidos durante ressecção cirúrgica de pacientes com epilepsia refratária ao tratamento clínico, demonstraram que, ao longo da atividade crônica de crise, o BDNF está hiperexpressado no hipocampo e em outras áreas cerebrais.¹¹³ Além disso, o BDNF promove hiperexcitabilidade no cérebro de ratos não epiléticos, enquanto o bloqueio do BDNF impede o brotamento de fibras musgosas, elemento importante na patogênese da esclerose hipocampal.¹¹⁴ Os efeitos positivos do BDNF foram associados principalmente com a sinalização da forma madura do BDNF, via receptor trkB, em nível do hipocampo, o que é seguido de crescimento das espinhas dendríticas.¹¹⁵ A molécula precursora do BDNF, chamada pró-BDNF, foi associada aos efeitos atroficos do BDNF, via sinalização no receptor p75, no sistema de recompensa mesolímbico do cérebro de mamíferos.¹¹⁶

Por outro lado, a infusão intrahipocampal de BDNF pode melhorar ou mesmo prevenir ELT em ratos.¹¹⁷ O efeito antiepileptogênico do BDNF parece ser mediado por uma atividade aumentada do neuropeptídeo γ , e, talvez, pela potenciação da inibição GABAérgica.¹⁶ Portanto, o BDNF parece estar superregulado na ELT e subregulado na depressão. Até o momento, não se conhecem dados a respeito do BDNF em pacientes com a associação ELT–Depressão.⁹⁹ Além disso, a função do BDNF parece variar ao

longo da evolução da ELT. Por exemplo, uma única infusão intrahipocampal de BDNF tem efeitos antidepressivos em modelos animais¹¹⁷, mas pode ocasionalmente provocar uma crise epilética¹¹⁸, enquanto infusões repetidas de BDNF, conforme já mencionado, têm efeitos antiepiléptogênicos.¹¹³

4.5.3. BDNF e transtornos psiquiátricos

Há um reconhecimento frequente de que a fisiopatologia dos transtornos mentais possa ser resultado da desregulação da plasticidade sináptica, devido a alterações das neurotrofinas. Em especial, um polimorfismo funcional do gene do *BDNF*, Val66Met, tem sido bastante estudado nas doenças psiquiátricas. Numa recente metanálise de 39 estudos de casos-contrôles, abrangendo cinco fenótipos psiquiátricos (Transtornos Alimentares, Abuso de Substâncias, Transtornos Afetivos, Esquizofrenia e Ansiedade), Gratacòs et al.¹¹⁹ confirmaram a associação entre o Val66Met e Transtornos Alimentares, Abuso de Substâncias (efeito protetor) e Esquizofrenia.

Vários relatos demonstraram uma redução significativa dos níveis séricos de BDNF em pacientes deprimidos.^{120,121} Tratamento antidepressivo e mesmo eletroconvulsoterapia podem reverter esta redução.^{122,123} No entanto, ainda existem muitas dúvidas com relação a vários fatores experimentais e clínicos em relação ao tratamento antidepressivo e suas relações com o sistema BDNF–TRKB (droga utilizada, dose, frequência de administração, tempo entre a última dose e o sacrifício do animal, espécie de animal estudada).¹²⁴

4.6. POLIMORFISMO VAL66MET DO GENE DO *BDNF*

Em nível molecular, um alvo proeminente do gene do *BDNF* é o polimorfismo funcional Val66Met do BDNF, um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) que resulta na troca de uma valina por uma metionina na posição 66 do gene.

Num estudo seminal com ratos, Chen e colaboradores¹²⁵ demonstraram que a variante homozigótica Met66Met está associada com uma secreção alterada de BDNF e a um comportamento altamente ansioso. No entanto, ainda há muita discussão na literatura a respeito de qual alelo representa um potencial fator de risco para transtorno afetivo. Em humanos caucasóides, estima-se que 20-30% dos indivíduos apresentem o genótipo heterozigoto (Val66Met), enquanto apenas 2-3% apresenta o genótipo homozigoto (Met66Met), o que dificulta os estudos desta variante.¹²⁶

O alelo Met foi implicado em funções neuronais anormais no hipocampo, afetando diretamente o processamento da memória¹²⁷, e também aumentando a ativação da amígdala em resposta a estímulos emocionais.¹²⁸

O polimorfismo Val66Met do gene do *BDNF* está associado a uma série de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo Transtornos de Humor¹²⁹⁻¹³¹, Doença de Parkinson¹³⁵, Doença de Alzheimer¹³², e Transtornos Alimentares.¹³⁴

Até o presente momento, quatro estudos avaliaram o impacto dos alelos variantes do gene do *BDNF* sobre transtornos epiléticos. Chou et al.¹³⁵ compararam as frequências destes alelos entre um grupo de crianças com crises febris e outro de controles normais, não encontrando nenhuma diferença estatística. Kanemoto e

colegas¹³⁶ foram os primeiros a documentar uma associação entre alelos variantes do *BDNF* e epilepsias focais. Os autores observaram que um polimorfismo na posição 240 (não-codificadora), mas não na posição 480 (sequenciadora do pró-*BDNF*) predispunha os pacientes a epilepsias focais. Lohoff et al.¹³⁷ estudaram uma possível associação entre dois polimorfismos do gene do *BDNF*, incluindo o Val66Met, com a ELT mesial, porém não demonstraram qualquer resultado significativo. Por fim, Nectoux et al.¹³⁸ avaliaram a influência do Val66Met sobre a gravidade da síndrome de Rett. Os autores observaram que meninas com o genótipo Val66Val começam a ter crises mais precocemente que as meninas portadoras do alelo Met, sugerindo um possível efeito protetor deste alelo contra crises epiléticas.

Apesar dos resultados conflitantes até o momento, permanece biologicamente plausível a hipótese de que alelos variantes do *BDNF* possam afetar a função desta proteína, gerando alterações clínicas e eletrofisiológicas em pacientes epiléticos.¹¹¹

5. OBJETIVOS

Este trabalho tem por objetivos:

1. Estudar a prevalência e a distribuição de transtornos psiquiátricos na Epilepsia do Lobo Temporal na nossa população.
2. Estudar os fatores de risco implicados na associação da Epilepsia do Lobo Temporal com transtornos psiquiátricos.
3. Avaliar a influência do polimorfismo Val66Met do gene do *BDNF* no prognóstico clínico de pacientes com ELT, estudando dois aspectos fundamentais:
 - a) Controle medicamentoso de crises epiléticas;
 - b) Presença de comorbidades psiquiátricas.
4. Avaliar o impacto da variabilidade de cada alelo em diferentes aspectos clínicos e eletroencefalográficos da ELT.

Os achados do nosso estudo estão apresentados em três artigos. No primeiro artigo, estudamos a prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes com epilepsia do lobo temporal, utilizando uma entrevista padronizada e estruturada, com critérios diagnósticos em conformidade com o DSM-IV. Encontramos comorbidades psiquiátricas em 54% dos nossos pacientes. Este resultado encontra-se na margem superior do espectro de resultados obtidos em estudos semelhantes, o que nos tentou a supor que a prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes com epilepsia do lobo temporal, em nosso meio, pode ser ainda maior que nos países desenvolvidos.

A segunda parte do trabalho é um estudo sobre fatores de risco para transtornos de humor numa coorte de pacientes com epilepsia do lobo temporal. Nós encontramos duas variáveis com efeitos independentes para transtornos de humor em nossos pacientes: história familiar psiquiátrica positiva e presença de alterações eletroencefalográficas irritativas envolvendo o hemisfério esquerdo. Num modelo de regressão logística, desenvolvemos uma fórmula capaz de prever um diagnóstico de transtorno de humor em nossos pacientes, em 70% dos casos.

Por fim, estudamos o impacto do polimorfismo Val66Met do gene do *BDNF* na epilepsia do lobo temporal, e os resultados foram publicados no terceiro artigo. Apesar de não terem sido encontradas diferenças nas frequências deste polimorfismo entre os grupos de pacientes com epilepsia do lobo temporal e o grupo controle de indivíduos normais, a hipótese de seu envolvimento na fisiopatogenia da epilepsia permanece plausível, e necessita de mais estudos. Neste último estudo, encontramos uma tendência para um impacto exercido por este polimorfismo sobre o desenvolvimento comorbidades psiquiátricas em nossos pacientes, embora ainda não pudéssemos demonstrar uma significância estatística com a amostra estudada até aqui.

6. REFERÊNCIAS

1. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 501-39.
2. Fisher RS, Van Emde BW, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470–2.
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–99.
5. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 207–20.
6. Swinkels WAM, Kuyk J, Van Dyck R, Spinhoven Ph. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 37-50.

7. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48: 2336–44.
8. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, et al. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case–control study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 666–7.
9. Temkin O. *The falling sickness*. 2nd ed. Baltimore: The John Hopkins Press, 1971.
10. Jones JE, Hermann B, Barry JJ, et al. Clinical assessment of axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17: 172-9.
11. Bijl RV, Ravelli A, Van Zessen G. Prevalence of psychiatric disorder in the general population results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Soc Psychiatr Epidemiol* 1998; 33: 587-95.
12. Marcangelo MJ, Ovsiew F. Psychiatric aspects of epilepsy. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30: 781-802.
13. Kanner AM. Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 39-45.

14. Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, et al. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol* 2006; 59: 35-41.
15. Lindvall O, Kokaia Z, Bengzon J, et al. Neurotrophins and brain insults. *Trends Neurosci* 1994; 17: 490-6.
16. Koyama R, Ikegaya Y. To BDNF or not to BDNF: that is the epileptic hippocampus. *Neuroscientist* 2005; 11: 282-7.
17. Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001; 124: 1683-700.
18. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 815-46.
19. Kostopoulos IAW, Merode T, Kessels FGH, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43:1402-9.
20. Heaney DC, Macdonald BK, Everitt A, et al. Socioeconomic variation in incidence of epilepsy: prospective community based study in south east England. *BMJ* 2002; 325: 1013-6.

21. Jallon P. Epilepsy and epileptic disorders, an epidemiological marker? Contributions of descriptive epidemiology. *Epileptic Disord* 2002; 4: 1–13.
22. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 1: 165-70.
23. Sander JW. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. *Epilepsia* 1993; 34:1007–16.
24. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW, et al. Prognosis of epilepsy: a review and further analysis of the first nine years of the British National General Practice Study of Epilepsy, a prospective population-based study. *Epilepsia* 1997; 38: 31–46.
25. Rafnsson V, Olafsson E, Hauser WA, et al. Cause-specific mortality in adults with unprovoked seizures: a population-based incidence cohort study. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 232–6.
26. Camfield CS, Camfield PR, Veugelers PJ. Death in children with epilepsy: a population-based study. *Lancet* 2002; 359:1891–5.
27. Guerreiro CA, Cendes F, Li LM, et al. Clinical patterns of patients with temporal lobe epilepsy and pure amygdalar atrophy. *Epilepsia* 1999; 40: 453-61.

28. Gomes MM, Zeitoune RG, Kropf LAL, et al. A house-to-house survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; 60: 708-11.
29. So EL. Value and limitations of seizure semiology in localizing seizure onset. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23: 353-7.
30. Jam MM, Girvin JP. Seizure semiology: value in identifying seizure origin. *Can J Neurol Sci* 2008; 35: 22-30.
31. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Eng J Med* 2001; 345: 311-8.
32. Foldvary N, Lee N, Thwaites G, et al. Clinical and electrographic manifestations of lesional neocortical temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1997; 49: 757-63.
33. Lahl R, Villagran R, Teixeira W. *Neuropathology of Focal Epilepsies: an atlas*. Glasgow: John Libbey, 2003.
34. Bertram EH. Temporal lobe epilepsy: where do the seizures really begin? *Epilepsy Behav* 2009; 14: 32-7.

35. Feinstein AR. The pretherapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970; 2: 455–68.
36. Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008; 7: 151-60.
37. Krishnamoorthy ES, Reghu R. The psychoses of epilepsy. In *Psychiatric Issues in Epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*. Ettinger A.B.; Kanner A.M. eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 264-71.
38. Trimble MR. *The psychoses of epilepsy*. New York: Raven Press, 1991.
39. Blumer DP. Interictal Dysphoric Disorder. In: *Behavioral Aspects of Epilepsy: principles & practice*. Schachter S.C.; Holmes G.L.; Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A. eds. New York: Demos. 2008: 209-17.
40. Landolt H. Some clinical electroencephalographical correlations in epileptic psychoses (twilight states). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1953; 5: 121.
41. Slater E, Beard AW. The schizophrenia-like psychoses of epilepsy. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 95-150.

42. Gudmundsson G. Epilepsy in Iceland. A clinical and epidemiological investigation. *Acta Neurol Scan* 1966; 43 (Suppl): 124.
43. Rutter M, Graham P, Yule W. *A neuropsychiatric study in childhood*. Clinics in developmental medicine. Heinemann/SIMP, London, 1970.
44. Havlova M. Prognosis in childhood epilepsy. *Acta Univ CarolMed Monogr* 1990; 135: 1–105.
45. Forsgren L, Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res* 1990; 6: 66-81.
46. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 8-19.
47. Jalava M, Sillanpaa M. Concurrent illnesses in adults with childhood-onset epilepsy: a population-based 35-year follow-up study. *Epilepsia* 1996; 37: 1155–63.
48. Offord DR, Boyle MH, Campbell D, et al. One-year prevalence of psychiatric disorders in Ontarians 15 to 64 years of age. *Can J Psychiatry* 1996; 41: 559-63.

49. Hackett R, Hackett L, Bhakta P. Psychiatric disorder and cognitive function in children with epilepsy in Kerala, South India. *Seizure* 1998; 7: 321–4.
50. Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, et al. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 213–9.
51. Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 Health Styles Survey. *Epilepsia* 2006; 47: 1915–21.
52. 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.
53. Perini GI, Tosin C, Carraro C, et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 601–5.
54. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. *Structured Clinical Interview for DSM-IV – TR Axis I disorders – non patient ed.* (SCI I/NP – 2/2001 Revision). New York: Biometric Research Department; 2001.

55. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl. 20): 22-33.
56. Beck AT, Steer RA, Brown, GK. *Beck Depression Inventory Manual—2nd Edition*. San Antonio: The Psychological Corporation, 1996.
57. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *J Applied Psychol Measurement* 1977; 1: 385–401.
58. Sandanger I, Nygard JF, Ingebrigtsen G, et al. Prevalence, incidence and age at onset of psychiatric disorders in Norway. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999; 34: 570–9.
59. Jones JE, Bell B, Fine J, et al. A controlled prospective investigation of psychiatric comorbidity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 2357-60.
60. Manchanda R, Schaefer B, McLachlan R, et al. Interictal psychiatric morbidity and focus of epilepsy in treatment-refractory patients admitted to an epilepsy unit. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1096–8.

61. Swinkels WAM, Kuyk J, De Graaf EH, et al. Prevalence of psychopathology in Dutch epilepsy inpatients: a comparative study. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 441–7.
62. Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl. 10): S21-S47.
63. De Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 540-6.
64. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, et al. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 258-61.
65. Hurwitz TA, Wada JA, Kosaka B, et al. Cerebral organization of affect suggested by temporal lobe seizures. *Neurology* 1985; 25: 1335-7.
66. Bear D, Fedio P. Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1977; 34: 454-67.
67. Robertson MM, Trimble MR, Townsend HR. Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia* 1987; 28: 364-72.
68. Altshuler LL, Devinsky O, Post RM. Depression, anxiety and temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1990; 47: 282-8.

69. Victoroff JI, Benson F, Grafton ST, et al. Depression in complex partial seizures: electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch Neurol* 1994; 51: 155-63.
70. Helmstaedter C, Sonntag-Dillender M, Hoppe C, et al. Depressed mood and memory impairment in temporal lobe epilepsy as a function of focus lateralization and localization. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 696-701.
71. Bromfield EB, Altshuler L, Leideran DB, et al. Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures. *Arch Neurol* 1992; 49: 617-23.
72. Hermann BP, Seidenberg M, Haltiner A, et al. Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1205-18.
73. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, et al. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000; 39: 121-5.
74. Baxendale SA, Thompson PJ, Duncan JS. Epilepsy and depression: the effects of comorbidity on hippocampal volume – a pilot study. *Seizure* 2005; 14: 435-8.

75. Gilliam FG, Santos J, Vahle V, et al. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl. 2): 28-33.
76. Vazquez B, Devinsky O. Epilepsy and anxiety. *Epilepsy Behav* 2003; 4 (Suppl. 4): S20-S25.
77. Beyenburg S, Mitchell AJ, Schmidt D, et al. Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 161-71.
78. Smith DF, Baker GA, Dewey M, et al. Seizure frequency, patient-perceived seizure severity and the psychosocial consequences of intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 1991; 9: 231-41.
79. Jacoby A, Baker GA, Steen N, et al. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. community study. *Epilepsia* 1996; 37: 148-61.
80. Choi-Kwon S, Chung C, Kim H, et al. Factors affecting the quality of life in patients with epilepsy in Seoul, South Korea. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 428-34.

81. Harden CL, Goldstein MA, Ettinger AB. Anxiety disorders in epilepsy. In: Ettinger A.B.; Kanner A.M., eds. *Psychiatric Issues in Epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007: 248-63.
82. Malmgren K, Sullivan M, Ekstedt G, et al. Health-related quality of life after epilepsy surgery: a Swedish multi-center study. *Epilepsia* 1997; 38: 830–8.
83. Baker GA, Jacoby A, Buck D, et al. The quality of life of older people with epilepsy: findings from a U.K. community study. *Seizure* 2001; 10: 92-9.
84. Piazzini A, Cavenini MP, Maggiori G, et al. Depression and anxiety in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 481-9.
85. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl. 2): S31-S41.
86. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 388-98.
87. Adewuya AO, Ola BA. Prevalence of and risk factors for anxiety and depressive disorders in Nigerian adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 342-7.

88. Jacoby A, Snape D, Baker GA. Epilepsy and social identity: the stigma of a chronic neurological disorder. *Lancet Neurol* 2005; 4: 171-8.
89. Baker GA, Brooks J, Buck D, et al. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia* 2000; 41: 98-104.
90. Schmitz B, Trimble M. Psychosis and forced normalization. In: *Behavioral Aspects of Epilepsy: principles & practice*. Schachter S.C.; Holmes G.L.; Kasteleijn-Nolst Trenité D.G.A. Eds. New York: Demos. 2008: 235-43.
91. Flor-Henry P. Psychosis and temporal lobe epilepsy: a controlled investigation. *Epilepsia* 1969; 10: 363-95.
92. Mellers JD, Adachi N, Takei N, et al. SPECT study of verbal fluency in schizophrenia and epilepsy. *Br J Psychiatry* 1998; 173: 69-74.
93. Maier M, Mellers J, Toone B, et al. Schizophrenia, temporal lobe epilepsy and psychosis: an in vivo magnetic resonance spectroscopy and imaging study of the hippocampus/amygdala complex. *Psychol Med* 2000; 30: 571-81.

94. Tebartz Van Elst L, Baeumer D, Lemieux L, et al. Amygdala pathology in psychosis of epilepsy: a magnetic resonance imaging study in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 2002; 125: 140-9.
95. Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Behavior problems in children with new-onset epilepsy. *Seizure* 1997; 6: 283-7.
96. Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, et al. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics* 2001; 107: 115-22.
97. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, et al. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 731-6.
98. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, et al. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246-9.
99. Kondziella D, Alvestad S, Vaaler A, et al. Which clinical and experimental data link temporal lobe epilepsy with depression? *J Neurochem* 2007; 103: 2136-52.
100. Coulter D, McIntyre D, Loscher W. Animal models of limbic epilepsies: what can they tell us? *Brain Pathol* 2002; 12: 240–56.

101. Mazarati A, Shin D, Auvin S, et al. Kindling epileptogenesis in immature rats leads to persistent depressive behavior. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 377-83.
102. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-22.
103. Jobe PC, Weber RH. Affective disorder and epilepsy comorbidity in the genetically epilepsy prone-rat (GEPR). In: Gilliam F.G.; Kanner A.M.; Sheline Y.I.; eds. *Depression and Brain Dysfunction*. London, UK: Taylor & Francis; 2006: 121-58.
104. Yan QS, Jobe PC, Dailey JW. Evidence that a serotonergic mechanism is involved in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy prone rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 252: 105-12.
105. Nemeroff CB, Knight DL, Krishnan RR, et al. Marked reduction in the number of platelet-tritiated imipramine binding sites in geriatric depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 919-23.
106. Malison RT, Price LH, Berman R, et al. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [123I]-2 beta-carbomethoxy- 3 beta-(4-iodophenyl)tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 1090-8.

107. Drevets WC, Frank E, Price JC, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 1375-87.
108. Sargent PA., Kjaer KH, Bench CJ, et al. Brain serotonin1A receptor binding measured by positron emission tomography with.[11C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 174-80.
109. Hasler G, Bonwetsch R, Giovacchini G, et al. 5-HT1A receptor binding in temporal lobe epilepsy patients with and without major depression. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1258-64.
110. Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2006; 6: 79-85.
111. Scharfman H.E. Brain-derived neurotrophic factor and epilepsy a missing link? *Epilepsy Curr* 2005; 5: 83–8.
112. Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptor roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem* 2003; 72: 609-42.
113. Murray KD, Isackson PJ, Eskin TA, et al. Altered mRNA expression for brain-derived neurotrophic factor and type II calcium/calmodulin-dependant protein

kinase in the hippocampus of patients with intractable temporal lobe epilepsy. *J Comp Neurol* 2000; 418: 411–22.

114. Koyama R, Yamada MK, Fujisawa S, et al. Brain-derived neurotrophic factor induces hyperexcitable reentrant circuits in the dentate gyrus. *J Neurosci* 2004; 24: 7215–24.
115. Zagrebelsky M, Holz A, Dechant G, et al. The p75 neurotrophin receptor negatively modulates dendrite complexity and spine density in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2005; 25: 9989–99.
116. Reibel S, Larmet Y, Carnahan J, et al. Brain-derived neurotrophic factor delays hippocampal kindling in the rat. *Neuroscience* 2000; 100: 777–88.
117. Shirayama AY, Chen AC, Nakagawa S, et al. Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression. *J Neurosci* 2002; 22: 3251–61.
118. Scharfman H.E, Goodman JH, Sollas AL, et al. Spontaneous limbic seizures after intrahippocampal infusion of brain-derived neurotrophic factor. *Exp Neurol* 2002; 174: 201–14.

119. Gratacòs M, González JR, Mercader JM, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirms association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 911-22.
120. Karege F, Perret G, Bondolfi G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res* 2002; 109: 143-8.
121. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 70-5.
122. Aydemir O, Deveci A, Taneli F. The effect of chronic antidepressant treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients: a preliminary study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 261-5.
123. Marano CM, Phatak P, Vemulapalli UR, et al. Increased plasma concentration of brain-derived neurotrophic factor with electroconvulsive therapy: a pilot study in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 512-7.

124. Kozisek ME, Middlemas D, Bylund DB. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor tropomyosin-related kinase B in the mechanism of action of antidepressant therapies. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 30-51.
125. Chen ZY, Jing D, Bath KG, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science* 2006; 314: 140-3.
126. Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic difference of the BDNF 196G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genetics B Neuropsychiatr Genet* 2004; 126B: 122-3.
127. Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 2003; 23: 6690–4.
128. Montag C, Reuter M, Newport B, et al. The BDNF val66met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: evidence from a genetic imaging study. *Neuroimage* 2008; 42: 1554-9.
129. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, et al. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: Evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 651-5.

130. Sklar P, Gabriel SB, McInnis MG, et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder: BDNF is a potential risk locus. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 579-93.
131. Sen S, Nesse RM, Stoltenberg SF, et al. A BDNF coding variant is associated with the NEO personality inventory domain neuroticism, a risk factor for depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 397-401.
132. Momose Y, Murata M, Kobayashi K, et al. Association studies of multiple candidate genes for Parkinson's disease using single nucleotide polymorphisms. *Ann Neurol* 2002; 51: 133-6.
133. Ventriglia M, Bocchio Chiavetto L, Benussi L, et al. Association between the BDNF 196 A/G polymorphism and sporadic Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 2002; 7: 136-7.
134. Ribasés M, Gratacós M, Armengol L, et al. Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 745-51.
135. Chou IC, Tsai C, Lee CC, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphisms in febrile seizures. *Epilepsy Res* 2004; 60: 27-9.

136. Kanemoto K, Kawasaki J, Tarao Y, et al. Association of partial epilepsy with brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms. *Epilepsy Res* 2003; 53: 255–8.
137. Lohoff FW, Ferraro TN, Dahl JP, et al. Lack of association between variations in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 66: 59-62.
138. Nectoux J, Bahi-Buisson N, Guellec I, et al. The p.Val66Met polymorphism in the BDNF gene protects against early seizures in Rett syndrome. *Neurology* 2008; 70: 2145-51.

7. ARTIGO 1

Title: Prevalence of Psychiatric Comorbidities in Temporal Lobe Epilepsy: Value of Structured Psychiatric Interviews

Running Title: Psychiatric Comorbidities in TLE

Keywords: Epilepsy, psychiatry, mental disorders, SCID, prevalence, comorbidities

Authors: José Augusto Bragatti¹, Carolina Machado Torres¹, Renata Gomes Londero¹, Juliana Bohn Assmann¹, Vivian Fontana¹, Clarice Pereira Rigotti¹, Maria Paz Loayza Hidalgo², Márcia Lorena Fagundes Chaves¹, Marino Muxfeldt Bianchin¹.

Affiliations: 1. Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Division of Neurology

2. Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Division of Psychiatry

Corresponding author: José Augusto Bragatti

Address: Rua Ramiro Barcelos, 2350 sala 2040 – CEP 90035-003 – Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone number: +5551-21017649

Fax: +5551-32224690

e-mail: jbragatti@hcpa.ufrgs.br

No accompanying vídeo material.

The present study was supported by Brazilian governmental funds.

(MS/CNPq/FAPERGS-06/2006/0615286 and CNPq 305501/2007-0, 504430/2008-4, and 481222/2008-1).

ABSTRACT

Background: Although many studies have demonstrated a great prevalence of psychiatric disorders in epileptic patients, most have used unstructured psychiatric interviews for diagnosis. This approach might lead to significant differences in results observed. In this venue, studies using structured psychiatric interviews are interesting because they allow better comparisons among studies realized in different centers. The present study evaluated the prevalence of major psychiatric comorbidities in a cohort of Southern Brazilian patients with temporal lobe epilepsy using a structured clinical interview.

Methods: We analyzed 98 patients (39 men and 59 women) with temporal lobe epilepsy regarding neuropsychiatric symptoms. Patient mean age was 43 years old and mean epilepsy duration was 25 years. Patients were diagnosed according to the ILAE Classification of Epileptic Syndromes using clinical criteria, EEG, and neuroimaging. All patients were submitted to the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID).

Results: Fifty-three patients (54.1%) presented major psychiatric comorbidities. Humor disorders were observed in 42 patients (42.9%), the most common being neuropsychiatric disorders. Anxiety disorders were the second most frequent disorders, observed in 18 patients (18.4%). Psychotic disorders and substance abuse were observed in 6 patients (6.1%) each.

Conclusions: We observed psychiatric disorders in 54.1% of our epileptic patients. Our results are in agreement with literature data showing that most authors detect psychiatric problems in 10 to 60% of epileptic patients. The wide variation in percentages is

probably attributable to the different patient groups investigated and to the even greater variety of diagnostic methods. Structured psychiatric interviews might contribute to a better evaluation of the real prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy.

INTRODUCTION

Epilepsy is a common neurological disorder. The world prevalence of epilepsy is estimated to range from 0.5 to 1.5% (Sander 2003). The term Epilepsy encompasses different neurological disorders characterized by a tendency to recurrent epileptic seizures. In a simple view, seizures can be seen as the clinical correlates of paroxysmal events generated by an enduring condition of hyperexcitability and hypersynchrony of brain electrical activity. However, although defined by the presence of recurrent seizures, the broad clinical spectrum of epilepsy is much more varied, encompassing abnormalities in cognition, psychiatric status, and social adaptive behaviors that are sometimes grouped together under the term neurobehavioral comorbidities (Elger and Schmidt 2008). This spectrum occurs because epilepsy and neurobehavioral conditions might share some physiopathologic, genetic, environmental, or other mechanisms (Gaitatzis et al. 2004, Hermann et al, 2008).

The association between epilepsy and psychiatric disorders has been known since ancient times. In Hippocrates' book "The Sacred Disease" (circa 400 A.C.) there are references to this association. At that time, divine, moral and paranormal phenomena were pointed out as its main cause. Indeed, for many centuries, physicians believed in an "epileptic personality", a view that is no longer current. In effect, the last 20 years were marked by an explosion of studies about the prevalence of psychiatric disorders in epilepsy (Devinsky 2003). These studies report a very variable prevalence of life-long psychiatric disorders in epileptic patients, ranging from 20 to 40%. In selected populations (temporal lobe epilepsy (TLE) or refractory patients), this prevalence may reach two-fold higher values (Pond and Bidwell 1960, Silberman et al. 1994, Perini et al.

1996, Blumer et al. 1998, Davies et al. 2003, Swinkels et al. 2005, Tellez-Zenteno et al. 2005). Different definitions of psychiatric comorbidities, different study populations, and, the most important, different forms of psychiatric evaluation are factors that might explain the variability found. Regarding the methods for the diagnosis of psychiatric comorbidities in epilepsy, it was only recently that standard structured psychiatric evaluations started to be used. Thus, studies of the prevalence and pattern of psychiatric comorbidities in epileptic patients using structured psychiatric interviews still lacking. The objective of the present study was to determine the prevalence of major psychiatric disorders in a cohort of patients with TLE living in Southern Brazil using a structured psychiatric evaluation. We compare our findings with studies conducted world wide with different methodologies. Moreover, because studies regarding the prevalence of psychiatric comorbidities are hardly done in developing countries, we believe that our study is relevant because it might contribute to a better view of the worldwide prevalence of psychiatric comorbidities in epilepsy.

PATIENTS AND METHODS

We studied a cohort of 98 consecutive patients (59 women and 39 men) with TLE, selected from the Epilepsy Outpatient Clinic of Hospital de Clinicas de Porto Alegre, a tertiary hospital located in Rio Grande do Sul, the southern region of Brazil. Porto Alegre is the capital of Rio Grande do Sul state. The city has a population of 1,416,735, an area of 496.8 km², and an annual per capita income of U\$ 4840.91 (IBGE Cidades@ 2009). Its economy is based on industry, commerce and services. In Brazil, health is the responsibility of the state and its access is universal. As in the rest of the country, health,

education and safety are provided by both public and private services. It is estimated that about 2/3 of the population uses the governmental services.

The inclusion criteria adopted were the semiological and electroencephalographic features of TLE and neuroimaging findings, according to the ILAE definitions for epileptic seizures and syndromes (Commission 1989, Maillard et al. 2004, Pascual 2007).

Patients with generalized or extratemporal focal epilepsies, mental retardation, systemic diseases and penetrating head trauma were excluded.

After giving written informed consent, all patients were submitted to the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) (First et al. 2001), divided into six modules, for the detection of one or more life-long diagnoses of the Axis I Diagnostic and Statistical Manual, fourth edition (DSM-IV) (American Psychiatric Association 2000). The study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

RESULTS

Mean age of the study population was 43.3 (\pm 12.3) years (range: 20 to 75 years), with a mean age at first seizure of 18.1 (\pm 14.3) years (range: 3 months to 67 years) and a mean duration of epilepsy of 25.3 (\pm 12.9) years (range: 2 to 51 years). The main clinical characteristics of the study population are shown in *table 1*. Fifty-three patients (54.1%) had a diagnosis of at least one life-long psychiatric disorder. Forty-two of the SCID-positive patients (42.9%) had a humor disorder; 18 (18.4%) had an anxiety disorder; 6 (6.1%) had a psychotic disorder, and 6 patients had alcohol or drug abuse (*table 2*). An association between humor and anxiety disorders was the most common psychiatric comorbidity observed, being present in 22 patients (41.5%).

Major depression was the most frequent humor disorder observed in our series, being present in 57% of the patients with humor disorders and in 25% of all patients. Dysthymic disorder was observed in 19% of patients with humor disorders (8% of all patients). A past depressive episode was observed in 14% of patients with humor disorders and in 6% of the total patient series. Generalized anxiety disorder was present in 5 patients (28% of patients with anxiety disorders and 5% of all patients), and panic disorder in 6 (2 with agoraphobia). Post-traumatic stress disorder was observed in 3 patients (*table 2*).

In *table 3* we present our findings compared with other reports with different methodologic characteristics. The overall prevalence of psychiatric disorders in our patients was 54%, with a pattern of dominant humor disorders occurring at two-fold higher rates than those for anxiety disorders. These values are high, but similar to those observed in other European or South American studies that used similar structured interviews in populations of epileptic patients attended at tertiary centers (Edeh and Toone 1987, Araújo Filho 2008). Moreover, we found a greater prevalence of psychiatric disorders in our patients when compared with the general population of Porto Alegre, data published in a previous study (Almeida-Filho et al 1997) (*table 4*).

DISCUSSION

We observed a high prevalence of life-long psychiatric disorders in our TLE patients. Psychiatric comorbidities were present in 54.1% of them. The main psychiatric diagnoses found in our series (*table 2*) were humor disorders (found in 42 patients,

42.9% of the total), followed by anxiety disorders (18 patients, 18.4% of the total). Psychotic disorders and substance abuse were observed in 6 patients (6.1%) each. Our results agree with literature reports showing that humor disorders are the most frequent psychiatric comorbidity in TLE patients (Kanner 2005, Schmitz 2005). According to previous reports, a higher prevalence of psychiatric comorbidities is observed in epileptic patients studied at tertiary centers (40-60%) (Victoroff et al. 1994, Ring et al. 1998, Grabowska-Grzyb et al. 2006, Briellman et al. 2007), while population-based studies show an intermediate prevalence of about 20% (Edeh and Toone 1987, Jacoby et al. 1996, Ettinger et al. 2004, Mensah et al. 2006). Nevertheless, in all studies the frequencies of psychiatric disorders among epileptic patients were higher than in the general population (12.2-16.2%) (Kessler et al. 2003, Hasin et al. 2005, Patten et al. 2006).

Several authors have reported a wide variability of psychiatric comorbidities in epileptic patients. The prevalence of these comorbidities varies according to the type of patient studied, the type of psychiatric disorder studied, the duration of the study (last 12 months or life-long), and the type of diagnostic procedure used (structured interview or self-applicable questionnaire) (Silberman et al. 1994, Perini et al. 1996, Blumer et al. 1998). For example, community-based studies of epileptic patients with structured interviews have found prevalences of psychiatric comorbidities ranging from 23.5% to 37.5%, always higher than in the general population (10-20%). In contrast, studies using ICD diagnoses and data from administrative registries have shown more varied results (ranging from 16.8 to 60%) (Pond and Bidwell 1960, Shukla et al. 1979, Jalava and Sillanpaa 1996, Bredkjaer et al. 1998, Hackett et al. 1998, Stefansson et al. 1998). The

highest prevalences were found in populations extracted from lists of individuals with some other associated disease, and therefore probably with a selection bias (Pond and Bidwell 1960, Shukla et al.1979)

The prevalence of psychiatric disorders seems to increase according with the severity of neurological disorders (*figure 1*), in the following sequence: patients with chronic non-neurological diseases, patients with non-epileptic neurological diseases, patients with generalized epilepsies, patients with extratemporal focal epilepsies, patients with non-surgically treatable TLE, and finally, patients eligible for surgery (Manchanda et al. 1996, Glosser et al. 2000, Wrench et al. 2004). The prevalence of psychiatric disorders in TLE patients is, in general, two-fold greater than in the general population (Tellez-Zenteno and Wiebe 2008). Our data are closely similar to those observed in other selected populations of epileptic patients (Davies et al. 2003, Araújo Filho et al. 2008) Indeed, most of our patients (60%) do not have proper seizure control (*table 1*) (Almeida-Filho et al. 1997). Another interesting aspect is the observation that studies conducted with structured interviews tend to point to higher frequencies of neuropsychiatric disorders in epilepsy (see *table 3*). Because the use of structured psychiatric interview is relatively more recent and limited to smaller populations, it is possible that larger epidemiological studies might underestimate the true prevalence of psychiatric disorders in epilepsy. Thus, further observations are necessary to clarify these matters.

We observed more than one type of long-life psychiatric disorder in about 40% of our patients. Most frequently this association was between humor and anxiety disorders. This association has been recognized since ancient times, but its pathophysiologic mechanisms are still poorly understood (Temkin 1971). Studies with adults and children

suffering from epilepsy have shown a high prevalence of this comorbidity in association with epilepsy, sometimes up to 70% (Jones et al. 2005, Kobau et al. 2006). Depression, anxiety and epilepsy seem to share some biological and structural mechanisms related to limbic system dysfunctions. This is an interesting topic which has been intensely investigated over the last few years.

Fear is a frequent type of aura, been observed in about 15% of TLE patients (Devinsky et al. 1995), and sometimes mimics panic attacks (Kanner et al. 2004). A previous study (Strine et al. 2005) found a high prevalence of post-ictal anxiety symptoms in epileptic patients. However, we could not observe this association because there were too few patients with anxiety symptoms in our sample. Goldstein et al. (1999) observed an inverse correlation between seizure frequency and post-ictal anxiety symptoms. The authors suggested that this inverse association might be caused by “habituation” of the anxiety generator circuits (mostly amygdala) due to high seizure frequency, processing them as ordinary events. Another possibility could be that this inverse correlation would be due to the “learned helplessness” phenomenon (Hermann et al. 1996). Further researches are needed to clarify these aspects.

One limitation of our study was its inability to identify humor disorders not yet classified by DSM-IV (Krishnamoorthy et al. 2007). Another limitation of our study is its transverse design which did not permit us to identify psychiatric disorders temporally related to seizures (peri-ictal and interictal symptoms). In these venues, humor disorders are different in epileptic patients when compared to subjects from the general population. There is an increasing recognition of an association between epilepsy and an affective-somatoform disorder named Interictal Dysphoric Disorder. The main symptoms of this

provisional psychiatric diagnosis are temper and euphoria. Other less specific symptoms such as depression, pain, insomnia, fear and anxiety, also compose this new entity (Blumer et al. 2004). Regarding psychotic symptoms, as is the case for humor disorders, there is also a common diagnosis in epileptic patients that is not listed in DSM-IV. This disorder has been named “alternate psychosis”, a concept proposed by Tellenbach (1965) based on Landolt observations (1953), and typifies a genuine psychosis of epilepsy (POE) due to its close relation to epileptic activity. At times, ictal psychotic symptoms may be due to a focal nonconvulsive status epilepticus, with continuous subclinical epileptiform activity involving one frontal or temporal lobe (Schmitz and Trimble 2008). Post-ictal psychosis has a prevalence of about 7% in refractory epileptic patients (Tellez-Zenteno et al. 2007), especially when a double independent epileptic focus is present (Graham and Rutter 1970). Landolt observed a paradoxical EEG normalization in epileptic patients during the manifestation of psychotic symptoms, and called this phenomenon “Forced Normalization” (Landolt 1953). Finally, mood changes preceding (Blanchet and Frommer 1986) or following the epileptic event (Kanner and Balabanov 2002) are quite frequent. As ictal phenomena, however, depression (Taylor and Lochery 1987, Robertson 1992), and mania (Barczak et al. 1998, Humphries and Dickinson 1988), are much less frequent situations.

CONCLUSION

In this study we showed a high prevalence of psychiatric disorders in TLE patients. The most frequent diagnoses found were mood and anxiety disorders. Both conditions occurred simultaneously in 40% of patients. Our data agree with the international

literature. However, because of the high prevalence of neuropsychiatric comorbidities observed in our study, we are tempted to suggest that the prevalence of neuropsychiatric comorbidities in epileptics might be even higher than previously reported. Future studies using structured interviews are needed to clarify this matter.

ACKNOWLEDGEMENTS: the present study was supported by Brazilian governmental funds (MS/CNPq/FAPERGS-06/2006/0615286 and CNPq 305501/2007-0, 504430/2008-4, and 481222/2008-1).

REFERENCES

- Almeida-Filho N, Mari JJ, Coutinho E, França JF, Fernandes J, Andreoli SB, Busnello ED. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity: methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry* 1997, 171: 524-9.
- American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV* (Text revision). 4th ed. Washington: American Psychiatric Press; 2000.
- Araújo Filho GM, Rosa VP, Lin K, Caboclo LOSF, Sakamoto AC, Yacubian EMT. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a study comparing patients with mesial temporal sclerosis and juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008. 13: 196-201.
- Barczak P, Edmunds E, Betts T. Hypomania following complex partial seizures: a report of three cases. *Br J Psychiatry* 1988, 152: 137-9.
- Blanchet P, Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis* 1986, 174: 471-6.
- Blumer D, Wakhlu S, Davies K, Hermann B. Psychiatric outcome of temporal lobectomy for epilepsy: incidence and treatment of psychiatric complications. *Epilepsia* 1998, 39: 478-86.
- Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004, 5:826-40.
- Bredkjaer SR, Mortensen PB, Parnas J. Epilepsy and non-organic non-affective psychosis. National epidemiologic study. *Br J Psychiatry* 1998, 172: 235-8.
- Briellmann RS, Hopwood MJ, Jackson GD. Major depression in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical and imaging correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 78: 1226-30.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989, 30: 389-99.
- Davies S, Heyman L, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003, 45: 292-95.
- Devinsky O, Abramson H, Alper K, Fitzgerald LS, Perrine K, Calderon J, Luciano D. Postictal psychosis: a case control series of 20 patients and 150 controls. *Epilepsy Res* 1995, 20: 247-53.

- Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav* 2003, 4 (Suppl 4): 2-10.
- 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.
- Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008, 12: 501-39.
- Ettinger A, Reed M, Cramer J. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology* 2004, 63: 1008-14.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams J. Structured Clinical Interview for DSM-IV – TR Axis I disorders – non patient ed. (SCI I/NP – 2/2001 Revision). Biometric Research Department, New York; 2001.
- Forsgren L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. *Epilepsia* 1992, 33: 450-8.
- Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Naganska E, Fiszer U. Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006, 8: 411-7.
- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004, 110: 207–20.
- Glosser G, Zvil AS, Glosser DS, O'Connor MJ, Sperling MR. Psychiatric aspects of temporal lobe epilepsy before and after anterior temporal lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000, 68: 53-8.
- Goldstein MA, Harden CL, Ravdin RD, Labar DR. Does anxiety in epilepsy patients decrease with increasing seizure frequency? *Epilepsia* 1999, 40 (Suppl 7): 60-1.
- Graham P, Rutter M. Organic brain dysfunction and child psychiatric disorder. *Br Med J* 1970, 3: 695-700.
- Gudmundsson G. Epilepsy in Iceland: a clinical and epidemiological investigation. *Acta Neurol Scand* 1966, 43 (Suppl. 124).
- Gureje O. Interictal psychopathology in epilepsy: prevalence and pattern in a Nigerian clinic. *Br J Psychiatry* 1991, 158: 700-5.
- Hackett R, Hackett L, Bhakta P. Psychiatric disorder and cognitive function in children with epilepsy in Kerala, South India. *Seizure* 1998, 7: 321-4.

Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2005, 62: 1097-1106.

Havlová M. Prognosis in childhood epilepsy. *Acta Univ Carol Med Monogr* 1990, 135: 1-105.

Hermann BP, Trenerry MR, Colligan RC. Learned helplessness, attributional style, and depression in epilepsy. Bozeman Epilepsy Surgery Consortium. *Epilepsia* 1996, 37: 680-6.

Hermann B, Seidenberg M, Jones J. The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 2008, 7: 151-60.

Humphries SR, Dickinson PS. Hypomania following complex partial seizures. *Br J Psychiatry* 1988, 152: 571-2.

IBGE Cidades@ [<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php>]

Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK community study. *Epilepsia* 1996, 37: 148-61.

Jalava M, Sillanpaa M. Concurrent illnesses in adults with childhood-onset epilepsy: a population-based 35-year follow-up study. *Epilepsia* 1996, 37: 1155-63.

Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005, 17: 172-9.

Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002, 58 (Suppl 5): 27-39.

Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004, 62: 708-13.

Kanner AM. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr* 2005, 5: 21-27.

Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters E, Wang PS. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003, 289: 3095-3105.

Kobau R, Gilliam F, Thurman DJ. Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 HealthStyles Survey. *Epilepsia* 2006, 47: 1915-21.

Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE commission on psychobiology of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007, 10: 349-53.

Landolt H. Some clinical EEG correlations in epileptic psychoses (twilight states). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1953, 5: 121.

Maillard L, Vignal JP, Gavanet M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, Chauvel P, Bartolomei F. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizures subtypes. *Epilepsia* 2004, 45:1590-9.

Manchanda R, Schaefer B, McLachlan RS, Blume WT, Wiebe S, Girvin JP, Parrent A, Derry PA. Psychiatric disorders in candidates for surgery for epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, 61: 82-9.

Mensah SA, Beavis JM, Thapar AK, Kerr M. The presence and clinical implications of depression in a community population of adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006, 8: 213-9.

Pascual MRQ. Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and neurophysiological studies. *Semin Ultrasound CT MRI* 2007, 28: 416-23.

Patten SB, Wang JL, Williams JV, Currie S, Beck CA, Maxwell CJ, El Guebaly N. Descriptive epidemiology of major depression in Canada. *Can J Psychiatry* 2006, 51: 84-90.

Perini GI, Tosin C, Carraro C, Bernasconi G, Canevini MP, Canger R, Pellegrini A, Testa G. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, 61: 601-5.

Pond DA, Bidwell BH. A survey of epilepsy in fourteen general practices: II. Social and psychological aspects. *Epilepsia* 1960, 1: 285-99.

Ring HA, Moriarty J, Trimble MR. A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 64: 601-4.

Robertson MM. Affect and mood in epilepsy: an overview with a focus in depression. *Acta Neurol Scand Suppl* 1992, 140: 127-32.

Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003, 16: 165-70.

Schmitz B. Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2005, 46 (Suppl 4): 45-9.

Schmitz B, Trimble M. Psychoses and forced normalization. In *Behavioral Aspects of Epilepsy*. Edited by Schachter SC, Holmes GL, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA. New York: Demos Medical Publishing; 2008: 235-43.

Shukla GD, Srivastava ON, Katiyar BC.; Joshi V, Mohan PK. Psychiatric manifestations in temporal lobe epilepsy: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979, 135: 411-7.

Silberman EK, Sussamn N, Skillings G, Callanan M. Aura phenomena and psychopathology: a pilot investigation. *Epilepsia* 1994, 35: 778-84.

Stefansson SB, Olafsson E, Hauser WA. Psychiatric morbidity in epilepsy: a case controlled study of adults receiving disability benefits. *J Neurol Neurosurg Neurology* 1998, 64: 238-41.

Strine TW, Kobau R, Chapman DP, Thurman DJ, Price P, Balluz LS. Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: results from the 2002 National Health Interview Survey. *Epilepsia* 2005, 46: 1133-9.

Swinkels WAM, Kuyk J, De Graaf EH, Van Dyck R, Spinhoven PH. Prevalence of psychopathology in Dutch epilepsy patients: a comparative study. *Epilepsy Behav* 2001, 2: 441-7.

Swinkels WAM, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven Ph. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005, 7: 37-50.

Taylor DC, Lochery M. Temporal lobe epilepsy: origin and significance of simple and complex auras. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987, 50: 673-81.

Tellenbach H. Epilepsie als anfallsleiden und als psychose: ueber alternative psychosen paranoider prägung bei "forcierter normalisierung" (Landolt) des elektroencephalogramme epileptischer. *Nervenarzt* 1965, 36: 190-202.

Tellez-Zenteno JF, Wiebe S, Patten SB. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population based analysis. *Epilepsia* 2005, 46: 264-5.

Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007, 48: 2336-44.

Tellez-Zenteno JF, Wiebe S: Prevalence of psychiatric disorders in patients with epilepsy: what we think we know and what we know. In *Psychiatric Controversies in Epilepsies*. Edited by Kanner AM, Schachter S. Amsterdam: Elsevier Inc; 2008: 1-18.

Temkin O: *The falling sickness*. Baltimore: The John Hopkins Press; 1971.

Victoroff JI, Benson F, Grafton ST, Engel J Jr, Mazziotta JC. Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and metabolic correlates. *Arch Neurol* 1994, 51: 155-63.

Wrench J, Wilson SJ, Bladin PF. Mood disturbance before and after seizure surgery: a comparison of temporal and extratemporal resections. *Epilepsia* 2004, 45: 534-43.

TABLES

Table 1. Clinical features of the patients studied.

| | | Number of patients (%) |
|---|------------------|-------------------------------|
| Gender | Men | 39 (39.8%) |
| | Women | 59 (60.2%) |
| Controlled seizures | Yes | 40 (40.8%) |
| | No | 58 (59.2%) |
| Aura | Yes | 64 (65.3%) |
| | No | 34 (34.7%) |
| Family history of epilepsy | Yes | 45 (45.9%) |
| | No | 53 (54.1%) |
| Family history of psychiatric disorders | Yes | 38 (38.8%) |
| | No | 60 (61.2%) |
| Initial Precipitant Insult | Yes | 24 (24.5%) |
| | No | 74 (75.5%) |
| EEG focus lateralization | Right | 32 (32.7%) |
| | Left | 58 (59.2%) |
| | Not lateralized | 8 (8.2%) |
| Neuroimaging | Normal | 26 (26.5%) |
| | Abnormal | 38 (38.8%) |
| | Not available | 34 (34.7%) |
| Antiepileptic drug | Monotherapy | 47 (48.0%) |
| | Polytherapy | 51 (52.0%) |
| Psychotropic drugs | No drugs | 78 (79.6%) |
| | One drug | 16 (16.3%) |
| | Combined therapy | 4 (4.1%) |

Table 2 – DSM-IV Axis I psychiatric diagnoses.

| DIAGNOSIS | N | % |
|--------------------------------|-----------|-------------|
| Humor Disorders | 42 | 42.9 |
| Major Depression | 24 | 24.5 |
| Dysthymic Disorder | 8 | 8.1 |
| Past Depressive Episode | 6 | 6.1 |
| Past Manic Episode | 2 | 2.0 |
| Bipolar Disorder | 1 | 1.0 |
| Anxiety Disorders | 18 | 18.4 |
| Generalized Anxiety Disorder | 5 | 5.1 |
| Panic Disorder | 4 | 4.1 |
| Post-Traumatic Stress Disorder | 3 | 3.1 |
| Panic with Agoraphobia | 2 | 2.0 |
| Specific Phobia | 2 | 2.0 |
| Obsessive Compulsive Disorder | 2 | 2.0 |
| Psychotic Disorders | 6 | 6.1 |
| Substance Abuse | 6 | 6.1 |

Table 3 – Geographical distribution of psychiatric comorbidities in epilepsy

| CONTINENT | COUNTRY | AUTHORS | N | INSTRUMENT | POPULATION | PSYCHIATRIC DISORDERS | HUMOR DISORDERS | ANXIETY DISORDERS | PSYCHOSIS | SUBSTANCE ABUSE |
|---------------|---------|----------------------------------|------|--|---|-----------------------|-----------------|-------------------|-----------|-----------------|
| North America | USA | Victoroff, 1994 [26] | 60 | SCID – DSM-III-R | TLE – candidates for surgery | 70% | 58.3% | 31.7% | 13.3% | - |
| | | Ettinger et al., 2004 [29] | 775 | CES-D | Epilepsy – community-based | - | 36.5% | - | - | - |
| | | Strine et al., 2005 [50] | 427 | Kessler 6 scale | Epilepsy – community-based | - | 32.6% | 14.4% | - | - |
| | | Kobau et al., 2006 [47] | 131 | Health Style Survey (self-reported depression and anxiety) | Epilepsy – community-based | - | 39% | 39% | - | - |
| | Canada | Tellez-Zenteno et al., 2007 [58] | 253 | CIDI | Epilepsy – community-based | 23.5% | 17.4% | 12.8% | - | - |
| Europe | UK | Pond and Bidwell, 1960 [10] | 245 | Unstructured psychiatric interview | Children with epilepsy – community-based | 29% | - | - | - | - |
| | | Graham and Rutter, 1970 [59] | 63 | Unstructured psychiatric interview | Children with epilepsy – community-based | 28.6% | - | - | - | - |
| | | Edeh and Toone, 1987 [21] | 88 | CIS | Epilepsy – selected by general practitioners (GP) | 48% | 22% | 15% | 3.4% | - |
| | | Davies et al., 2003 [9] | 67 | SCID | Epilepsy – community-based | 37% | - | - | - | - |
| | | Gaitatzis et al., 2004 [5] | 5834 | ICD-9 | Epilepsy – selected from | 41% | 18.2% | 11.1% | 9% | 2.4% |

| | | | | | | | | | | |
|---------------|----------------|-----------------------------------|-----|-----------------------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------|----------|
| | | | | | a database generated by GP | | | | | |
| | | Mensah et al., 2006 [31] | 499 | HADS | Epilepsy – from GP | - | 11.2% | - | - | - |
| | Italia | Perini et al., 1996 [13] | 38 | SADS, BDI, STAIX1, STAIX2 | JME and TLE (selected) patients | 80% (TLE), 22% (JME) | 55% (TLE), 17% (JME) | 15% (TLE), 11% (JME) | - | - |
| | Netherlands | Swinkels et al., 2001 [66] | 209 | CIDI | Epilepsy – tertiary epilepsy center | - | 24.9% | 29.7% | 0.5% | 20.1% |
| | Czech Republic | Havlová, 1990 [67] | 225 | Chart review (unstructured) | Cohort of epileptic children | 6.7% | - | - | - | - |
| | Iceland | Gudmundsson, 1966 [68] | 654 | Clinical interview (unstructured) | Epilepsy (community-based) | 54.5% | - | - | 9% | - |
| | | Stefansson et al., 1998 [39] | 241 | ICD-9 | Epileptic patients receiving benefits | 35.3% | - | - | 6.2% | 5% |
| | Sweden | Forsgren, 1992 [69] | 713 | Chart review (unstructured) | Epilepsy – community-based | 5.9% | - | - | 0.7% | - |
| | Finland | Jalava and Sillanpaa, 1996 [36] | 94 | Chart review and ICD-9 | Epilepsy – selected from different sources | 24% | - | - | 3.1% | - |
| | Denmark | Bredkjaer et al., 1998 [37] | 67 | ICD-8 | Epilepsy – community-based | 16.8% | - | - | - | - |
| Asia | India | Hackett et al., 1998 [38] | 26 | ICD-10 | Epilepsy – community-based | 23.1% | - | - | - | - |
| Africa | Nigeria | Gureje et al., 1991 [70] | 204 | CIS | Epilepsy – tertiary center | 37% | - | - | 30% | - |
| South America | Brazil | de Araújo Filho et al., 2008 [22] | 270 | SCID | Refractory TLE and JME | 50% (TLE), 49% (JME) | 25.8% (TLE), 19% | 14.1% (TLE), 23% | 15.8% (TLE), 3% | 2% (JME) |

| | | | | | | | | | | |
|--|--|-----------|----|------|--|-------|-------|-------|-------|------|
| | | | | | from a tertiary epilepsy center | | (JME) | (JME) | (JME) | |
| | | Our study | 98 | SCID | TLE – selected from a tertiary epilepsy center | 54.1% | 42.9% | 18.4% | 6.1% | 6.1% |

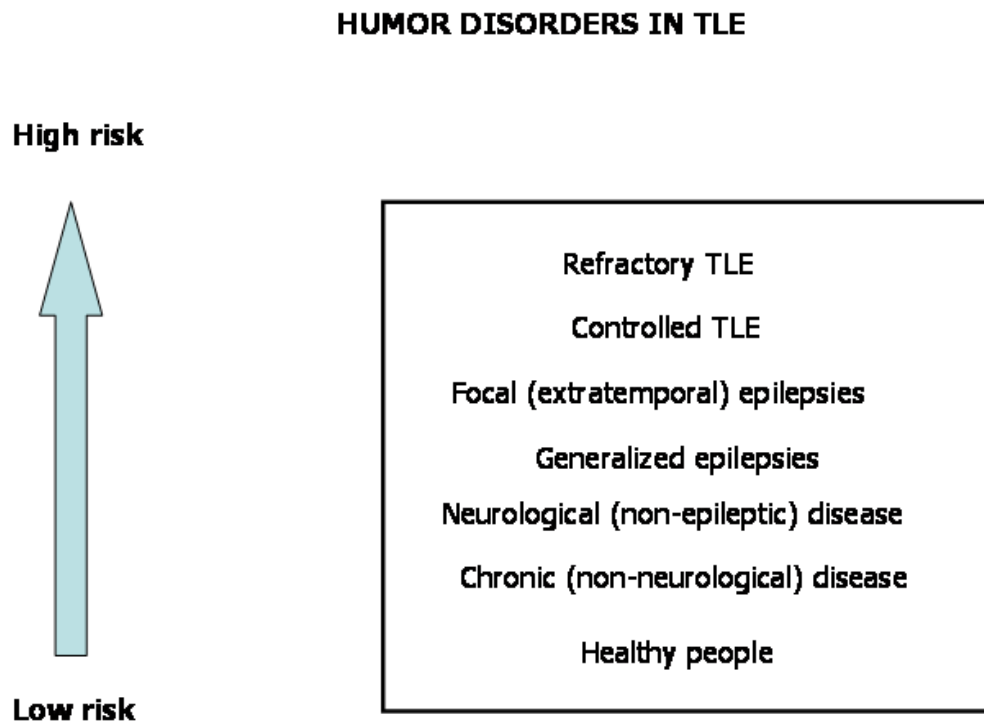
Table 4 – Prevalence of psychiatric comorbidities in our patients and in Porto Alegre

(*) ref 23

| Psychiatric diagnosis | TLE patients (n=98) | General population (n=6471) * |
|------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| Overall | 54.1% | 42.5% |
| Humor disorders | 42.9% | 11.3% |
| Anxiety disorders | 18.4% | 9.6% |
| Psychotic disorders | 6.1% | 2.4% |
| Substance abuse | 6.1% | 9.2% |

FIGURES

Figure 1 – Risks for humor disorder by type of disease.



8. ARTIGO 2

Independent Risk factors Predict Life-long Mood Disorders in Temporal Lobe Epilepsy

José Augusto Bragatti¹

Carolina Machado Torres¹

Juliana Bohn Assmann¹

Vivian Fontana¹

Clarice Pereira Rigotti¹

Maria Paz Loayza Hidalgo²

Márcia Lorena Fagundes Chaves¹

Marino Muxfeldt Bianchin¹

(1) Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Division of Neurology.

(2) Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Division of Psychiatry.

Adress for correspondence: José Augusto Bragatti – Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Division of Neurology – Rua Ramiro Barcelos 2350, sala 2040 – CEP 90.035-003, Porto Alegre, RS, Brazil – e-mail: jbragatti@hcpa.ufrgs.br – Phone number: ++5551-21018520; Fax number: ++5551-32224690.

ACKNOWLEDGEMENTS: the present study was supported by Brazilian governmental funds (MS/CNPq/FAPERGS-06/2006/0615286 and CNPq 305501/2007-0, 504430/2008-4, and 481222/2008-1).

COMPETING INTERESTS: The authors declare that they have no competing interests.

ABSTRACT

Objective: To identify isolated risk factors for predicting mood disorders in temporal lobe epilepsy.

Methods: A cohort study of 97 patients with temporal lobe epilepsy (TLE). The variables studied were age, gender, family history of epilepsy, family history of psychiatric disorders, duration of epilepsy, control of seizures, presence of aura, history of initial precipitant insult, use of recreational or illicit drugs, neuroimaging abnormalities, and lateralization of seizure focus.

Results: Forty-one patients (42.3% of the total population, 78.9% of patients with psychiatric disorders) had mood disorders. A positive family history of psychiatric disorders was significantly associated with an increased chance of a life-long history of mood disorder (O.R. = 3.8; CI_{95%} = 1.6 – 9.1; $p = 0.003$). Also, patients with interictal EEG epileptiform discharges involving the left temporal lobe presented a significantly higher prevalence of life-long mood disorder (O.R. = 2.9; CI_{95%} = 1.1 – 7.8; $p = 0.041$). These associations remained significant after logistic regression, confirming the independent effects of the risk factors observed. The regression model obtained using these two predictors was able to correctly predict the presence or absence of a life-long mood disorder in 71.1% of patients.

Conclusion: The present study points out that a positive family history of psychiatric disorders and interictal EEG epileptiform discharges involving the left temporal lobe are isolated risk factors for mood disorders in temporal lobe epilepsy. Overall, our study suggests that biological factors are crucial for mood disorders development in temporal lobe epilepsy. Further studies are necessary to specify genetic and

anatomical substrates as well as to understand how they come together to generate mood disorders in patients with temporal lobe epilepsy.

KEYWORDS: Epilepsy, Psychiatric Disorders, Comorbidities, Temporal Lobe Epilepsy, Risk Factors.

1. INTRODUCTION

Epilepsy, like all chronic diseases, is associated with several cognitive, behavioral and psychiatric comorbidities.¹⁻³ There are many evidences that the presence of a psychiatric disorder in epileptic patients exerts a stronger impact over quality of life than other clinical variables, including seizure frequency and severity.^{4, 5} For this reason, proper diagnosis and treatment of psychiatric comorbidities in epilepsy, and especially mood disorders, are essential issues in the modern treatment of epilepsy.

Depression is the most frequent psychiatric disorder in epileptic patients, and is more prevalent in temporal or frontal epilepsies, and in patients with poor seizure control.⁶⁻⁹ Patients with active epilepsy have a five-fold higher risk for depression compared with epileptic patients in seizure remission.¹⁰ The risk for depression in epilepsy was estimated to be 1.5 times higher in epilepsy than in other chronic diseases, like asthma and diabetes.¹¹ These evidences support a role for biological mechanisms that could explain the development of epilepsy and humor disorders in the same patient. Among these mechanisms are possible genetic factors and limbic system dysfunctions.

Despite the general consensus that depression is more often observed in epileptic patients than in the general population, studies looking for independent risk factors for such association are still lacking. This is particularly true for patients in the developing world, where about 75% of epileptics are currently living¹² but, paradoxically, studies of this type are scarce. These studies are important for an earlier identification of epileptic patients at risk to develop mood disorders and may also help to clarify the mechanisms involved in the development of psychiatric symptoms in epileptic patients.

Thus, the objective of the present study was to identify isolated risk factors for mood disorders in epilepsy. Moreover, we believe that our research has additional importance because we are studying a population living in the developing world, where studies of this type are very necessary.

2. METHODS

Patients

We studied a cohort of 97 consecutive patients (59 women and 39 men) with temporal lobe epilepsy (TLE) selected from the Epilepsy Outpatient Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a tertiary hospital located in Rio Grande do Sul, the southern region of Brazil. Porto Alegre is the capital of Rio Grande do Sul state. The city has a population of 1,416,735, an area of 496.8 km², and an annual per capita income of US\$ 4840.91.¹³ Its economy is based on industry, commerce and services. In Brazil, health is the responsibility of the state and access is universal. As is the case for the rest of the country, health, education and safety are provided by both public and private services. It is estimated that about 2/3 of the population use governmental services. The clinical variables studied were age, gender, family history of epilepsy, family history of psychiatric disorders, duration of epilepsy, control of seizures, presence of aura, history of initial precipitant insult, use of recreational or illicit drugs, neuroimaging abnormalities, and lateralization of seizure focus. Inclusion criteria were patients with semiological and electroencephalographic (EEG) features of TLE¹⁴⁻¹⁶ and compatible neuroimaging. Exclusion criteria were patients with generalized or focal extratemporal epilepsies, mental retardation, systemic diseases, and penetrating head trauma. All patients signed an informed consent term. This study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

EEG and neuroimaging variables

We included patients using the 1989 electroclinical international classification of the epilepsies by ILAE.¹⁴ Interictal anterior temporal discharges (localized in electrodes F7/F8) were classified as lateralized if they had a predominance of 90%

over the opposite hemisphere. A 60:40% relation was classified as non-lateralized. When available, patients were submitted to a MRI exam, to make a pathological diagnostic.

Psychiatric evaluation

The patients were submitted to a structured clinical interview (SCID) ¹⁷ divided into six modules, with a search for a life-long diagnosis using the Axis I Diagnostic and Statistical Manual Fourth Edition (DSM-IV).¹⁸

Statistical analysis

Categorical variables were compared by the two-tailed Fisher exact test and numerical variables by the independent Student t-test, with the Levene's test for equality of analysis of variance. In order to examine the independent effect of each factor on humor disorders we used a binary logistic regression model. To determine the number of independent variables to be included in our logistic regression model we used the parameters suggested by Stevens.¹⁹ Results are reported as odds ratio (95% confidence interval) and were considered significant if *p* was lower than 0.05.

Logistic regression was also used to calculate the predictive value of each independent variable as a predictor of mood disorders in temporal lobe epilepsy by using the following equation:

$$\text{Prob (event)} = 1/(1 + e^{-Z})$$

Prob (event) is the estimated probability of having mood disorder according with risk predictors (Z):

$$Z = B_0 + (B_1 * \text{PPFH}) + (B_2 * \text{LTLS}), \text{ where}$$

$B_0 = 1.0$; $B_1 = - 0.45$; $B_2 = - 0.83$.

Based on the binary logistic regression results, positive psychiatric familial history (PPFH) and left temporal lobe involvement (LTLI) were used as the independent variables (see table 4). The regression parameters B_0 , B_1 and B_2 were estimated by logistic regression procedure. All statistical analyses were carried out with the SPSS statistical package for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. RESULTS

A total of 97 patients, 58 (60%) women and 39 (40%) men, were studied. Mean age was 43.4 (± 12.3) years, mean age at the onset of seizures was 18.3 (± 14.3) years, and mean duration of epilepsy was 25.3 (± 13.0) years. Demographic data are presented in Table 1.

Fifty- two (53.6%) patients had a long-life Axis I DSM-IV psychiatric disorder. Forty-one (42.3% of the total population, 78.9% of patients with psychiatric disorders) had humor disorders; 20 patients (20.6% of the total, 38.5% of patients with psychiatric disorders) had an anxiety disorder; 6 patients (6.2% of the total, 11.5% of patients with psychiatric disorders) had a psychotic disorder, and 6 patients had alcohol or drug abuse (see Table 2). The most frequent psychiatric comorbidity encountered was an association between humor and anxiety disorders, which was observed in 22 patients (42% of patients with psychiatric disorders).

The association between the variables studied and risk for humor disorders in TLE are shown in Table 3. A positive family history of psychiatric disorders was significantly associated with an increased chance of a life-long history of humor disorder (O.R. = 3.8; $CI_{95\%} = 1.6 - 9.1$; $p = 0.003$). Also, patients with interictal EEG epileptiform discharges involving the left temporal lobe presented a significantly

higher prevalence of life-long humor disorder (O.R.= 2.9; CI_{95%} = 1.1 – 7.8; $p = 0.041$). These associations remained significant after logistic regression, confirming the independent effects of the risk factors observed.

Based on the presence of positive familial history of psychiatric disorders and EEG interictal evidence of left hemisphere involvement, the regression model obtained was able to correctly predict the presence or absence of a life-long mood disorder in 71.1% of patients. These results are showed in Figure 1.

4. DISCUSSION

Our results agree with previous studies showing that humor disorders are the most frequent psychiatric disorders observed in epileptic patients.^{20, 21} The highest prevalence is observed in patients from tertiary health care centers (40-60%)²²⁻²⁶, while a lower prevalence is observed in general populations (about 20%).^{7, 27, 28} Moreover, in our study a positive family history of psychiatric disorders and EEG interictal activity involving the left temporal lobe were independently associated with humor disorders in TLE. These two independent factors might offer some insight about the possible mechanisms involved in the development of humor disorders in TLE.

In our study, patients with a positive family history of psychiatric disorders had a four-fold increased risk for a diagnosis of a life-long humor disorder as also reported in a previous study. Robertson et al.²⁹, studying 66 consecutive patients with a combined clinical diagnosis of depression and epilepsy seen over a 2-year period at the Institute of Neurology of London, found a family history of psychiatric illness in 34 of them (52%). Depression was the most common reported condition. Because of this familial association, genetic disorders may be important for the development of

humor disorders in epilepsy. We believe that the identification of these genetic factors should be a matter of intense research in the near future.

In our study, patients with interictal EEG epileptiform discharges on the left hemisphere had a three-fold increased risk for the diagnosis of a life-long humor disorder. Lateralization of the irritative zone as a neurobiological factor involved in the genesis of humor disorders in epilepsy has been studied before, but this issue remains unsolved.^{28, 30-32} Bromfield et al.³⁰ showed that patients with a left temporal focus had more depressive symptoms. Victoroff et al.²² studied 53 candidates for epilepsy surgery and observed that an epileptogenic zone in the left temporal lobe was associated with a higher frequency of depression. Hermann et al.³³ found a direct association between frontal dysfunction (assessed by the Wisconsin Card Sort Test) and dysphoria severity in patients with a left temporal seizure focus. Although many studies have correlated depressive affect with an epileptogenic zone located in the left hemisphere^{22, 28, 29, 34-36}, others have failed to confirm this association³⁷, and this issue remains unsolved. As Hurwitz et al. hypothesized,³⁵ the dominant hemisphere could be related to positive emotional states. Seizure activity in one hemisphere might “release” the opposite side. Alternatively, as stated by Lambert and Robertson, seizure activity in the nondominant hemisphere could result in neglect of negative emotions.³⁸ Our study is important to clarify this matter because we studied only TLE patients, ensuring the involvement of the limbic system in their epileptic disorder.

Other authors³⁹⁻⁴¹ have reported that gender, seizure frequency, age at the onset of epilepsy, and duration of epilepsy are risk factor for humor disorders in TLE. We, as well as several other authors, were unable to confirm these associations. A plausible hypothesis for this discrepancy is that the development of depressive

symptoms in epileptic patients is not dependent on the severity of seizures. It is plausible that common physiopathological mechanisms such as limbic system dysfunction or genetic predispositions present in both disorders might play a much more important role in the association between epilepsy and humor disorders.⁴²

In the present study, about 40% of the patients with a life-long psychiatric diagnosis had more than one psychiatric disorder, and the most frequent comorbidity was an association between a humor and an anxiety disorder. This not yet clarified association has been known since ancient times.⁴³ More recently, studies on adults and children with epilepsy showed a high prevalence of these comorbidities in association with epilepsy, with prevalences as high as 70%.⁴⁴⁻⁴⁶ It is interesting to observe that not only humor disorders and epilepsy are associated each other, but that anxiety is also related to both. In fact, humor disorders, anxiety disorders, and epilepsy seem to share common neurobiological and neuroanatomic mechanisms that only recently started to be better understood.

Limitations of our study exist and we recognize them. One of these limitations concerns the incapacity to diagnose humor disorders not yet defined in the DSM-IV.⁴⁷ There is a consensus that humor disorders have special presentations in epileptic patients compared to the general population. For example, there is an increasing recognition of an association between epilepsy and an affective-somatoform disorder named Interictal Dysphoric Disorder (IDD), characterized by angry and dysphoric humor outbursts associated with less specific affective symptoms such as depression, anergy, pain, insomnia, fear, and anxiety.⁴⁸ Moreover, due to its transverse design, this study was unable to discriminate psychiatric conditions temporally related to the occurrence of seizures like peri-ictal or interictal disorders. It is a relatively common observation that humor changes precede the beginning of the

epileptic event⁴⁹, and also occur as a post-ictal phenomenon.²⁰ Peri-ictal depression^{51, 52} and mania^{52, 53} are less frequent situations but are also possible. Finally, not all patients were submitted to a brain MRI to confirm the diagnosis of TLE and to rule out extratemporal lesions. However, we adopted an electroclinic criterion for classification and included only the patients with epileptiform discharges stringently limited to one or both anterior temporal regions. Indeed, with this procedure we excluded the majority of patients with extrahippocampal temporal lesions (who tend to have more diffuse temporal EEG discharges)⁵⁴, and patients with the so-called “pseudotemporal epilepsy” (who normally show clinical signs of a seizure of extratemporal origin).⁵⁵

The present study points out genetic and anatomically related substrates as important and independent factors involved with mood disorders in temporal lobe epilepsy, suggesting the direction for future research. Studies assessing the role of different genetic mechanisms and of complex limbic neural networks in the genesis of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy seem to be necessary for a better understanding of the association between temporal lobe epilepsy and humor disorders.

6. REFERENCES

1. Devinsky O. (2003) Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav* 4 (Suppl. 4): S2-S10.
2. Hermann B.P., Jones J.E., Sheth R., et al. (2008) Growing up with epilepsy: a two-year investigation of cognitive development in children with new onset epilepsy. *Epilepsia* 49: 1847-1858.
3. Hermann B., Seidenberg M., Jones J. (2008) The neurobehavioural comorbidities of epilepsy: can a natural history be developed? *Lancet Neurol* 7: 151-160.
4. Boylan L.S., Flint L.A., Labovitz D.L., Jackson S.C., Starner K., Devinsky O. (2004) Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 62: 258-261.
5. Lehrner J., Kalchmayr R., Serles W., et al. (1999) Health-related quality of life (HRQOL) activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure* 8: 88-92.
6. Edeh J., Toone B. (1987) Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *Br J Psychiatry* 151: 95-101.
7. Mendez M.F, Doss R.C., Taylor J., Salguero P. (1993) Depression in epilepsy: relationship to seizures and anticonvulsant therapy. *J Nerv Ment Dis* 181: 444-447.
8. Jacoby A., Baker G.A., Steen N., Potts P., Chadwick D.W. (1996) The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a UK community study. *Epilepsia* 37: 148-161.

9. O'Donoghue M.F., Goodridge D.M., Redhead K., Sander J.W., Duncan J.S. (1999) Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. *Br J Gen Pract* 49: 211-214.
10. Tellez-Zenteno J.F., Patten S.B., Jetté N., Williams J., Wiebe S. (2007) Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 48: 2336-2344.
11. Ettinger A., Reed M., Cramer J. (2004) Epilepsy Impact Project Group. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology* 63: 1008-1014.
12. Sander J.W. (2003) The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 16: 165-170.
13. IBGE Cidades@ [<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/default.php>].
14. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: 389-399.
15. Maillard L., Vignal J.P., Gavanet M., et al. (2004) Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizures subtypes. *Epilepsia* 45: 1590-1599.
16. Pascual M.R.Q. (2007) Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and neurophysiological studies. *Semin Ultrasound CT MRI* 28: 416-423.
17. First M.B., Spitzer R.L., Gibbon M., Williams J. (2001) Structured Clinical Interview for DSM-V – TR Axis I disorders – non patient ed.(SCI I/NP – 2/2001 Revision). New York: Biometric Research Department.

18. American Psychiatric Association. (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (Text revision). 4th ed. Washington: American Psychiatric Press.
19. Stevens J. (1996) Applied multivariate statistics for the social sciences (3rd ed.). Mahwah, NJ: Erlbaum.
20. Kanner A.M. (2005) Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr* 5: 21-27.
21. Schmitz B. (2005) Depression and mania in patients with epilepsy. *Epilepsia* 46 (Suppl. 4): 45-49.
22. Victoroff J.I., Benson F., Grafton S.T., Engel J. Jr, Mazziotta J.C. (1994) Depression in complex partial seizures: electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch Neurol* 51: 155-163.
23. Wrench J., Wilson S.J., Bladin P.F. (2004) Mood disturbance before and after seizure surgery: a comparison of temporal and extratemporal resections. *Epilepsia* 45: 534-543.
24. Grabowska-Grzyb A., Jedrzejczak J., Naganska E., Fiszer U. (2006) Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 8: 411-417.
25. Ring H.A., Moriarty J., Trimble M.R. (1998) A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 601-604.
26. Briellmann R.S., Hopwood M.J., Jackson G.D. (2007) Major depression in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: clinical and imaging correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 1226-1230.
27. de Boer H.M., Mula M., Sander J.W. (2008) The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav* 12: 540-546.

28. Altshuler L.L., Devinsky O., Post R.M. (1990) Depression, anxiety and temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 47: 282-288.
29. Robertson M.M., Trimble M.R., Townsend H.R. (1987) Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia* 28: 364-372.
30. Bromfield E.B., Altshuler L., Leideran D.B., et al. (1992) Cerebral metabolism and depression in patients with complex partial seizures. *Arch Neurol* 49: 617-623.
31. Septien L., Giroud M., Didi-Roy R. (1993) Depression and partial epilepsy: relevance of laterality of the epileptic focus. *Neurol Res* 15: 136–138.
32. Kanner A.M., Palac S. (2000) Depression in epilepsy: a common but often unrecognized maladie. *Epilepsy Behav* 1: 37–51.
33. Hermann B.P., Seidenberg M., Haltiner A., Wyler A.R. (1991) Mood state in unilateral temporal lobe epilepsy. *Biol Psychiatry* 30: 1205-1218.
34. Perini GI, Tosiu C, Carraro C, et al. (1996) Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 601–605.
35. Hurwitz T.A., Wada J.A., Kosaka B.A., Strauss E.H. (1985) Cerebral organization of affect suggested by temporal lobe seizures. *Neurology* 25: 1335-1337.
36. Bear D., Fedio P. (1977) Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 34: 454-467.
37. Helmstaedter C., Sonntag-Dillender M., Hoppe C., Elger C.E. (2004) Depressed mood and memory impairment in temporal lobe epilepsy as a function of focus lateralization and localization. *Epilepsy Behav* 5: 696-701.

38. Lambert M.V., Robertson M.M. (1999) Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia* 40 (Suppl 10): 21-47.
39. Kogeorgos J., Fonagy P., Scott D.F. (1982) Psychiatric symptom patterns of chronic epileptics attending a neurologic clinic: a controlled investigation. *Br J Psychiatry* 140: 236-243.
40. Perini G., Mendius R. (1984) Depression and anxiety in complex partial seizures. *J Nerv Ment Dis* 172: 287-190.
41. Robertson M.M. (1985) Depression in patients with epilepsy: an overview and clinical study. In Trimble M.R. ed. *The Psychopharmacology of Epilepsy*. Chichester: John Wiley and Sons: 65-82.
42. Kanner A.M. (2008) Mood disorder and epilepsy: a neurobiologic perspective of their relationship. *Dialogues Clin Neurosci* 10: 39-45.
43. Temkin O. *The falling sickness*. 2nd ed. Baltimore: The John Hopkins Press.
44. Caplan R., Siddarth P., Gurbani S., Hanson R., Sankar R., Shields W.D. (2005) Depression and anxiety disorders in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 46: 720-730.
45. Jones J.E., Hermann B.P., Barry J.J., Gilliam F., Kanner A.M., Meador K.J. (2005) Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17: 172-179.
46. Kobau R., Gilliam F., Thurman D.J. (2006) Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: results from the 2004 Health Styles Survey. *Epilepsia* 47: 1915-1921.
47. Krishnamoorthy E.S., Trimble M.R., Blumer D. (2007) The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE commission on psychobiology of epilepsy. *Epilepsy Behav* 10: 349-353.

48. Blumer D., Montouris G., Davies K. (2004) The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav* 5:826–840.
49. Blanchet P., Frommer G.P. (1986) Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis* 174: 471-476.
50. Taylor D.C., Lochery M. (1987) Temporal lobe epilepsy: origin and significance of simple and complex auras. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50: 673-681.
51. Robertson M.M. (1992) Affect and mood in epilepsy: an overview with a focus in depression. *Acta Neurol Scand Suppl* 140: 127-132.
52. Barczak P., Edmunds E., Betts T. (1988) Hypomania following complex partial seizures: a report of three cases. *Br J Psychiatry* 152: 137-139.
53. Humphries S.R., Dickinson P.S. (1988) Hypomania following complex partial seizures. *Br J Psychiatry* 152: 571-572.
54. Hamer H.M., Najm I., Mohamed A., Wyllie E. (1999) Interictal epileptiform discharges in temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis versus medial temporal lobe tumors. *Epilepsia* 40: 1261-1268.
55. Andermann F. (2003) Pseudotemporal vs neocortical temporal epilepsy: things aren't always where they seem to be. *Neurology* 61: 732-733.

TABLES

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the population studied.

| | | N | % |
|---|--------------------|----------|----------|
| Population | | 97 | 100 |
| Gender | Men | 39 | 40.2 |
| | Women | 58 | 59.8 |
| Seizure control | Yes | 40 | 41.2 |
| | No | 57 | 58.8 |
| Aura | Yes | 64 | 66 |
| | No | 33 | 34 |
| Positive Familial History for Epilepsy | Yes | 45 | 46.4 |
| | No | 53 | 53.6 |
| Positive Familial History for Psychiatric Disorders | Yes | 37 | 38.1 |
| | No | 60 | 61.9 |
| Initial Precipitant Insult | Yes | 24 | 24.7 |
| | No | 73 | 75.3 |
| EEG lateralizing focus | Right | 33 | 34.0 |
| | Left | 56 | 57.7 |
| | Non-lateralizatory | 8 | 8.3 |
| Neuroimaging | Normal | 11 | 11.3 |
| | Abnormal | 28 | 28.9 |
| | Unavailable | 58 | 59.8 |
| Antiepileptic therapy | Monotherapy | 47 | 48.5 |
| | Polytherapy | 50 | 51.5 |
| Psychotropic Drugs | None | 77 | 79.4 |
| | One drug | 16 | 16.5 |
| | Combined therapy | 4 | 4.1 |

Table 2 – Axis I DSM-IV diagnoses of TLE patients.

| DIAGNOSIS | N | % OF MD | % OF +SCID |
|-------------------------|----|---------|------------|
| Major depression | 24 | 58.5 | 46.1 |
| Dysthymic disorder | 8 | 19.5 | 15.4 |
| Past depressive episode | 6 | 14.6 | 11.5 |
| Cyclothymic disorder | 1 | 2.4 | 1.9 |
| Past manic episode | 1 | 2.4 | 1.9 |
| Bipolar disorder | 1 | 2.4 | 1.9 |

MD: mood disorders; +SCID: patients with psychiatric disorders.

Table 3 – Risk factors for life-long humor disorders (n=41).

| FACTOR | N | % | O.R. | 95% C.I. | <i>p</i> |
|----------------------------|----|----|------|-------------|----------|
| GENDER | | | | | |
| Female | 28 | 68 | 0.5 | (0.2-1.2) | 0.21 |
| Male | 13 | 32 | | | |
| FH OF EPILEPSY | | | | | |
| Yes | 23 | 56 | 2.0 | (0.9-4.5) | 0.15 |
| No | 18 | 44 | | | |
| FH OF PSYCHIATRIC DISORDER | | | | | |
| Yes | 23 | 56 | 3.8 | (1.6 – 9.1) | 0.003* |
| No | 18 | 44 | | | |
| CONTROLLED SEIZURES | | | | | |
| Yes | 14 | 34 | 1.7 | (0.7-3.8) | 0.30 |
| No | 27 | 66 | | | |
| AURA | | | | | |
| Yes | 30 | 73 | 1.6 | (0.6-2.0) | 0.28 |
| No | 11 | 27 | | | |
| FOCUS LATERALIZATION | | | | | |
| Right | 7 | 17 | 2.9 | (1.1 – 7.8) | 0.041* |
| Left | 34 | 83 | | | |
| BRAIN MRI | | | | | |
| Lesional | 12 | 71 | 0.5 | (0.2-1.0) | 1.00 |
| Normal | 5 | 29 | | | |
| CNS DEPRESSOR DRUGS | | | | | |
| Yes | 19 | 46 | 0.9 | (0.4-2.1) | |
| No | 22 | 54 | | | 1.00 |
| IPI | | | | | |
| Yes | 10 | 24 | 0.4 | (0.2-1.8) | 1.00 |
| No | 31 | 76 | | | |

FH = Familial History; IPI = Initial Precipitant Insult.

Table 4 – Corrected risk factors of humor disorders in temporal lobe epilepsy.

| Risk factor | Crude O.R. | 95% C.I. | <i>p</i> | Adjusted O.R. | 95% C.I. | <i>p</i> |
|--|---------------|-----------|----------|------------------|-----------|----------|
| Positive familial psychiatric history | 3.8 | 1.6 – 9.1 | 0.003 | 4.0 | 1.6 – 9.8 | 0.002 |
| Left temporal focus | 2.9 | 1.1– 7.8 | 0.041 | 3.1 | 1.1 – 8.8 | 0.031 |

Figure 1

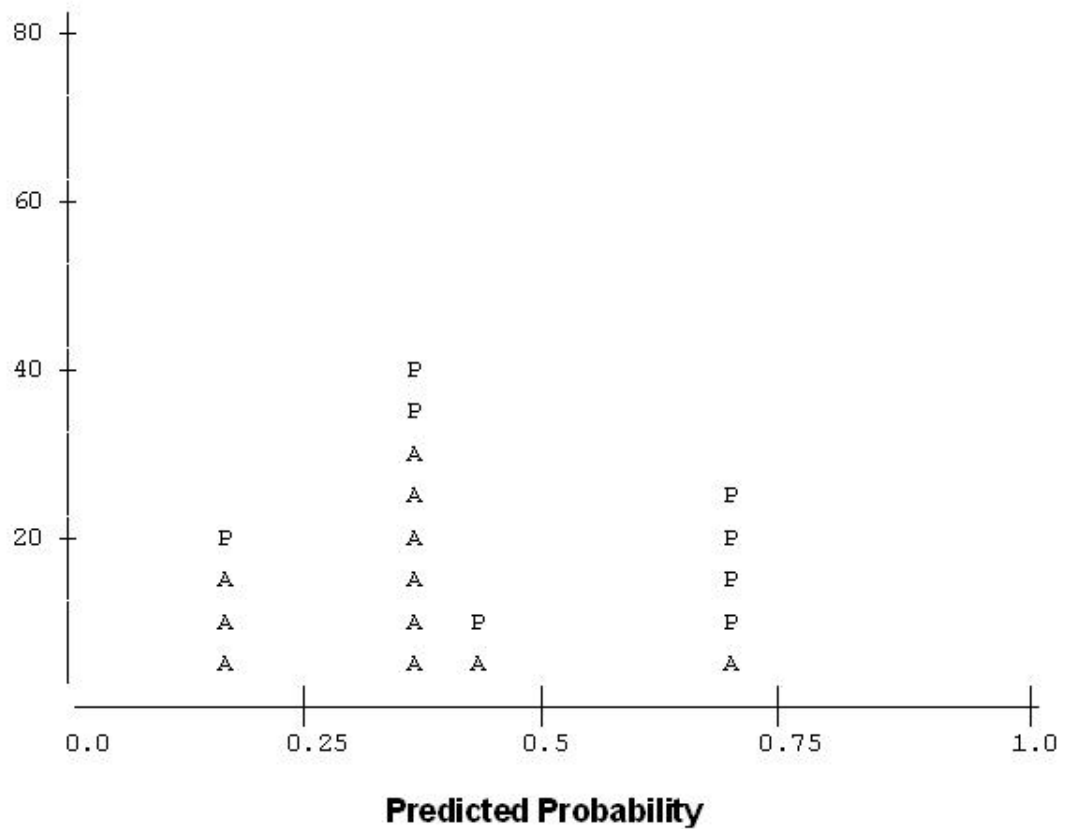


Figure 1. Estimated probabilities based on a positive familiar history of psychiatric disorders and left hemisphere involvement. The prediction was correct for having mood disorders if the predicted probability (pp) was >0.5 . The closer the pp value of each patient approaches the value 1, the higher the estimated probability of having life-long mood disorder in temporal lobe epilepsy. The prediction was correct for patients that do not develop mood disorders if the pp was ≤ 0.5 . The closer pp value approaches the value 0, the higher the estimated probability of not having mood life-long mood disorder in temporal lobe epilepsy. In the figure “A” means absence and “P” means presence of life-long mood disorders. Each symbol (A or P) represents 5 patients. Overall the model correctly predicted the life-long probability of having a mood disorder in 71.1% of the patients.

9. ARTIGO 3

No Major Impact of Val66Met *BDNF* Gene Polymorphism in Temporal Lobe Epilepsy

José Augusto Bragatti⁽¹⁾, Laila Cigana Schenkel⁽²⁾, Carolina Machado Torres⁽¹⁾, Gisele Gus Manfro⁽³⁾, Carolina Blaya⁽³⁾, Ana Claudia de Souza⁽¹⁾, Diogo Onofre Gomes de Souza⁽⁴⁾, Laura Bannach Jardim⁽²⁾, Sandra Leistner-Segal⁽²⁾, Marino Muxfeldt Bianchin⁽¹⁾

- (1) Division of Neurology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- (2) Medical Genetics Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- (3) Division of Psychiatry, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.
- (4) Biochemistry Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

ABSTRACT

Objective: To report the frequencies of Val66Met *BDNF* polymorphism in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and compare to normal controls. To study if Val66Met *BDNF* polymorphism promotes clinically relevant differences in major clinical or electroencephalographic variables of TLE.

Methods: A case-control study comparing the frequencies of Val66Met *BDNF* polymorphism between Caucasian patients with TLE and controls. In a second step we studied separately the patients, evaluating variables related to the epileptogenic process.

Results: The Val66Met *BDNF* polymorphism frequency in epileptic patients was not different from the normal controls. Moreover, the presence of Val66Met *BDNF* polymorphism in epileptics did not affect age at epilepsy onset, control of seizures, presence of aura, or extension of EEG irritative zone. Also, the distribution of Val66Met *BDNF* polymorphism was not different among patients regarding gender or positive familial history of epilepsy.

Conclusion: In spite of abundant evidences that Val66Met *BDNF* polymorphism has impact on several different neurological or psychiatric disorders, we conclude that a major impact of Val66Met polymorphism as a risk factor or disease modifier in TLE is unlikely.

KEYWORDS: BDNF, Val66Met, Temporal Lobe Epilepsy, Seizure

1. INTRODUCTION

Neurotrophins are a family of polypeptides that includes Nerve Growth Factor (NGF), Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), Neurotrophin-3 (NT-3), and Neurotrophin-4 (NT-4). They play a critical role in the ontogenesis and plasticity of the nervous system. BDNF is the most plentiful neurotrophin in humans. It promotes growth and development of immature neurons, and increases survival and functioning of adult neurons.¹

The *BDNF* gene encodes a precursor peptide (proBDNF) which is proteolytically cleaved to form the mature protein.¹ A frequent single nucleotide polymorphism (SNP) in the human *BDNF* gene (dbSNP number rs6265) has been identified. This SNP is the result of valine substitution for methionine at codon 66, and was named Val66Met.¹ Several clinical, neuroimaging and molecular investigations have demonstrated a functional importance of the Val66Met polymorphism.^{2,3} Val/Met individuals have been shown to have smaller hippocampal and brain volumes^{1,2,3}, and also impaired hippocampal function when compared with homozygote individuals (Val/Val).^{1,2,3} Finally, Val66Met polymorphism has been linked to an altered susceptibility to a series of neuropsychiatric disorders, such as anxiety, mood and eating disorders, as well as Parkinson's and Alzheimer's diseases.^{1,3,4}

Until now, four studies assessed the impact of *BDNF* gene variants in human epilepsy. The first time a genetic association between human epilepsy and a *BDNF* gene variant was observed, it was related with a polymorphism in the noncoding position 240 of the *BDNF* gene.⁵ However, another study could not show this association, neither an association between Val66Met and TLE.⁶ More recently, one study found a protective effect of the Met allele against seizures in Rett syndrome⁷.

while another showed an association between Val66Met polymorphism and epilepsy in Fragile X syndrome.⁸

Apart from controverse results, it remains biologically plausible the hypothesis that *BDNF* allele variants might influence many clinical and electrophysiological aspects of epilepsy. However, those studies are hardly unavailable in humans. Here we re-evaluate the presence of Val66Met *BDNF* gene variant as a risk factor for developing TLE and examine the impact of this polymorphism in main clinical and electrophysiological characteristics of TLE.

2. METHODS

In a case-control study, we compared frequencies of Val66Met *BDNF* polymorphism in two separate groups. The first group was composed by 85 consecutive patients with TLE selected from the Epilepsy Outpatient Clinic of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Inclusion criteria were based on the 1989 ILAE's electroclinical classification.⁹ Patients with extratemporal epilepsies, mental retardation, and those with systemic diseases were excluded. Control group was composed by 87 healthy subjects, enrolled from the same geographical region and socio-economic class. Because of the asymmetric distribution of Val66Met polymorphism between different ethnical groups¹, we included only Caucasian individuals. Informed consent was obtained from all individuals. Our project was registered and approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

DNA was extracted from peripheral leukocytes according to the salt precipitation method.¹⁰ Subjects were genotyped for the *BDNF* Val66Met. A fragment

containing the Val66Met SNP in the putative promoter region of the *BDNF* gene was amplified by polymerase chain reaction (PCR). The PCR products were analyzed by restriction fragment length polymorphism (RFLP), using *Msp*III restriction enzyme and subjected to electrophoresis on a 3% agarose gel stained with ethidium bromide.

In a first step, we assessed statistical differences between patients and controls in relation to the Val66Met polymorphism. In a second step, we studied separately the patient group, evaluating clinical variables related to the epileptogenic process. Variables studied were age, gender, seizure control, extension of irritative zone, and duration of epilepsy. Good seizure control was defined as no seizure during the last year. Extension of irritative zone was defined as unilateral only if 100% of all EEG epileptiform discharges were located in only one of the temporal lobes. For data analysis we used Fisher's Exact Test for qualitative variables. For quantitative variables we used independent T-test with Levene's test for equality of variances. Qualitative variables are expressed in percentage with odds ratio (95% C.I.). Quantitative variables are expressed as mean standard deviation (S.D.). Results were significant if p was lower than 0.05.

3. RESULTS

Group of patients encompasses 85 individuals with TLE (30 men and 55 women), with a mean age of 43.9 years old. Control group had 87 normal control subjects (25 men and 62 women), with a mean age of 41.4 years old. Met66 allele was found in 23 patients (27.1%) and in 30 controls (34.5%). This result was not statistically significant (see Tables 1 and 2).

In the second step of the study, statistical analysis showed that the distribution of Val66Met polymorphism did not differ regarding gender, duration of epilepsy, control of seizures, familial history of epilepsy, or extension of irritative zone. Moreover Val66Met *BDNF* polymorphism did not affect age of epilepsy onset in TLE. These results are presented in Table 3.

4. DISCUSSION

Our results suggest that Met66 *BDNF* variant allele is not a risk factor for developing epilepsy neither influence main clinical or electrophysiological characteristics in TLE.

Kanemoto et al.⁵ were the first to document an association between *BDNF* allele variants and partial epilepsies. They observed that the *BDNF* polymorphism at position 240 in the noncoding region, but not at position 480 of the proBDNF sequence, predispose patients to partial epilepsy. Lohoff et al.⁶ studied two *BDNF* gene allele variants, one of them being the Val66Met allele, and observed lack of association between mesial TLE and these *BDNF* variants. The authors hypothesized that ethnic factors, small differences in phenotypic characteristics, and diagnostic classifications could have contributed to this failure. More recently, Nectoux et al.⁷ studied the influence of Val66Met on the severity of Rett syndrome. Their results showed that girls with the Val66Val genotype tend to present earlier seizures as compared to girls presenting the Met allele. The authors concluded that Met66 *BDNF* allele might protect at least girls against seizures. On the other hand, Louhivuori et al.⁸ showed that Val66Met polymorphism is associated with developing of epilepsy in Fragile X syndrome. These last authors suggested that interface with the activity-

dependent intracellular trafficking of BDNF-containing vesicles to neuronal dendrites and spines by Met66 polymorphism of the *BDNF* gene can be critical for the appearances of seizures in Fragile X syndrome. In our study we did not observed that Val66Met *BDNF* polymorphism was a risk factor for epilepsy. Also, this polymorphism seems not to influence some important clinical or EEG variables. More specifically, mean age of seizures onset was not different in patients carrying the Met66 allele variant or not. Also, gender influence in age of seizures onset was not observed (data not showed). However, we recognize that our study was not designed for accessing gender differences. However, we must bear in mind that TLE, Rett and Fragile X syndromes are quite different pathologies, and many different neurobiological factors might account for the differences observed.

Summarizing, in our study we could not observe any association between the Val66Met *BDNF* allele variants and clinical or EEG markers of epileptogenesis in TLE. There were no differences between carriers and non-carriers of the Val66Met polymorphism regarding gender, age of seizure onset, severity of seizures, and extension of EEG irritative zone in our patients. Thus, we conclude that a major impact of Val66Met polymorphism on development of epileptogenic processes in TLE is probably unlikely. However, because of the impact of this polymorphism in several other pathologies and several evidences from preclinical studies relating BDNF with epilepsy, further studies with larger samples evaluating possible marginal influences of *BDNF* polymorphisms in TLE are still needed before final conclusions can be reached.

ACKNOWLEDGEMENTS: the present study was supported by Brazilian governmental funds (MS/CNPq/FAPERGS-06/2006/0615286 and CNPq 305501/2007-0, 504430/2008-4, and 481222/2008-1).

REFERENCES

1. Bath KG, Lee FS. Variant BDNF (Val66Met) impact on brain structure and function. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2006; 6: 79-85.
2. Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell* 2003; 112: 257-269.
3. Rybakowski JK. BDNF gene: functional Val66Met polymorphism in mood disorders and schizophrenia. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 1589-1593.
4. Frustaci A, Pozzi G, Gianfagna F, Manzoli L, Boccia S. Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits. *Neuropsychobiology* 2008; 58: 163-170.
5. Kanemoto K, Kawasaki J, Tarao Y, et al. Association of partial epilepsy with brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms. *Epilepsy Res* 2003; 53: 255–258.
6. Lohoff FW, Ferraro TN, Dahl JP, et al. Lack of association between variations in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 66: 59-62.
7. Nectoux J, Bahi-Buisson N, Guellec I, et al. The Val66Met polymorphism in the BDNF gene protects against early seizures in Rett syndrome. *Neurology* 2008; 70: 2145-51.
8. Louhivuori V, Arvio M, Soronen P, Oksanen V, Paunio T, Castrén ML. The Val66Met polymorphism in the BDNF gene is associated with epilepsy in Fragile X syndrome. *Epilepsy Res*. 2009 Apr 24. [Epub ahead of print]

9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389–399.
10. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 1215.

TABLES

Table 1 – Epidemiological characteristics of patient group and control group.

| | Patients (<i>n</i> =85) | Controls (<i>n</i> = 87) | <i>p</i> |
|------------------|--------------------------|---------------------------|----------|
| Mean age (years) | 43.9 (± 11.3) | 41.4 (± 6.9) | 0.09 |
| Gender | | | |
| Male | 30 (35%) | 25 (29%) | 0.42 |
| Female | 55 (65%) | 62 (71%) | |

Table 2 – Val66Met polymorphism distribution between groups.

| | Controls | Patients | <i>p</i> |
|-------------|------------|------------|----------|
| Val66Val | 57 (65.5%) | 62 (72.9%) | 0.25 |
| Met66allele | 30 (34.5%) | 23 (27.1%) | |

Table 3 – Impact of Val66Met in TLE clinical and EEG variables.

| Variable | Val66Met | Val66Val | O.R. (95% C.I.) | p |
|---|-----------------|-----------------|------------------------|----------|
| Mean age (years) | 46.5 | 42.9 | - | 0.19 |
| Mean age at onset epilepsy onset (years) | 18.7 | 18.5 | - | 0.96 |
| Mean duration of epilepsy (years) | 27.8 | 24.4 | - | 0.25 |
| Gender | | | | |
| Male | 6 | 24 | | |
| Female | 17 | 38 | 0.6 (0.2 – 1.6) | 0.32 |
| Control of seizures | | | | |
| Controlled | 11 | 20 | | |
| Not controlled | 12 | 42 | 0.5 (0.2 – 1.4) | 0.21 |
| Familial history of epilepsy | | | | |
| Negative | 10 | 33 | | |
| Positive | 13 | 29 | 1.5 (0.6 – 3.9) | 0.47 |
| Aura | | | | |
| No | 8 | 22 | | |
| Yes | 15 | 40 | 1.0 (0.4 – 2.8) | 1.0 |
| EEG focus | | | | |
| Unilateral | 10 | 37 | | |
| Bilateral | 13 | 25 | 1.9 (0.7 – 5.1) | 0.22 |

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo demonstrou que a prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes com epilepsia do lobo temporal, no nosso meio, é bastante elevada. Observamos que um a cada dois de nossos pacientes apresenta ou apresentou ao menos um diagnóstico de transtorno mental ao longo da vida. Em cerca de 40% deles, havia mais de um diagnóstico psiquiátrico, mais frequentemente uma associação de depressão com ansiedade. História familiar psiquiátrica positiva e presença de descargas interictais no EEG envolvendo o hemisfério esquerdo são fatores de risco independentes para um diagnóstico de transtorno de humor entre os pacientes com epilepsia do lobo temporal. Considerando que comorbidades psiquiátricas têm impacto direto no prognóstico de pacientes epiléticos, influenciando o controle de crises e aumentando o risco de morte, é fundamental a identificação da presença destas variáveis clínicas no momento da avaliação diagnóstica dos pacientes com ELT.

Não obtivemos êxito em demonstrar um impacto direto do polimorfismo Val66Met do gene do BDNF sobre a ELT. Nenhum parâmetro de severidade de crises associou-se à presença deste defeito genético. No entanto, futuros estudos, com uma amostra maior de pacientes, avaliando outras variáveis clínicas poderá elucidar melhor o tema, pois seguimos acreditando na plausibilidade da hipótese da influência do BDNF sobre a estrutura e a função do Sistema Límbico.

Apesar de, durante séculos, a epilepsia ter sido compreendida tão somente sob o prisma da estigmatização social, com suas conseqüências diretas sobre os estados afetivo e comportamental do indivíduo portador desta disfunção, nosso estudo contribuiu para demonstrar que existem claras influências biológicas envolvidas no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos nos pacientes

epilépticos. Assim, o manejo destes pacientes necessita contemplar, cada vez mais, na prática diária, elementos moleculares, genéticos, clínicos, neurofisiológicos e estruturais, relativos a cada indivíduo, no sentido de separar grupos de risco, e, sempre que possível, instaurar um tratamento precoce, para, assim alterar seus prognósticos.