

Epilepsi ve Depresyon: Klinik Problemler ve Terapötik Yaklaşımlar

Epilepsy and Depression: Clinical Problems and Therapeutic Approaches

Marco MULA

Amedeo Avogadro Üniversitesi, Novara, İtalya

Özet

Majör depresyon, epilepsi hastalarında sık rastlanan psikiyatrik bir hastalıktır, fakat sıklıkla tanınamamakta ve tedavi edilmemektedir. Bu komorbiditenin güçlü nörobiyolojik ve psikososyal belirleyicileri arasında, nöbetlerin erken yaşta başlaması, limbik yapıların tutulumu ve ilaca dirençli epilepside olduğu gibi yüksek nöbet sıklığı gibi epilepsi ile bağlantılı değişkenler önemli bir rol oynamaktadırlar. Ayrıca, antiepileptik ilaç tedavisinin psikotropik potansiyelinin de dikkatli bir şekilde gözönünde bulundurulması gereklidir. Epilepside depresyon tanısı koymak zor olabilir, çünkü hastalığın klinik fenomenolojisi çoğu zaman atipik ve polimorftir. Son olarak, epilepside depresyonun ilaçla tedavisi hakkındaki veriler hâlâ sınırlı düzeydedir ve bu konuda yapılmış herhangi bir kontrollü klinik çalışma da yoktur. Antidepresan ilaç tedavisi sırasında nöbetlerin kötüleşmesi potansiyeli, bu konuda önemli bir endişe kaynağıdır.

Anahtar sözcükler: Antiepileptik ilaçlar; depresyon; epilepsi; interiktal disforik bozukluk.

Summary

Major depression represents a frequent psychiatric comorbidity among patients with epilepsy but it often remains unrecognized and untreated. Among the potential neurobiological and psychosocial determinants, epilepsy-related variables such as an early age at onset of seizures, the involvement of limbic structures, a high seizure frequency as in drug-refractory epilepsy, play a relevant role. Moreover, the psychotropic potential of the antiepileptic drug medications needs to be carefully considered. The diagnosis of depression in epilepsy can be challenging because the clinical phenomenology is, more often than not, atypical and polymorphic. Finally, data on pharmacotherapy of depression in epilepsy are still limited with no controlled clinical trials. The potential worsening of seizures during antidepressant drug treatment represents a significant concern.

Key words: Antiepileptic drugs; depression; epilepsy; interictal dysphoric disorder.

Giriş

Psikiyatrik bozukluklar, yaşam kalitesini, bağımsız yaşama yeteneğini ve hayatta kalımı bozarak epilepsiyi daha komplike hale getirebilir. Nöbet geçiren kişilerde özellikle de dirençli epilepsi hastalarında olmak üzere, genel popülasyona kıyasla prevalans oranları daha yüksek gözükmektedir. Gerçekte, yaklaşık %30 oranında depresyon, %10-%25'inde anksiyete bozuklukları ve %2-%7'sinde psikoz görülmektedir.^[1] Bununla birlikte, bu komorbid hastalıklar sıklıkla tanınmamakta ve tedavi edilememektedir, oysa epilepsi hastalarının değerlendirilmesinde bu konu göz önünde bulundurulmalı ve ilgi kaynağı olmalıdır, çünkü sadece klinik görünümleri açısından değil aynı zamanda tedavilerinin etkileri açısından da bu bozukluklar arasında önemli karşılıklı etkileşimler vardır.

Duygudurum ve anksiyete bozuklukları, epilepsi hastala-

rında en sık rastlanan psikiyatrik komorbid hastalıklardır ve bu kadar yakın bir bağıntı olmasının sebepleri hem biyolojik hem de psikososyaldır^[2] (Tablo 1). Bir yandan, epilepsi, hem bir dizi sosyal sınırlamaları (örneğin, sürücü ehliyeti, iş fırsatları, vb.) hem de demoralizasyona, özsaygı azalmasına ve fobik sakinmalara yol açan sosyal ayrımcılıkları beraberinde getiren bir kronik hastalıktır. Öte yandan, mezial temporal yapıların tutulumu^[3] ve anti epileptik ilaçların (AEİ) psikotropik etkileri^[4] gibi nöroanatomik ve nörokimyasal faktörler bu birlikteliğin biyolojik katkıları olarak gösterilebilirler. Duygu durum bozuklukları QOL'nin en önemli belirleyicilerinden biridir^[5] ve epilepsi ve depresyonu bulunan kişilerin AEİ'lerin yan etkilerini yaşama olasılıkları daha yüksektir^[6] ve bu insanlar daha çok sıklıkla ilaça dirençli^[7] olup epilepsi cerrahisi sonuçlar daha kötüdür.^[8]

Toplum-bazlı araştırmalardan elde edilen veriler, depresif bozuklukların prevalans oranlarını %20-%22 aralığında ra-

Tablo 1. Epilepsisi olan insanlarda depresyonun etyolojisi

Genel değişkenler

- Cinsiyet
- IQ düzeyi
- Mizaç ve karakter özellikleri
- Genetik /çevresel faktörler
- Endokrin/metabolik faktörler
- Eşzamanlı nörolojik hastalık (örn. baş yaralanması, serebrovasküler hastalık)

Epilepsi değişkenleri

- Epilepsi başlangıç yaşı
- Epilepsinin süresi
- Nöbet tipi
- Nöbet sıklığı/şiddeti
- Zorunlu normalleşme fenomeni (Forced normalization)
- Hipofrontalite (Hypofrontality)

İatrojenik değişkenler

- Antiepileptik ilaç tipi (GABAerjik potansiyasyon, vb.)
- Antiepileptik ilaç sayısı
- Antiepileptik ilaçların ikincil etkileri (örneğin, folik asit eksikliği)
- Epilepsi cerrahisi

Psikososyal değişkenler

- Stigma/ayrımcılık
- Kontrol odağı (Locus of control)
- Epilepsiye ayarlama (Adjustment to epilepsy)
- Nöbet geçirme korkusu
- Ebeveynlerin aşırı korumacı davranışları
- Sosyal destekler
- Sosyoekonomik durum

por etmektedirler.^[9,10] Üçüncü basamak tedavi merkezleri veya cerrahi programlar gibi seçilmiş popülasyonlarda ise, prevalans oranı daha da yüksektir ve %30 ile %50 arasında seyretmektedir.^[11,12] Bu farklılıklar kısmen epilepsinin şiddetini yansıtmaktadır. Aslına bakılırsa depresyon, nöbet geçirmeyen hastaların sadece %4'ünde görülmektedir.^[13] Esas olarak sıklıkla duygudurum bozukluklarıyla birlikte eşzamanlı olarak görüldüklerinden dolayı, anksiyete bozuklukları hakkında veriler sınırlıdır, fakat bu bozuklukların prevalans oranlarının da depresyonunkilere denk ve hatta daha büyük olduğuna inanılmaktadır.

Epidemiyolojik verilerde görülen ilginç bir nokta da, epilepsi ile depresyon arasındaki ilişkinin mutlaka tek taraflı olmadığı, yani, bazı hastalarda nöbet bozukluğu (epilepsi) ortaya çıkmadan önce bir duygudurum bozukluğunun görülebileceği gözlemdir.^[14] Her iki durumda da ortak patogenetik mekanizmaların faal olabileceği spekülasyonunu yapmak cazip görünse de, bu tip bir çift taraflı ilişkinin Parkinson hastalığı,^[15] strok,^[16] demans,^[17] diyabet^[18] ve kardiyovasküler hastalıklar^[19] gibi bir dizi kronik hastalıkta da tespit edilmesi depresyonun muhtemelen bir dizi kronik hastalıkla bağlantılı olduğuna işaret etmektedir.

Epilepside Depresyonun Fenomenolojisi

Depresyonun fenomenolojisi sorunu; tanı, tedavi ve prognozla ilgili bir dizi çıkarımlara yol açan bir tartışma konusu olmuştur. Bazı yazarlar, epilepside depresyonun, çoğu zaman, DSM-IV ve ICD-10 gibi klasik sınıflandırma sistemlerinin tam yansıtamadığı atipik özelliklerle karakterize olduğuna işaret etmişlerdir.^[20-22] Bununla birlikte, hastaların ihmal edilemeyecek bir yüzdesinde standart DSM kriterlerini uygulamanın mümkün olduğunu açıkça ileri süren başka çalışmalar da vardır.^[23,24] Genel olarak bakıldığında, epilepside depresyonun psikopatolojik spektrumu olasılıkla büyüktür. Bir yandan, epilepsi hastalarının da epilepsisi olmayan hastalarıyla aynı duygudurum bozukluğu formlarını yaşayabilecekleri varsayımında bulunmak makuldür. Diğer yandan, altta yatan beyin patolojisinin, duygudurum bozukluğu semptomlarının nihai fenomenolojisini etkileyebileceğini ve bazı fenomenleri daha az belirgin hale getirirken diğerlerini vurguladığını varsaymak da eşit derecede makul ve mantıklıdır. Peri-iktal manifestasyonlar, duygudurum ve anksiyete bozuklukları arasında (%73'e kadar çıkabilen) yüksek eşzamanlılık, altta yatan nörolojik durum ve AED'lerin psikotropik etkileri gibi bu atipik özelliklerden bir dizi değişken sorumlu olabilir.

Kraepelin ve Bleuler gibi pre-modern psikiyatristler, epilepsi hastalarının anjeri, ağrı ve insomnia yanısıra, öforik duygudurumlarıyla, iritabiliteyle, korku ve anksiyeteye içiçe geçmiş pleomorfik depresif semptomlar kümesi geliştirebilecekleri gözlemini yapmışlardır.^[25,26] Bu kavram, 20. yüzyılda, epilepsi hastalarında tipik olduğu iddia edilen bu somatoform-depresif bozukluk tipine atıf yapmak için interiktal disforik bozukluk (IDB) terimini yaratan Blumer tarafından yeniden canlandırılmıştır^[27] (Tablo 2). Bizim gurubumuzun yaptığı çalışmalar, bu durumun epilepsiye spesifik olmayan, aynı zamanda migrenli epilepsi hastalarında da rastlanan, genellikle anksiyete ve eşlike eden depresif faz (sosyal fobi ve/veya yaygın anksiyete bozukluğu) boyunca tanı alan bir duygudurum bozukluğu olduğunu işaret etmektedir.^[28] Ayrıca, başka çalışmalar da, IDB adı verilen durumun bir dizi atipik ve pleomorfik özelliklerinin peri-iktal semptomlarla bağlantılı olduğunu göstermişlerdir.^[29] Bu noktaların prognoz ve tedavi açısından da anlamlı sonuçları vardır. Bu bulgu, peri-iktal görünümüleri, epileptik sendromun prognozu ve tedavisiyle bağlantılı interiktal görünümünden ayırmak gerektiğini vurgulamaktadır. Aynı zamanda, IDD'nin bir olmazsa önemli bir bulgusu olan duygudurum instabilitesinin varlığı, duygudurumu dengeleyici AED'lere ayrıcalık tanıma gereğine ve seçilmiş vakalarda antipsikotik ilaçlara duyulan gereksinime işaret etmektedir.

Epilepside Peri-İktal Psikiyatrik Semptomlar

Doğru bir tanı koyabilmek için, peri-iktal görünümünün dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Parsiyel nöbetleri olan hastaların yaklaşık üçte birinde genellikle sekonder jene-

Tablo 2. Epilepsinin interiktal disforik bozukluğu: Blumer'in tanımına göre semptom kategorileri^[27]

Spesifik semptomlar

Paroksimal iritabilite
Öfori

Labil (kararsız) depresif semptomlar

Anerji
Depresif duygudurumu
İnsomnia
Ağrı

Labil (kararsız) afektif semptomlar

Panik semptomları
Yaygın anksiyete semptomları

ralize tonik-klonik nöbetlerden önce gelen premonituar (uyarıcı) semptomların gözlemlendiği tahmin edilmektedir.^[1] Prodromal depresyon veya iritabilite semptomları, bir nöbetten saatler ve hatta günler önce görülebilir ve sıklıkla konvülsiyonlarla azalır.^[30] Pre-iktal semptomlar arasında en sık rapor edilen davranış değişiklikleridir.^[31] Bizim vaka serimizde, hastaların yaklaşık %13'ünde nöbetlerden önce iritabilite, disfori veya depresif duygudurum görülmektedir.^[29] Bu duygular, nöbetin oluşumuyla yakın bağlantı ve süreleri haricinde, interiktal olanlarla hemen hemen ayırt edilemeyecek kadar benzerdir. Bu nedenle, klinisyenlerin bu fenomenleri araştırması önemli görünmektedir, çünkü bu fenomenler derecelendirme skalalarıyla veya soru formlarıyla tespit edilemezler.^[32]

İktal korku veya iktal panik, en sık rapor edilen iktal psikiyatrik görünümüdür ve genellikle sağ mezial temporal lob yapılarından kaynaklanan bir parsiyel nöbetlerde rastlanılır.^[33] Parsiyel nöbetler geçiren hastaların %10-%15'inde rapor edilmektedir;^[1] erkeklere kıyasla kadınlarda daha yaygındır^[34,35] ve cerrahi için zayıf bir prognostik değeri var gibi gözükmektedir.^[36]

İktal depresyon, en sık rapor edilen ikinci iktal psikiyatrik manifestasyondur. Bu duygudurum değişiklikleri arasında, anhedoni, suçluluk duyguları ve yoğun intihar düşünceleri sayılabilir. Temporal lob epilepsisi olan hastaların %1'inde rapor edilmiştir.^[1]

Post-iktal duygudurum değişiklikleri, klinik uygulama daha az tanınmaktadır. Bununla birlikte, hastalar ve akrabaları bu değişiklikleri sıklıkla bildirebilmektedirler. Bir monitörizasyon ünitesindeki vaka serisinde, hastaların %18'inde 24 saatten daha uzun süren en az beş depresyon semptomu rapor edilmiştir.^[37] Post-iktal depresyonu olan hastalarda daha önceki bir psikiyatrik bozukluk geçmişinin görülme ihtimali daha fazla olmasına rağmen, bu kişilerle post-iktal psikiyatrik semptom görülmeyenler arasında nöbetle ilişkili değişkenler açısından herhangi bir fark gözlemlenmemiştir.^[38]

Hastaların %22'sinde, sıklıkla psikotik fenomenolojiyle birlikte manik/hipomanik semptomlar post-iktal olarak rapor edilmektedir.^[37] Post-iktal maninin post-iktal dönemde gözlemlenen psikiyatrik görünümler arasında ayrı ve özel bir konumunun bulunduğu anlaşılmaktadır. Bu manik episodlar daha uzun süreli olurlar, postiktal psikoza oranla daha

yüksek rekürrens sıklığına sahiptirler. Ayrıca daha geç yaşta başlama, EEG'de frontal deşarjlarla ve non-dominant hemisfer etkilenimi ile birlikte olma özelliklerine sahiptirler.^[39]

Post-iktal anksiyete, hastaların %45'inde rapor edilmiştir.^[37] Semptomların median süresi, 6 ile 24 saat arasında değişmektedir. Vakaların üçte birinde, post-iktal anksiyete, 24 saat veya daha uzun sürebilir. Epilepsisi ve öncesinde anksiyete bozukluğu bulunan hastaların yaklaşık %33'ünde post-iktal anksiyete rapor edilmektedir.

Epilepsi ve İntihar

Genel popülasyonda, intihar, ölüm nedenleri arasında 11. sırada yer almakta olup, 25 ile 34 yaşları arasındaki grupta ikinci sıradadır.^[40] İntihar teşebbüsü kadınlarda daha sık görülürken, intihar özellikle gelişmiş ülkelerde erkekler arasında daha yaygın görülmektedir.^[41] Epilepsi hastalarında, genel intihar etme riski, genel popülasyona kıyasla yaklaşık üç katı daha yüksektir.^[42-44] Bu risk artışının sebeplerini tespit etmeye çalışan çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Genel popülasyonda, intiharda başarılı olan insanların yaklaşık %90'ında o anda en azından bir psikiyatrik bozukluk da vardır.^[45] Epilepsinin yükü psikiyatrik bozukluklarla artıyor olabilir, ancak tek sorumlu faktör olarak bu komorbidite gözükmemektedir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada, epilepsi hastaları arasında intihar oranının, eşzamanlı psikiyatrik hastalığı olan insanlar hariç tutulduğunda ve çeşitli faktörler için ayarlama yapıldığında bile yine de iki katı olduğuna işaret edilmiştir. Bazıları, bunun temporal lob epilepsisi ile bir bağlantısının olduğunu ileri sürmüşlerdir.^[42] Bununla birlikte, retrospektif ve prospektif yeni tarihli bir çalışmada, epilepsi ile bağlantılı herhangi bir faktör bulunmamıştır.^[46] Dolayısıyla, epilepsi ve intihar konusu tam açıklığa kavuşmaktan hâlâ çok uzaktır, fakat bunun biyolojik, yapısal ve psikososyal değişkenlere bağlı çok faktörlü bir sorun olması ihtimali vardır. Her durumda, intiharları önlemenin epilepside önemli bir nokta olduğu ve seçilmiş vakalarda dikkatli bir ilgiye gereksinim olduğu açık gözükmektedir.

2008 yılında, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), AEİ alan insanlarda intihar düşüncesi ve davranışı riskinde bir artış olduğu konusunda tıp profesyonellerine yönelik bir uyarı yayımlamıştır.^[47,48] İlaç şirketlerinden, daha önce, en az 30 kişinin alındığı plasebo-kontrollü deney çalışmalarının verilerini endikasyon ne olursa olsun sunmaları istenmişti. AEİ alan 27.000'den fazla kişi ve plasebo verilen 16.000

kişi ile yapılan 199 plasebo-kontrollü çalışmada toplam 11 bileşim incelenmiştir. Aktif ilaçlar alan hastalarda kendiliğinden rapor edilen intihar davranışı veya düşüncesi için toplam (göreceli) risk oranı 1.8'di (%95 güven aralığı 1.24 ilâ 2.66). FDA'nın kaygısının aşırı olabileceği ileri sürülmüş ve sadece kendiliğinden rapor edilen intihar olaylarının kullanıldığı metodoloji sorgulanmıştır.^[49] Başka araştırmacılar, araştırma verileri endikasyonlara göre analiz edildiğinde, (göreceli) risk oranının (OR) epilepsi hastalarında anlamlı düzeyde yükseldiğini (OR 3.53; %95 güven aralığı 1.28 ilâ 12,10), fakat psikiyatrik sorunları (OR 1.51; %95 güven aralığı 0.95 ilâ 2.45) ya da başka tıbbi sorunları (OR 1.87; %95 güven aralığı 0.81 ilâ 4.76) olan ve AEİ alan hastalarda yükselmediğini ve bunun da, sadece epilepsisi olan insanlarda bilinen intihar riski artışını yansıttığını ileri sürmüşlerdir.^[50] Genel olarak, AEİ'leri bırakmanın veya hatta almamanın riski bile, bahsi geçen intihar riskinden fazla olabilir.^[51,52] Geçen yıl, gözleme dayanan deney metodolojisinin kullanıldığı FDA meta-analizi sonucunda ileri sürülen sorunu incelemek amacıyla yönelik bir dizi retrospektif kohort ve vaka-kontrol çalışması yayımlanmıştır.^[53-60] Bu yayınlarda, genellikle, bir dizi metodolojik sınırlamalara atfedilebilecek sebeplerle uyumsuz sonuçlar yayımlanmıştır. FDA, gelecekte yapılacak AEİ klinik çalışmalarında takip sırasında düzenli aralıklarla standart intihar değerlendirmesi yapılmasını talep etmektedir ve bu veriler olasılıkla bu probleme ışık tutacaklardır.

Epilepside Duygudurum Bozukluklarının Farmakolojik Tedavisi

Epilepside duygudurum bozukluklarının tedavi stratejileri hakkında veriler hâlâ çok sınırlıdır. Epilepside antidepresan ilaçları hakkında usulünce kontrollü sadece tek bir çalışma vardır^[61] ve tedavi stratejilerine ilişkin kanıtlar büyük ölçüde klinik tecrübeye dayanmaktadır. Uzman panelleri, tedavi yaklaşımları hakkında bir Konsensüs Açıklaması derlemiştir.^[62,63] Genel olarak, epilepsi dışında birincil psikiyatrik bozuklukların tedavisi için yaygın kullanılan kılavuzlar, alta yatan nörolojik sorun hakkında yapılan bir dizi tavsiye de dikkate alındığında değerli kılavuzlardır.^[64,65]

Birinci olarak, bir majör depresif episodun tedavisinin son hedefinin tam remisyona olduğu belirtilmektedir. Özellikle indükleyici özelliklere sahip AEİ'ler eşzamanlı reçetelenirildikleri takdirde, ilaç dozlarının hastanın klinik cevabına göre ayarlanması gerektiğini akıld tutmak kaydıyla,

SSRI'lerin (örneğin, sitalopram 20 mg) ilk seçenek olarak değerlendirilmesi uygundur.^[66,67] Kullanılması zor bileşimler, sadece fluvoksamin ve nefazodondur. Gerçekte, bu bileşimler, enzim inhibitörleridir ve bir dizi AEİ'nin (özellikle karbamazepin ve fenitoin) plazma seviyelerini artırma ihtimalleri vardır^[67] (Tablo 3). Psikiyatrik uygulamada, majör depresif episoda olan hastaların yaklaşık %50'si tedavinin ilk 6 ayı içinde remisyona ulaşırlar, yaklaşık %66'sı ise 2 yıl içinde remisyona ulaşırlar.^[68] Remisyona ulaşma süresi 6 ilâ 12 ay arasında ise, hastanın bir iyileşme halinde olduğu düşünülebilir. Bununla birlikte, hastaların yaklaşık %15 ilâ %20'sinin herhangi bir antidepresan tedavisine yanıt vermedikleri tahmin edilmektedir. Bu nedenle, epilepsi hastalarının antidepresan ilaç tedavisine eşit düzeyde cevap verip vermediklerinin veya farklı remisyona hızları olup olmadığı konusu hala belirsizdir. Genel izlenim, epilepside depresyon şiddetinin genellikle hafif ile orta arasında olduğu ve uygun ve yeterli tedavilere mükemmel cevap oranı elde edildiği yönündedir.

Psikotropik tedavilerle nöbetin kötüleşmesi sorunu, klinisyenler için özel bir endişe ve kaygı kaynağı olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, terapötik aralık içindeki dozajlarda reçetelenen bileşimlerin çoğunluğunda, diğer risk faktörleri hariç tutulduğunda, nöbet insidansının %0.5'in altında kaldığının da kabul edilmesi gerekir.^[69] Gerçekte, prokonvulsif etkinin doz-bağımlı olması ve çok yüksek dozajlarda önemli bir düzeye çıkması ihtimali vardır.

Tablo 3. Yeni antidepresan ilaçlarla tedavide nöbet riski (Montgomery 2005'den modifiye edilerek alınmıştır)^[72]

Antidepresan ilaçlar	Nöbet oranı (%)
Bupropion IR	0.4
Bupropion SR	0.08-0.1
Sitalopram	0.3
Duloksetin	0.2
Essitalopram	0.04
Fluoksetin	0.2
Fluvoksamin	0.2
Mirtazapin	0.04
Paroksetin	0.1
Reboksetin	0.2
Sertralin	0.0-0.2
Trazodon	0.0
Venlafaksin	0.3
Venlafaksin XR	0.0

Antidepresanlar arasında, bir kaygı ve endişe sebebi olabilecek bileşimler sadece klomipramin ve maprotilinden ibarettir; SSRI'ler ise makul düzeyde güvenli görülmektedirler^[70] (Tablo 3). Bupropion, çabuk salımlı formülasyonda verildiğinde prokonvulsan gözükmemektedir; uzatılmış salımlı formülasyonu ise SSRI'lere benzemektedir.^[71]

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Kaynaklar

1. Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110(4):207-20.
2. Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002;58(8 Suppl 5):27-39.
3. Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res* 2000;39(2):121-5.
4. Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf* 2007;30(7):555-67.
5. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62(2):258-61.
6. Cramer JA, Blum D, Reed M, Fanning K; Epilepsy Impact Project Group. The influence of comorbid depression on seizure severity. *Epilepsia* 2003;44(12):1578-84.
7. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Brodie MJ. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10(3):363-76.
8. Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr Opin Neurol* 2008;21(2):190-4.
9. Edeh J, Toone BK. Antiepileptic therapy, folate deficiency, and psychiatric morbidity: a general practice survey. *Epilepsia* 1985;26(5):434-40.
10. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007;48(12):2336-44.
11. Victoroff JI, Benson F, Grafton ST, Engel J Jr, Mazziotta JC. Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch Neurol* 1994;51(2):155-63.
12. Ring HA, Moriarty J, Trimble MR. A prospective study of the early postsurgical psychiatric associations of epilepsy surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(5):601-4.
13. Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia* 1996;37(2):148-61.
14. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000;47(2):246-9.
15. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. The impact of treatment of depression on quality of life, disability and relapse in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(9):1325-32.
16. Thomas AJ, Kalaria RN, O'Brien JT. Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord* 2004;79(1-3):81-95.
17. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, et al. Temporal relationship between depressive symptoms and cognitive impairment: the Italian Longitudinal Study on Aging. *J Alzheimers Dis* 2009;17(4):899-911.
18. Pan A, Lucas M, Sun Q, van Dam RM, Franco OH, Manson JE, et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med* 2010;170(21):1884-91.
19. Lippi G, Montagnana M, Favalaro EJ, Franchini M. Mental depression and cardiovascular disease: a multifaceted, bidirectional association. *Semin Thromb Hemost* 2009;35(3):325-36.
20. Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav* 2000;1(2):100-105.
21. Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol* 1986;43(8):766-70.
22. 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(3):349-53.
23. Jones JE, Bell B, Fine J, Rutecki P, Seidenberg M, Hermann B. A controlled prospective investigation of psychiatric comorbidity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007;48(12):2357-60.
24. 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(2):172-9.
25. Kraepelin E, Diefendorf AR. *Clinical psychiatry* (1907). Delmar, N.Y.: Scholars' Facsimiles and Reprints; 1981.
26. Bleuler E. *Textbook of psychiatry*. New York: The Macmillan Co; 1924.
27. Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2000;8(1):8-17.

28. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia* 2008;49(4):650-6.
29. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Gaus V, Kretz R, Collimedaglia L, et al. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51(7):1139-45.
30. Blanchet P, Frommer GP. Mood change preceding epileptic seizures. *J Nerv Ment Dis* 1986;174(8):471-6.
31. Scaramelli A, Braga P, Avellanal A, Bogacz A, Camejo C, Rega I, et al. Prodromal symptoms in epileptic patients: clinical characterization of the pre-ictal phase. *Seizure* 2009;18(4):246-50.
32. Mula M, Schmitz B, Jauch R, Cavanna A, Cantello R, Monaco F, et al. On the prevalence of bipolar disorder in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2008;13(4):658-61.
33. Guimond A, Braun CM, Bélanger E, Rouleau I. Ictal fear depends on the cerebral laterality of the epileptic activity. *Epileptic Disord* 2008;10(2):101-12.
34. Chiesa V, Gardella E, Tassi L, Canger R, Lo Russo G, Piazzini A, et al. Age-related gender differences in reporting ictal fear: analysis of case histories and review of the literature. *Epilepsia* 2007;48(12):2361-4.
35. Toth V, Fogarasi A, Karadi K, Kovacs N, Ebner A, Janszky J. Ictal affective symptoms in temporal lobe epilepsy are related to gender and age. *Epilepsia* 2010;51(7):1126-32.
36. Feichtinger M, Pauli E, Schäfer I, Eberhardt KW, Tomandl B, Huk J, et al. Ictal fear in temporal lobe epilepsy: surgical outcome and focal hippocampal changes revealed by proton magnetic resonance spectroscopy imaging. *Arch Neurol* 2001;58(5):771-7.
37. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004;62(5):708-13.
38. Kanner AM, Schachter SC. *Psychiatric controversies in epilepsy*. San Diego, Calif. ; London: Elsevier/Academic Press; 2008.
39. Nishida T, Kudo T, Inoue Y, Nakamura F, Yoshimura M, Matsuda K, et al. Postictal mania versus postictal psychosis: differences in clinical features, epileptogenic zone, and brain functional changes during postictal period. *Epilepsia* 2006;47(12):2104-14.
40. Gelder MG. *New Oxford textbook of psychiatry*. 2nd ed. Gelder M, Andreasen N, Lopez-Ibor J, Geddes J, editors. Oxford: Oxford University Press; 2009.
41. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HICtop. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 9th ed. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editor. Philadelphia, Pa, London: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
42. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1997;170:205-28.
43. Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia* 2009;50(8):1933-42.
44. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol* 2007;6(8):693-8.
45. Barraclough BM. The suicide rate of epilepsy. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76(4):339-45.
46. Hara E, Akanuma N, Adachi N, Hara K, Koutroumanidis M. Suicide attempts in adult patients with idiopathic generalized epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63(2):225-9.
47. FDA. Antiepileptic drugs and suicidality <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA.pdf> 2008.
48. FDA. Information for Healthcare Professionals: Suicidal Behavior and Ideation and Antiepileptic Drugs. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm100192.htm>. 2008.
49. Hesdorffer DC, Kanner AM. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: Fire or false alarm? *Epilepsia* 2009;50(5):978-86.
50. Bell GS, Mula M, Sander JW. Suicidality in people taking antiepileptic drugs: What is the evidence? *CNS Drugs* 2009;23(4):281-92.
51. Mula M, Sander JW. Antiepileptic drugs and suicidality. Much ado about very little? *Neurology* 2010;75(4):300-1.
52. Mula M, Sander JW. Antiepileptic drugs and suicide risk: could stopping medications pose a greater hazard? *Expert Rev Neurother* 2010;10(12):1775-6.
53. Arana A, Wentworth CE, Ayuso-Mateos JL, Arellano FM. Suicide-related events in patients treated with antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2010;363(6):542-51.
54. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ. Relationship between antiepileptic drugs and suicide attempts in patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(12):1354-60.
55. Olesen JB, Hansen PR, Erdal J, Abildstrøm SZ, Weeke P, Fosbøl EL, et al. Antiepileptic drugs and risk of suicide: a nationwide study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(5):518-24.
56. VanCott AC, Cramer JA, Copeland LA, Zeber JE, Steinman MA, Dersh JJ, et al. Suicide-related behaviors in older patients with new anti-epileptic drug use: data from the VA hospital system. *BMC Med* 2010;8:4.
57. Patorno E, Bohn RL, Wahl PM, Avorn J, Patrick AR, Liu J, et al.

- Anticonvulsant medications and the risk of suicide, attempted suicide, or violent death. *JAMA* 2010;303(14):1401-9.
58. Andersohn F, Schade R, Willich SN, Garbe E. Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology* 2010;75(4):335-40.
 59. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ. Gabapentin and suicide attempts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(12):1241-7. doi: 10.1002/pds.2036.
 60. Redden L, Pritchett Y, Robieson W, Kovacs X, Garofalo M, Tracy K, et al. Suicidality and divalproex sodium: analysis of controlled studies in multiple indications. *Ann Gen Psychiatry* 2011;10(1):1.
 61. Robertson MM, Trimble MR. The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *J Affect Disord* 1985;9(2):127-36.
 62. Barry JJ, Ettinger AB, Friel P, Gilliam FG, Harden CL, Hermann B, et al. Consensus statement: the evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy Behav* 2008;13 Suppl 1:1-29.
 63. Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(11):2133-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x.
 64. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ; World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions. *World J Biol Psychiatry* 2002;3(2):69-86.
 65. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010;11(2):81-109.
 66. Schmitz B. Antidepressant drugs: indications and guidelines for use in epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:14-8.
 67. Mula M. Anticonvulsants - antidepressants pharmacokinetic drug interactions: the role of the CYP450 system in psychopharmacology. *Curr Drug Metab* 2008;9(8):730-7.
 68. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9(6):449-59.
 69. Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 2007;62(4):345-54.
 70. Mula M, Schmitz B, Sander JW. The pharmacological treatment of depression in adults with epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(18):3159-68.
 71. Mula M, Monaco F, Trimble MR. Use of psychotropic drugs in patients with epilepsy: interactions and seizure risk. *Expert Rev Neurother* 2004;4(6):953-64.
 72. Montgomery SA. Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract* 2005;59(12):1435-40.