

A FOKÁLIS GYÓGYSZERREZISZTENS EPILEPSZIÁS BETEGEK NEUROPSZICHOLÓGIAI TELJESÍTMÉNYE ÉS AZ AZT BEFOLYÁSOLÓ FARMAKOTERÁPIÁS TÉNYEZŐK – PILOT STUDY



JUHÁSZ-NAGY Márk
SZTE SZAKK Urológiai Klinika, Szeged
juhasz-nagy.mark@med.u-szeged.hu

TÁNCZOS Tímea
SZTE BTK Pszichológia Intézet
timeatanczos@gmail.com

ÖSSZEFOGLALÓ

Háttér és célkitűzések: Az epilepszia egy, a mindennapjainkban minden 100. embert érintő neurológiai betegség, mely drasztikusan képes rontani a betegek életminőségét. Gyógyszerreziisztens epilepsziáról beszélhetünk, ha gyógyszeres politerápia alkalmazásával sem érhető el a beteg rohammentes állapota, ez megközelítőleg minden harmadik beteget érint. Az évtizedek óta fejlesztett antikonvulzív gyógyszerek toleranciaküszöbe folyamatosan tágul, hatásfokaik javulnak, a rohammentesség mellett megfigyelhető prezervációs másodlagos jellegű hatásmechanizmusuk főként a végrehajtó funkciók működésére, valamint a depresszió modulációjára. A keretkutatás célja magyar betegmintán általános képet kapni a felhasznált tesztek tekintetében a vizsgálati csoport állapotáról, valamint megvizsgálni az antikonvulzív gyógyszerek hatásait a kognitív és affektív mutatókra, melyekről jelen pilottanulmány előzetes eredményeket hivatott közölni.

Módszer: A vizsgálatban összesen 17 epilepsziás, illetve 16 illesztett egészséges kontrollszemély vett részt. A vizsgálat során felhasználásra került a Montréal Kognitív Felmérés, a Trail Making Teszt, a betű-, szemantikus és igeinfluenca-feladatok, a számterjedelmi tesztek (egyenes, fordított), a Rey-Komplex Ábra (kvantitatív elemzési móddal), valamint a Kórházi Szorongás és Depresszió Skála.

Eredmények: Az epilepszia betegség mellett megjelenő kognitív hatás korlátozottan, de kimutatható kis mintaszám esetén is. A Lamotrigin szignifikáns depressziómoduláló hatása nem mutatható ki. A Karbamazepin hatása az észlelt depressziószintre nem volt jelentős.

A Levetiracetam kognitív képességekre gyakorolt megtartó hatása korlátozottan mutatható ki a betegcsoport esetében.

Következtetések: Az antikonvulzív gyógyszerek kognícióra és affekcióra gyakorolt hatása kis mintán részlegesen kimutatható. A felhasznált tesztbatteria elemei további szűrést igényelnek, azonban hatékony segítséget nyújthatnak az epilepsziás betegek neuropszichológiai diagnosztikájában és a szakellátásában egyaránt.

Kulcsszavak: epilepszia, kognitív funkciók, farmakoterápia, antikonvulzív, depresszió

BEVEZETÉS

A globális populáció megközelítőleg 0,5–1%-át érintő betegség az epilepszia, mely így az egyik leggyakoribb idegrendszeri betegségeként tartható számon. Epilepszia során egyfajta meghatározott, pont- vagy szigetszerű, atipikus elektromos kisüléstről beszélünk neuroncsoportok esetében, mely klinikai tünetek megjelenésére alkalmas. Az atipikus neurális aktivitás legjellemzőbben a kortikális területen, valamint az amygdala és a hippocampus részein jelenik meg, ezáltal közvetlenül érintheti az eloquent agykérgi területeket (például mozgatóközpont, beszédközpont), hatással lehet az érzellem- és hangulatszabályozásra, valamint az emlékezeti működésre is, befolyásolva többek között az érintett betegek életminőségét, szociális kapcsolatait, munkaképességét (Thijs et al., 2019).

Az epilepszia definíciója, klasszifikációja

Az epilepsziás rohamok klasszifikálhatók az egyidőben érintett agyterületek függvényében fokális (tehát az agykéreg jól körülírható területén zajló) vagy generalizált (az agykéreg közel egészét érintő) típusúaként. Az epilepszia betegség diagnosztizálásához az *International League Against*

Epilepsy (ILAE) irányelvei állnak rendelkezésre: (1) legalább két nem-provokált (vagy reflex) roham megjelenése, legalább 24 óra eltéréssel a rohamok között; (2) egy nem-provokált (vagy reflex) roham megjelenése, ha a roham ismétlődésének kockázata legalább 60% a következő 10 évben; (3) ismert epilepsziászindróma áll fenn (Beghi et al., 2015; Fisher et al., 2014). Az epilepsziászindróma szerinti megkülönböztetés új állásfoglalása szerint, mivel azok önálló elektroklinikai fenotípusként azonosíthatók, így a rohamok kezdete szerint különböztetünk meg onset neonatális és infantilis, gyermekkori, változottkori, valamint idiopáthiás generalizált kategóriákat (Wirrell et al., 2022). Az epilepsziás betegség tovább klasszifikálható az *ILAE* nevéhez kötődő rendszer mentén, így a rohamtípus, az epilepszia típusa, epilepsziászindróma és etiológia szerint. A roham szerint elkülöníthető: (1) egyértelműen fokális; (2) bizonyítottan generalizált; (3) kombinált generalizált és fokális; (4) ismeretlen (nem meghatározható). Etiológia alapján strukturális, infekzív, genetikus, metabolikus, immun- és ismeretlen eredetű kategóriákat különböztetünk meg (Scheffer et al., 2017). A korábban említett rohamtípusok esetén a fokális roham leírható a tudatállapot (megtartott, nem megtartott) és a motoros jellege mentén, míg a generalizált rohamok esetében motoros és absence rohamokat

különböztetünk meg (Beghi et al., 2015; Fisher et al., 2014; Thijs et al., 2019). A hivatalos gyógyult, epilepsziamentes diagnózis feltétele, hogy az utolsó 10 év rohammentesen; az utolsó 5 év pedig gyógyszermentesen teljen el (Fisher et al., 2014). A gyógyszeres kezelés (mono- és politerápia) sikertelensége esetén (nem érhető el a rohammentes állapot) terápiarezisztens epilepsziás státuszt kap az érintett személy (Kwan & Brodie, 2000). Az epilepsziával érintett betegek közel egyharmada kerül ebbe a kategóriába, ennek az aránynak a csökkentése a farmakológia és innovatív műtéti beavatkozások útján sem volt számottevően csökkenthető az elmúlt 50 évben (Chen et al., 2018). Ugyanez a jelenség leírható a gyógyszeres kezelés során is, melyben megfigyelhető, hogy az antiepileptikumok számának növelése nem növeli számottevően a rohammentes állapot elérésének esélyét (Brodie & Dichter, 1996; Kwan & Brodie, 2000; Lähde et al., 2021).

Az epilepszia kezelésének lehetőségei

Az epilepsziás rohamok pontos ismerete, valamint az anamnézis ismerete alapján felsorolható a monoterápiás és politerápiás gyógyszeres kezelés, de bizonyos esetekben az invazív módszerek alkalmazása, valamint az ezeket kiegészítő fizioterápiás, pszichoterápiás kezelések is lehetőséget kínálnak (Chen et al., 2018; Farina et al., 2015; Kwan & Brodie, 2000). A gyógyszeres terápia megkezdése a második, remissziós roham megjelenéséhez köthető (Moshé et al., 2015; Thijs et al., 2019). A klinikai tapasztalatok alapján elmondható, hogy a *monoterápia* (tehát egy antikonvulzív gyógyszer alkalmazása) az esetek több mint felében rohammentessé képes tenni a beteg életét (Thijs et al., 2019). Az epilepsziás rohamok anatómiai, élettani

folyamatai az idegsejtek akciós potenciáljának kialakulásához köthetők, tehát az idegsejtek sejtmembrán-polarizációjával szabályozhatók, ezt a sejt pedig saját ion-receptorokkal valósítja meg: serkentő feladatot lát el a sejtmembránt depolarizáló ioncsatorna (ilyen például a nátrium-ionokat szabályozó *glutamát* transzmitter), valamint gátló feladatot lát el a sejtmembránt hyperpolarizáló ioncsatorna (ilyen például a kloridionokat szabályozó *gamma-amino-vajsav [GABA]*, mely például a görcskészség csökkentését is megelőzza), de rajtuk túlmenően kiemelendő a kálium- és kalciumionok fontossága is (főként a repolarizációs folyamatok során) (Lees et al., 2000; Meldrum, 1990; Thijs et al., 2019).

A leggyakrabban használt antiepileptikumok és hatásmechanizmusaik

Az elsődlegesen és másodlagosan alkalmazott antikonvulzív gyógyszerek száma évről évre nő, jelenleg már több mint 24 különböző szerkezetű és hatásmechanizmussal bíró engedélyezett gyógyszert számlálhatunk világszerte, melyek elsősorban a korábban említett neurotranszmitterek működési folyamatait szabályozzák. A leggyakrabban használt gyógyszerek közé sorolható a phenytoin, topiramát, benzodiazepin, karbamazepin, valproát, levetiracetam, valamint a lamotrigin, ezek alkalmazása pedig nagyban függ a roham típusától, annak klasszifikációjától, valamint a társbetegségek minőségétől is (Abou-Khalil, 2019; Brodie & Dichter, 1996; Chen et al., 2018). A kutatás során elsősorban a *Levetiracetam (LEV)*, a *Karbamazepin (CBZ)*, valamint a *Lamotrigin (LTG)* használata tartozott a klinikai gyakorlathoz. A LEV esetében egy későbbi, másodvonalas-ként kezelt hatóanyag ismertethető, amely

nem a hagyományos módon befolyásolja a neurotranszmitterek működését – az *SV2A* jelű fehérjéhez kötődve szabályozza a hyperpolarizációs folyamatok során a neurotranszmitterek felszabadulását, valamint ezen túlmenően kalciumion-csatornák működését is szabályozni képes (hatásmechanizmusai azonban vitatottak, jelenleg is kutatások tárgyát képezi) (Abou-Khalil, 2008, 2019; Lyseng-Williamson, 2011). Fokális és generalizált roham tüneteit egyaránt képes enyhíteni. A Levetiracetam esetében olyan általános mellékhatások figyelhetők meg, mint szédülés, álmoság, akut hangulati változások, de hányinger és fejfájás is előfordulhat, azonban affektív szempontból csupán az esetek kis százalékánál figyelhető meg tartós elváltozás (depresszió, szorongás, viselkedési zavar), míg kogníció szempontjából intakt kognitív képességekről számoltak be, főként a végrehajtott funkciók és az emlékezet működése vonatkozásában (Abou-Khalil, 2008; Lin et al., 2024; Lyseng-Williamson, 2011; Vossel et al., 2021).

A *CBZ* működése a feszültségfüggő nátriumcsatornákat érinti oly módon, hogy az akciós potenciál lefutása során meglévő inaktivált fázisuk időhosszát elnyújtva csökkenti a magas frekvenciás tüzelést a neuronok között (Abou-Khalil, 2019). A használatát tekintve pozitív eredményt mutat fokális és generalizált rohamok kezelése esetén is, ugyanez azonban nem mondható el az absence jellegű rohamoknál. Az affektív tényezők mentén vizsgálva a dozírozástól, valamint az egyéni jellemzőktől függően megnövekedett eséllyel jelenhet meg depresszió, hangulati ingadozás, akut mániás epizód, valamint bipoláris zavar is, élettani szempontból veszélyt jelent arcidegzésába (*trigeminal neuralgia*) megjelenésére, de a kognícióra mért hosszútávú negatív

hatásai, teljesítményromlás is feljegyezhetőek (Abou-Khalil, 2019; Lee et al., 2011; Ogunjimi et al., 2021).

Az *LTG* hatásmechanizmusa szorosan kapcsolódik a *CBZ* működéséhez, hasonlóan nátriumion-csatornákat szabályozva, azonban kiemelendő, hogy a fokális és generalizált rohamok mellett hatékonyan kezeli az absence típusú rohamok előfordulását és lefolyását is (Abou-Khalil, 2019). A leggyakoribb mellékhatások tekintetében ataxia, szédülés, valamint kettős látás jegyezhető fel, affektív tényezők nélkül. A Lamotrigin hatóanyag effektíven képes kezelni a depresszió különböző formáit (akut depressziós epizód, major depresszió, bipoláris zavar, disztímias zavar), hangulati szabályozó képessége kiemelhető (Abou-Khalil, 2019; Herman, 2004; Lee et al., 2011; Messenheimer, 1995; Panebianco et al., 2023). A kognitív funkciók vizsgálata során egybehangzó kutatási eredmények szerint a *CBZ*-vel való hasonlóság ezen a területen nem figyelhető meg, az *LTG* hatékonyabban prezerválja a kognitív képességeket a legtöbb modalitás mentén (Lee et al., 2011; Meador & Baker, 1997; Pressler et al., 2006).

Az epilepszia további kezelési lehetőségei

További lehetőséget kínálnak az invazív beavatkozások, alkalmakként pedig nagyobb hatékonysági fokkal lehet számotartani az operatív beavatkozásokat, mint a gyógyszeres kezeléseket, azok előkészítése részletes differenciáldiagnosztikával történik (Herta & Dorfer, 2019). A legelterjedtebb képalcotási eljárások, melyek diagnosztikai, differenciáldiagnosztikai eszközként segítik a funkcionális, vaszkuláris és neuroanatómiai működés feltérképezését az agy működésében: a funkcionális mágneses

rezonanciavizsgálat (fMRI), a komputertomográfia (CT) és a pozitron emissziós tomográfia (PET). Más fiziológiai technikák, mint az elektroencephalográfia (EEG), magnetoencephalográfia (MEG), valamint az intracranialis EEG használata képesek elősegíteni az epilepszia onset zónájának lokalizációját (Rugg-Gunn et al., 2020; Thijs et al., 2019). A műtéti beavatkozások lehetnek fokális reszekciós eljárások (tehát az epileptogenetikai terület eltávolítása), lebenyi reszekciós eljárások (teljes lebeny eltávolítása), *hemispherectomy* (elsősorban gyermekek esetén), valamint a legsúlyosabb esetekben *corpus callosotomia*, mely során megszüntetik a két félteke neurális kapcsolatát (elsősorban atóniás rohamok esetén) (Herta & Dorfer, 2019; Rugg-Gunn et al., 2020).

További kezelési módok a neuromodulációs eszközök, melyek az elektromos stimuláció elvén működnek, s az epileptogenetikai agyterületre közvetlenül vagy közvetetten hatással vannak: nervusvagus-stimuláció (VNS), agykéreg-stimuláció (RNS), valamint a mély agyi stimuláció (DBS) (Herta & Dorfer, 2019; Rugg-Gunn et al., 2020).

A holisztikus kezelési módok elsősorban a beteg általános életminőségére (*Quality of Life – QoL*) helyezik a hangsúlyt, mely általános javulása elérhető célirányos terápiás kezelési terv kidolgozása és végrehajtása mentén, funkciócsoportok fókuszában. A rohamok jellegzetességei és a pszichés állapot összefüggése megfigyelhető egyes arányosságban, tehát minél súlyosabb tüneteket produkál a személy, annál rosszabb kognitív és affektív állapot figyelhető meg az esetben mind objektív, mind szubjektív mérőeszközök által (Kanner et al., 2012; Mula, 2012; Tang et al., 2014). Ezek a módszerek elsősorban a kognitív-viselkedéses és mind–body-elveket (a figyelem tudatos

irányítása) részesítik előnyben. A biofeedback-modellek – így például az autonóm kognitív rehabilitációs tréning (*ACRT*), mely a galvános bőrreakció (perifériális szimpatikus idegrendszeri aktiváció) révén inverz módon képes visszahatni a kortikális agyhulámok frekvenciájára – pozitív eredményeket mutatnak a kezeléseket során (Nagai, 2019). Egy másik, klinikai gyakorlatban elterjedtebb módszer a kognitív viselkedésterápia (*CBT*), amely az érzelmek – ezáltal gondolatok – önmonitorozása és önregulációja révén kínál személyes stratégiák kialakítására lehetőséget, javítva a beteg általános életminőségét (Reiter & Andrews, 2000; Tang et al., 2014).

Kognitív funkciók

Végrehajtó funkciók egészséges és maladaptív működése

Gyűjtőfogalomként használandó azon frontális lebenyi kognitív funkciók összessége, melyek az emlékezeti működést, a viselkedéses és gondolati indikációs és gátlási folyamatokat, valamint elemibb agykérgi kognitív funkciókat kötnek össze és szabályoznak: végrehajtó vagy exekutív funkciók, melyek *nonunitárius* (különböző felelősség és feladatok) módon működnek. A kognitív idegtudomány jelenlegi álláspontja szerint 3 komponenst különböztetünk meg: gátlás (*inhibition*), munkamemória (*updating*) – régebbi nevén frissítés – és váltás (*shifting*) (Diamond, 2013, 2020; Friedman et al., 2008; Miyake et al., 2000).

Ösztönös gondolataink és cselekedeteink alapozzák meg az idegrendszer komplex működését és válaszreakcióinkat, ezeket a viselkedési mintázatokat bottom-up folyamatoknak nevezzük: ilyen esetben a figyelmünket minden esetben a külső stimulus

(szimplex vagy akár multimodális komplex ingerek) irányítja. Eme automatikus irányító készleteknek a kontrollját, valamint top-down folyamatok (pl. célorientáltság) lefolyását teszik lehetővé többek között a végrehajtó funkciók (Diamond, 2013).

Második vizsgált komponens a frissítés – újabban munkamemória (*working memory* – *WM*). Ez a funkció lehetővé teszi számunkra cselekedeteink pillanatnyi szinkronizálását, valamint a prospektív gondolatok és viselkedés folytonosságát – ezáltal részben szabályozva figyelmünk lókuszát, részeredmények felszínén tartását (Baddeley & Hitch, 1994; Diamond, 2013; Kane et al, 2007; Miyake et al, 2000). Baddeley és Hitch (1974, 2000) neveihez fűződik a jelenleg is használt munkamemória-modell struktúrája, mely négy komponensből áll: központi végrehajtó (*central executive*), fonológiai hurok, téri-vizuális vázlatlomb, valamint epizodikus buffer. A rövidtávú emlékezettel szemben az a kiemelendő különbség a munkamemória javára, hogy esetében nem csak az információk tárolása, de aktív manipulációja is zajlik.

A váltás mint harmadik komponens (más néven kognitív flexibilitás) az egyedfejlődés során legkésőbb érő funkció a végrehajtó funkciócsoporton belül, tekintettel a funkcionális hierarchia rendszerére a 3 komponens között (Diamond, 2013). Általa válik elérhetővé az a jelenség, hogy figyelmünket folyamatosan orientálhassuk, a környezet és önmagunk monitorozása során az elemi modalitások irányítását a komplex gondolati folyamatok mentén tudjuk kezelni (Diamond, 2013; Friedman et al., 2008; Miyake et al., 2000). Mentális egészségünk tekintetében életünk összes területére kihatással van a végrehajtó funkciók alulműködése, így beszélhetünk obszesszív-kompulzív

zavarról (*OCD*), impulzuskontroll zavarról (*ICD*), figyelemhiányos vagy hiperaktivitás zavarról (*AD, HD, ADHD*), vagy olyan affektív zavarokról is, amelyek depressziós vagy szorongásos aspektusokat érintenek (Diamond, 2013, 2020; Kanner et al., 2012; Penadés et al., 2007).

A végrehajtó funkciók maladaptív működése esetén elmondható, hogy mérhető megjelenése nagyban függ olyan tényezőktől, mint a rohamfrekvencia, a szemiológia, az onset életkor, a lokalizáció, valamint az életkor (Eddy et al., 2011; Fairchild et al., 2009; Kane et al., 2007; Lähde et al., 2021). A korlátozott szakirodalmi spektrum eredményeiből az a megállapítás vonható le elsődlegesen, hogy az antiepileptikus gyógyszerek egymással összevetett hatásai kevés magas hatásfokú szignifikáns különbséget mutatnak a kognitív teljesítmény változásában. Elsődlegesen csupán a *CBZ* esetén figyelhető meg teljesítménycsökkentő hatás, míg ezzel szemben a *LEV* hatása alatt lévő (mono- és polytherápiás) epilepsziás személyek (longitudinálisan vizsgált) megtartott funkciók teljesítménye rajzolódik ki (Eddy et al., 2011; Lee et al., 2011; Lin et al., 2024; Ogunjimi et al., 2021).

Emlékezeti képességek egészséges és maladaptív működése

Az emlékezet három komponensből tevődik össze: szenzoros, rövidtávú (*RTM*), valamint hosszútávú emlékezet (*HTM*). A szenzoros emlékezet esetében az információk nem érik el a tudatosság szintjét, illetve részét képezi vizuális és auditoros komponens is (Baddeley et al, 2015). A rövidtávú emlékezet a legelfogadottabb modell szerint átmeneti, csupán információk tárolására szolgáló konstruktum, mely hierarchikusan a munkamemória és a *HTM* között

helyezkedik el (Baddeley & Hitch, 1974). A hosszútávú emlékezet felbontható explicit és implicit részekre, melyek az eseményekre és tényekre való emlékezést, illetve a készségek, képességek, priming jelenségének megértését teszik lehetővé. Az explicit emlékezet tovább osztható szemantikus (általános tudás) és epizodikus (önéletrajzi emlékezet) elemekre is (Baddeley és mtsai., 2015 ; Csépe és mtsai., 2007).

Epilepszia esetén magas kockázatú kortikális terület a temporalis lebeny és a hippocampus – az emlékezeti működés fő komponenseire számottevő hatással lehetnek a rohamok, ennek ideális jelzőjeként figyelhető meg a rohamok után jelentkező retrográd amnézia (Weniger et al., 2004).

Kevés korábbi tanulmány számol be az antiepileptikumok hatásáról a kognitív emlékezeti működésre, tekintettel arra a tényre, hogy a kognitív modulok részleges vagy egészes teljesítménycsökkenése függ az epilepszia etiológiájától és szemiológiájától, a korhatástól, az onset terület lokalizációjától és a potenciális farmakológiai és farmakodinamikai keresztthatásoktól is (Chen et al., 2018; Eddy et al., 2011; Novak et al., 2022; Sen et al., 2018). A korábbi tanulmányok eredményei alapján nem állapítható meg egyértelmű hatás a jelen tanulmányban vizsgált farmakológiai eszközök esetében, sem epilepsziás, sem egészséges kontroll minta placebo elrendezésében, így főképp tendenciaszintű vagy alacsony hatásfokú szignifikáns különbségeket állapíthatunk meg. A vizsgált gyógyszerek egymással történő összehasonlításában azonban egyértelműen megállapíthatóvá vált több, egymástól független mintán végzett vizsgálat esetében is, hogy a CBZ-t használó személyek teljesítménye az emlékezeti modulon szignifikánsan rosszabb eredményt mutat

mono- és polytherápiás alkalmazás esetében is, szemben a LTG- és LEV-eredményekkel (Eddy et al., 2011; Lee et al., 2011; Lin et al., 2024; Ogunjimi et al., 2021; Panebianco et al., 2023; Pressler et al., 2006; Sen et al., 2018; Taylor et al., 2011).

Depresszió az epilepsziában

A depressziókat mint kategorizált, akut vagy krónikus állapotokat a diagnosztikájában a kutatásban vizsgált betegpopulációban nehezen lefolytatható, hiszen társbetegségként számontartva nem csak a főbetegség, de a terápiás módszerek is erős befolyással vannak a kialakulására és lefolyására. Fontos megjegyezni olyan depressziós állapotok megjelenését is az élet során, melyek akár meg is előzhetik az első epilepsziás roham megjelenését, valamint a hajlam örökletesége is figyelembe vételre szorul, párhuzamosan minden anamnesztikus történet, jelenség mennyiségi és minőségi változóival (egyedfejlődési jellegzetességek, hormonális változások, interperszonális dinamika) (Geddes & Butler, 2002; Hauenstein, 2003; Rakel, 1999).

A depressziós betegségeket a DSM-5 diagnosztikai klasszifikációs rendszer három elemre különíti el: major depresszió zavar (*MDD*), disztímiás zavar (*DD*), valamint bipoláris zavar (*BD*) (American Psychiatric Association, 2013). A leggyakrabban előforduló manifesztációja a depresszióknak az *MDD*, diagnosztikus feltétele a depressziós hangulat vagy az öröm hiánya legalább két hétig, ezt 5 vagy több tünet egészíti ki: halálal kapcsolatos gondolatok, csökkent libidó, alvási szokások változása, súlyváltozás, értéktelenség érzése, valamint különböző fiziológiai tünetek megléte (pl. krónikus fájdalom, emésztési zavarok) (Hauenstein,

2003; Lewinsohn et al., 1998). A disztímiás zavar esetében a mindennapos depressziós hangulat vagy irritabilitás legalább 1 éven keresztül kell, hogy fennálljon, reménytelenséggel és alacsony önértékeléssel párosulva, valamint kiegészülve az MDD esetében is várható valamennyi tünettől. Az epilepsziát kísérő társbetegségek között a leggyakoribbként említendő a depresszió (major depresszív zavar, interiktális disztímiás zavar), mely a betegpopuláció egyharmad részét érinti (Kanner et al., 2012). A korábban említett, affektív mellékhatásokkal rendelkező antikonvulzív gyógyszerek moderáló hatása lehet pozitív, negatív vagy semleges töltésű is (Kanner et al., 2012; Semah et al., 2014). Epilepsziáspecifikus depressziós zavarként megjelölhető az interiktális diszfóriás zavar (*IDD*), mely egy strukturálható atipikus disztímiás zavarként írható le (váltakozó lefolyás, tünetmentes szakaszok, korábban felsorolt fiziológiai és affektív tünetek) (Ettinger et al., 2004; Kanner et al., 2012; Monteagudo-Gimeno et al., 2023).

A depresszió általános kezelésére a leghatékonyabb klasszikus módszer a pszichoterápia és a farmakoterápia kombinációja, mely szelektív szerotonin visszavétel-gátlók (*SSRI*) (antidepresszánsok) alkalmazásával, valamint pszichológiai szakellátással egészül ki. (Forthoffer et al., 2020; Kanner et al., 2012; Pail et al., 2011; Rakel, 1999).

Célkitűzések, hipotézisek

Az átfogó keretkutatás célja felmérni a gyógyszerrezisztens epilepsziás betegek anamnesztikus és demográfiai adatait, a kognitív képességek és affektív tényezők vizsgálatával párhuzamosan. A jelenlegi kutatás célja olyan jelenségek megfigyelése, mely elsősorban a betegek kognitív profiljához, az

észlelt depressziószinthez, valamint a farmakoterápiás jellemzőikhez kapcsolódik.

H1: LTG mono- vagy politerápia mellett szignifikánsan alacsonyabb észlelt depressziószint mérhető, összevetésben az LTG-t nem alkalmazó betegcsoporttal (Herman, 2004; Meador & Baker, 1997).

H2: A LEV terápiában részesülő alcsoport szignifikánsan jobb teljesítményt mutat a végrehajtott funkciók és emlékezeti képességeket vizsgáló tesztek során, szemben a non-LEV terápiás alcsoporttal (Abou-Khalil, 2008; Lin et al., 2024; Ogunjimi et al., 2021).

H3: A CBZ-terápiás csoport esetén az észlelt depresszió szignifikánsan magasabb mérhető értéket képvisel, szemben a non-CBZ-csoporttal (Abou-Khalil, 2019; Lee et al., 2011).

H4: Az egészséges kontrollszemélyek a vizsgált kognitív funkciók mentén szignifikánsan jobb eredményt fognak elérni, szemben a betegcsoporttal (Helmstaedter, Beeres, et al., 2020; Helmstaedter, Sadat-Hossieny, et al., 2020; Kanner et al., 2020; Kishk et al., 2022; Novak et al., 2022).

MÓDSZEREK

Vizsgálati eljárás

A keretkutatás (RKEB engedélyszám: 11/2023-SZTE) 2022 őszi félévében kezdődött meg a tesztbatteria és az elméleti háttéranyag összeállításával, ezt követően a betegekkel történő adatfelvétel 2023 márciusában indult. Jelen kutatásban felhasznált adatok kényelmi mintavétel módján, 2023. 03. 08. és 2024. 02. 28. között kerültek felvételre, az SZTE SZAOK Neurológiai

Klinika betegeivel, szakorvos vezetésével. A kontrollcsoport adatfelvétele ezzel párhuzamosan zajlott. A vizsgálat két részből tevődik össze, melynek első része a kérdőívek meghatározott sorrendű felvétele (Google Forms segítségével) személyes jelenléttel, ezt követi a kognitív tesztek felvétele egy, alkalmanként két személyes alkalom során (maximáltn 90 perc hosszúsággal), különös figyelmet fordítva a betegcsoport jellegzetességeire. A vizsgálatot megelőzően a résztvevők részletes tájékoztatást kaptak a kutatás céljáról, menetéről, az SZTE adatkezelési szabályzatának (GDPR) megfelelő anonim adatfeldolgozásról, a vizsgálat megszakításának lehetőségéről, valamint az adatfeldolgozás menetéről is. A kognitív tesztek felvétele több vizsgálatvezető bevonásával történt, váltott tesztrendekkel. Az adatok feldolgozása a Microsoft Excel, valamint Jamovi 2.3.28 (2022) szoftverek segítségével történt meg.

A vizsgálat során felhasznált tesztek és kérdőívek kiválasztása elsősorban a hazai, valamint európai klinikai vizsgálatok sztenderdjé szerint zajlott. A kiválasztási folyamat során figyelembevételre kerültek korábbi epilepsziakutatások, az azok által meghatározott, érintett kognitív funkcióterületek, így a nyelvi és végrehajtó funkciók, valamint a verbális és vizuospeciális emlékezeti funkciók, melyek mérésére hiteles, normatív adatokkal kiegészített adaptáció a kiválasztott tesztek esetén állt rendelkezésre.

Minta

Összesen 33 fő (17 epilepsziás beteg, 16 egészséges kontrollszemély) adatai kerültek feldolgozásra, átlagos életkoruk a betegcsoport esetében 46,600 év ($SD = 13,500$), míg a kontrollcsoportnál 36,000

év ($SD = 16,500$). A betegek epilepsziadiagnózisa átlagosan 28,740 éve áll fenn ($SD = 15,200$). A nemek szerinti eloszlásban a betegcsoport 76,4%-ban nőket tartalmazott ($n_{nő} = 13$), míg a kontrollcsoport esetében pontosan fele-fele arányban oszlottak meg a változók. A kontrollcsoport esetében az iskolában eltöltött évek száma átlagosan 14,280 év ($SD = 2,322$), a vizsgálatot megelőző 24 órában átlagosan 7,720 órát aludtak ($SD = 1,690$). Vigilancia, figyelmi tenacitás fokozására alkalmas koffein fogyasztása 7 vizsgálati személyt érintett, mely fogyasztási mennyiség nem haladta meg az 1 csészét a vizsgálatot megelőző 8 órában. Az epilepsziás csoport esetében a legtöbb személy 3 antiepileptikumot ($Medián = 3$) alkalmaz. A betegcsoport etiológiai csoportosítása szerint primer epilepszia 7 személy, szekunder 10 személy esetében áll fenn. A 17 betegből 15 személy fokális kezdetű rohamokat tapasztal, csupán két ember esetében beszélhetünk generalizált kezdetű rohamokról (absence, myoclonus). Egy beteg esetében említhető status epilepticus. Perinatális anamnézisben egy beteg esetében említendő koraszülöttség, valamint egy esetben figyelhető meg csecsemőkori lázgörcs. Videó EEG monitorozás során 5 betegnél figyelhető meg eltérés, mely alvás alatt megfigyelhető fokális bal temporalis aktivitást, bifrontális epileptiformot, ictális eltérést, valamint jobbféltekei extratemporális eltéréseket jelölt. A rohamgyakoriság az évente tapasztalható néhány rohamtól a napi többszöri rohamig terjed. Epilepsziáműtét két beteg esetében történt korábban, ezek a temporalis arachnoideális ciszta eltávolítását, valamint a bal temporalis lebenyi parciális rezekciót jelentették (előbbi rohammentes állapotot eredményezett). Vagus idegstimulátor beültetése egy személynél történt (post-encephalitis beteg).

A vizsgált gyógyszerhatások érdekében az alcsoportok adatai az 1. táblázatban olvashatóak. Az előzetes szűrésre alkalmazott Montreal Kognitív Felmérés teszten a betegcsoport átlagosan 24,300 pontot ($SD = 4,980$),

míg az egészséges kontrollcsoport átlagosan 27,400 pontot ($SD = 1,950$) ért el, a minimális határértéket 23 pontban határoztuk meg, mely alatt a résztvevők kizárásra kerültek.

1. táblázat. Vizsgálati csoport adatai gyógyszerhatóanyagok szerint bontva

	CBZ	LEV	LTG
Életkor	$M = 53,000$ ($SD = 8,850$)	$M = 48,000$ ($SD = 11,000$)	$M = 41,700$ ($SD = 10,980$)
Nem	5 nő, 1 férfi	5 nő, 2 férfi	7 nő, 3 férfi
Iskolában eltöltött évek száma	$M = 13,832$ ($SD = 2,140$)	$M = 14,290$ ($SD = 2,560$)	$M = 14,500$ ($SD = 2,690$)
Vizsgálatot megelőző koffeinfogyasztás	$n = 6$	$n = 6$	$n = 7$
Alvás ideje az elmúlt 24 órában	$M = 7,920$ ($SD = 1,160$)	$M = 8,290$ ($SD = 1,250$)	$M = 7,350$ ($SD = 1,480$)
Epilepszia diagnózis megléte (években)	$M = 30,400$ ($SD = 14,500$)	$M = 25,830$ ($SD = 12,670$)	$M = 19,900$ ($SD = 12,790$)
Fokális rohamtípus	$n = 6$	$n = 6$	$n = 7$
Rohamgyakoriság (évente)	$M = 36,670$ ($SD = 48,040$)	$M = 119,860$ ($SD = 127,940$)	$M = 94,100$ ($SD = 119,910$)
Primer epilepszia	$n = 5$	$n = 6$	$n = 9$
Depresszió, szorongás diagnózisa	$n = 2$	$n = 3$	$n = 4$
Családi anamnézis epilepsziára vonatkozóan	$n = 2$	$n = 1$	$n = 2$

Megjegyzés: Polyterápiás keresztmetszetek: $LEV \times LTG = 4$ fő, $LEV \times CBZ = 3$ fő, $CBZ \times LTG = 1$ fő.

Mérőeszközök

A kognitív tesztek felvételét megelőzően előszűrőként került felhasználásra a *Montreal Kognitív Felmérés (Montreal Cognitive Assessment – MoCA)* teszt, mely 8 szakaszban méri 11 feladat segítségével a végrehajtó funkciókat (VF), a téri-vizuális konstrukciós képességet, az emlékezetet azonnali és rövidtávú felidézés formájában, az orientációs frissességet (dátum, hely meghatározása), valamint a szemantikai és absztrakciós

képességeket. Maximálisan 30 pont érhető el (Nasreddine et al., 2005; Volosin et al., 2013).

Tánczos és munkatársai (2014a,b) kutatásaikban honosították a *verbális fluencia*, valamint *szemantikus fluencia* teszteket, melyek hatékonyan képesek mérni a végrehajtó funkciókat. A felvétel során három, egyenként egyperces részfeladatot kell teljesíteni, melyben előre meghatározott kezdőbetűkkel („K”, „T”, „A”) kell a vizsgálati személynek tetszőlegesen szavakat felsorolniuk. A felidézett szavak nem lehetnek

tulajdonnevek, azok említése és az ismétlés hibának számítanak. A teljesítmény klasszikus mutatóiként a helyesen kifejezett szavak száma és a hibázás száma tekinthetőek, ez kiegészült perszeverációs, klaszterszám-, klaszterváltási és klaszterméret-mutatókkal. A szemantikus fluencia teszt esetében szintén háromszor 1 perc áll rendelkezésre, melyekben egyenként kell tetszőleges szavakat felsorolni az „állat”, „gyümölcs” és „élelmiszerbolt” kategóriákban. A teljesítmény kvantifikálása megegyezik a betűfluencia értékelésének menetével (Tánczos et al., 2014a,b). Jelen kutatás a helyes szavak számát, a hibázást és a perszeverációt vizsgálja, a „gyümölcs” kategória a normatív adatok szerinti alacsony teljesítményszám révén kihagyásra került.

Következő felhasznált teszt a két alrészről álló *Trail Making Test (TMT A/B)*. A feladat hatékonyan képes monitorozni a pszichomotoros gyorsaságot és vizuomotoros képességeket, valamint a végrehajtott funkciókat is (Reitan, 1958; Salthouse, 2011). A két alteszt során egy lapon véletlenszerűen elhelyezett körök szerepelnek, benne számokkal (*TMT-A*), valamint számokkal és betűkkel (*TMT-B*). A feladat mindkét esetben az, hogy az elemeket minél gyorsabban és hibátlanul kössék össze növekvő sorrendben (*TMT-B* esetén alternáló növekvő sorrendet kell követni, tehát 1-A-2-B-3...). Teljesítmény-mutatóként az elvégzéshez szükséges időt tekintjük mindkét alteszt esetében kiegészítve a lehetséges hibázások számával.

Az emlékezeti képességek mérésére a *sámterjedelmi teszt* (egyenes és fordított sorrendben egyaránt) került alkalmazásra, mely vizsgálja a rövidtávú információ megtartást, valamint fordított sorrend esetében a munkamemória információ manipulálásának képességét (Racsomány et al., 2006).

A feladat során a vizsgálati személyeknek különböző terjedelmű, egyjegyű számokból álló számsorozatokat kell megjegyezniük, majd a feladat típusától függően egyenes vagy fordított sorrendben felidézniük. Minden terjedelmi sávhoz négy számsorozat tartozik, ezekből kettő sikeres teljesítése megengedi a hosszabb kategóriába történő átlépést. A kvantifikált teljesítmény mutatóját az a hosszúság adja, amelyben legutoljára sikerült két sorozatot teljesíteni.

A vizuális észlelés, memória és munkamemória mérésére ugyancsak alkalmas a *Rey-Komplex Ábra*. A konstrukciós képességek, vizuális memória, valamint a munkamemória komplex vizsgálatára kiválóan alkalmas a 3 alszakaszra lebontható teszt, mely tartalmaz egy közvetlen másolást, egy azonnali felidézést, illetve egy késleltetett felidézést is. A használt teszt geometriai alakok segítségével alakít egy komplex képet a vizsgálati személy előtt, egy A5 méretű lapon. A rajzoláshoz összesen 6 színes ceruza használandó, melyek váltogatása 3 elemenként szükséges meghatározott sorrendben (a megrajzolt elemek sorszámozása megtalálható a Meyers & Meyers-féle értékelőlapon), ezáltal követhetővé téve a konstrukció sorrendiségét. Vizsgálatunkban az objektív mennyiségi elemzési módszert alkalmaztuk, mely szerint az összesen 18 elemre 0–2 pont adható, maximálisan 36 pontot jelölve ezáltal. A pontok a lerajzolt vonalak, szimplexek pontosságát, arányosságát, folyamatosságát vizsgálják, kiegészülve a teljes eltöltött idővel (Fastenau et al., 1999; Földi & Tomasovszki, 2003; Mcconley et al., 2006).

A depresszió mérése több kérdőívvel került megvalósításra (Epilepszia Specifikus Depresszió Kérdőív, Beck Depresszió Skála, PHQ-9), melyből most a *Kórházi*

Szorongás és Depresszió Skála (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) kerül kiemelésre. A kérdőív olyan klinikai csoportok vizsgálatára jött létre, amelyek elsődlegesen nem pszichiátriai kezelésben részesülnek. A kérdőív összesen 14 kérdést tartalmaz a két alkategóriában, minden kérdésre 4 válaszlehetőséggel (az adaptációs cikk depresszióskálájának Cronbach- α -értéke 0,83) (Muszbek et al., 2006).

EREDMÉNYEK

Minden változó esetében a normál eloszlás vizsgálatára került sor (2. táblázat). A fluenciafeladatok esetében csupán az elhangzott

szavak száma került feldolgozásra (betűfluencia „K”, „T”, „A” betűk, szemantikus fluencia „élelmiszer”, „állat” kategóriákban, igefluencia). A Trail Making Teszt eredményeinél fontos figyelembe venni, hogy azok inverz módon viselkedő változók, így a magasabb érték rosszabb eredményt jelent. A normalitástesztelés eredményeiből kiolvasható, hogy a Számterjedelmi tesztek, a betűfluencia „A” betűjének szószáma, a Trail Making Teszt A verziója, illetve a HADS depresszió alskálájának tekintetében sérült a normál eloszlás. Ezen túlmenően a felhasznált kérdőív, a Kórházi Szorongás és Depresszió Skála megbízhatósága a mintaszám nagyságának tekintetében megfelelő, 0,757 Cronbach- α -értékkel rendelkezik.

2. táblázat. Normáloszlás tesztelése Shapiro–Wilk-próbával

	Betegcsoport			Kontrollcsoport		
	df	W	p	df	W	p
HADS ^a Depresszió alskála	17	0,792	0,002**			
Számterjedelmi teszt	15	0,864	0,028*	14	0,895	0,096
Fordított számterjedelmi teszt	14	0,755	0,001**	14	0,921	0,238
Betűfluencia „K” betű	15	0,907	0,286	14	0,928	0,286
Betűfluencia „T” betű	13	0,972	0,921	14	0,912	0,168
Betűfluencia „A” betű	13	0,776	0,004**	14	0,950	0,560
Szemantikus fluencia „élelmiszer”	13	0,933	0,375	14	0,911	0,161
Szemantikus fluencia „állat”	13	0,949	0,577	14	0,915	0,186
Igefluencia	13	0,921	0,262	14	0,932	0,328
Rey Komplex Ábra – azonnali felidézés	15	0,936	0,340	14	0,877	0,053
Rey Komplex Ábra – késleltetett felidézés	15	0,934	0,310	14	0,934	0,347
Trail Making Teszt „A”	15	0,786	0,002**	14	0,922	0,238
Trail Making Teszt „B”	15	0,890	0,067	14	0,945	0,481

Megjegyzés: ^a A HADS rövidítés jelentése: Hospital Anxiety and Depression Scale.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Hipotézistesztelés

Első hipotézis

A kovarianciák figyelembevétele érdekében ANCOVA vizsgálati módszer alkalmazása vált szükségessé, azonban tekintettel a HADS Depresszió skálájának szignifikáns Shapiro–Wilk-próbájára (a normálosztás sérülése), az ANCOVA futtatása előtt

rangsoros transzformáció történt a mért intervallum-skála változón parametrikus teszt elvégzését lehetővé téve. Az ANCOVA lefuttatása az alábbi kovariánsok figyelembe vételével történt meg: kor, iskolázottság (években), alkalmazott antiepileptikumok száma, betegség fennállásának időtartama. Az eredmények a 3. táblázatban olvashatók.

3. táblázat. Az LTG depresszióra gyakorolt hatása ANCOVA-vizsgálattal

	F	df	p	n^2_p
LTG	1,380	1	0,274	0,147
Kor	1,840	1	0,211	0,187
Iskolázottság	0,757	1	0,410	0,086
AED száma	0,511	1	0,495	0,060
Diagnózis ideje	0,003	1	0,955	0,000

Megjegyzés: Egy személy esetén nem fellelhető anamnesztikusan az epilepszia diagnózis kezdete.

A kapott eredmények alapján nem figyelhető meg szignifikáns hatás a kovariánsok figyelembe vételével az LTG és a mért depressziószint között, azonban a parciális eta-négyzet (hatásnagyság) adatának ismeretében elmondható, hogy a vizsgált mintán mérhető hatás közepes erejű.

Második hipotézis

A következő hipotézis során a Levetiracetam kognitív képességekre gyakorolt hatását vizsgáltuk. Ebben a folyamatban, hasonlóan az előző hipotézisteszteléshez, a kovariánsok figyelembe vétele céljából és a normalitás érvényesülésének számításba vételével normál és rangsoros ANCOVA-próba került lefuttatásra, melynek eredményei a 4. táblázatban olvashatók.

A táblázatban olvasható eredmények alapján elmondható, hogy a kovariánsok figyelembe vételével sem állapítható meg

szignifikáns különbség a Levetiracetam kognitív képességekre gyakorolt hatásában. A Fordított számterjedelem esetében a statisztikailag kimutatható hatás mellé társul az életkor szignifikáns mediáló hatása ($F(1) = 14,010$, $p = 0,013$, $n^2_p = 0,737$). parciális eta-négyzet mutatók esetében gyenge-közepes hatásnagyságokról beszélhetünk. A post-hoc korrekciós analízisek eredményei szerint szignifikáns a Levetiracetamot alkalmazók és nem alkalmazók közötti különbség ($M = 5,480$, $SD = 1,690$, $p_{tukey} = 0,023$, $p_{bonferroni} = 0,023$).

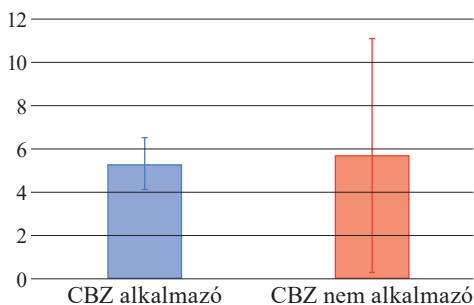
Harmadik hipotézis

A következő hipotézis azt vizsgálta, hogy a CBZ-terápiában részesülő személyek szignifikánsan rosszabb eredményt érnek-e el, mint a más hatóanyagot/hatóanyagokat alkalmazó betegek. Az elvégzett rangsoros ANCOVA-mérés eredménye szerint

4. táblázat. A LEV kognitív teszteken mért hatása a betegcsoporton belül

	F	df	p	η^2_p
Betűfluencia „A” ^a	0,130	1	0,736	0,030
Betűfluencia „K”	2,050	1	0,202	0,260
Betűfluencia „T”	0,004	1	0,952	0,001
Szemantikus fluencia „élelmiszer”	0,167	1	0,704	0,040
Szemantikus fluencia „állat”	0,098	1	0,770	0,024
Igefluencia	0,373	1	0,575	0,085
Rey-Komplex Ábra azonnali felidézés	0,300	1	0,603	0,048
Rey-Komplex Ábra késleltetett felidézés	0,330	1	0,587	0,052
Trail Making Test „A” ^a	0,540	1	0,491	0,082
Trail Making Test „B”	0,100	1	0,762	0,016
Számterjedelem ^a	0,610	1	0,463	0,093
Fordított számterjedelem ^a	10,476	1	0,023*	0,677

Megjegyzés: ^a A sérült normáloszlás miatt rangsoros transzformáció történt az ANCOVA lefuttatását megelőzően.



2. ábra. CBZ- és non-CBZ-betegek Kórházi Szorongás és Depresszió Skáláján elért Depresszió alpontszámának átlaga

(kovariáns: életkor, betegség fennállásának ideje, iskolázottság, antiepileptikumok száma) nem figyelhető meg szignifikáns hatás, azonban a hatásnagyság közepes szintre tehető ($F(1) = 0,830$, $p = 0,390$, $\eta^2_p = 0,094$).

Negyedik hipotézis

Az utolsó hipotézis kognitív területek mentén vizsgálta a betegcsoport és az egészséges

kontrollcsoport eredményeit (5., 6. táblázat). A statisztikai tesztelés elsősorban MANCOVA-analízissel került megoldásra, kontrollálva az életkor és iskolázottság hatásait.

A multivariáns hatás vizsgálata során nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között a teljeskörű kognitív tesztbatteria esetében ($Pillai's Trace = 0,769$, $F(12, 9) = 2,501$, $p = 0,088$), azonban a multivariáns statisztikai értékek és szignifikanciaszint ($Wilk's Lambda = 0,231$, $Hotelling's Trace = 3,334$) azt mutatják, hogy a hipotézisvizsgálásban vizsgált csoporthatás megfelelő irányba mutat.

A kapott eredmények figyelembevételével a szignifikáns tesztek esetében ANCOVA-vizsgálat került lefuttatásra, melynek eredményei az 6. táblázatban olvashatóak.

A szignifikáns eredmények esetében végzett post-hoc Bonferroni korrekciós tesztek szignifikáns eredményt mutattak a betűfluencia „K” feladata ($p = 0,012$), „T” feladata ($p = 0,008$), Szemantikus fluencia

5. táblázat. Egészséges és betegcsoport összehasonlítása kognitív tesztek mentén
MANCOVA-eljárással

	F	df	p
Számterjedelmi teszt ^a	8,220	1	0,010**
Fordított számterjedelmi teszt ^a	2,610	1	0,122
Trail Making Test „A” ^a	1,190	1	0,288
Trail Making Test „B”	0,003	1	0,957
Betűfluencia „K”	15,183	1	<0,001***
Betűfluencia „T”	10,500	1	0,004**
Betűfluencia „A” ^a	3,700	1	0,069
Szemantikus fluencia – élelmiszer	4,200	1	0,054
Szemantikus fluencia – állatok	9,584	1	0,006**
Igefluencia	4,241	1	0,053
Rey-Komplex Ábra azonnali felidézés	10,300	1	0,004**
Rey-Komplex Ábra késleltetett felidézés	7,892	1	0,011*

Megjegyzés: ^aSérült normáloszlás miatt rangsoros transzformáció történt a tesztelést megelőzően.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

6. táblázat. Egészséges és betegcsoport összehasonlítása kognitív változók mentén, szignifikáns
MANCOVA-előzmény kíséretében, ANCOVA-eljárással

	F	df	p	n^2_p
Számterjedelmi teszt ^a	3,282	1	0,083	0,120
Betűfluencia „K”	7,430	1	0,012*	0,236
Betűfluencia „T”	8,610	1	0,008**	0,281
Szemantikus fluencia – állatok	9,081	1	0,006**	0,292
Rey-Komplex Ábra azonnali felidézés	5,320	1	0,030*	0,181
Rey-Komplex Ábra késleltetett felidézés	2,030	1	0,167	0,078

Megjegyzés: ^aSérült normáloszlás miatt rangsoros transzformáció történt a tesztelést megelőzően.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

állatok kategóriája ($p = 0,006$), valamint a Rey-Komplex Ábra azonnali másolási feladata során ($p = 0,030$), melyek minden esetben a betegcsoport szignifikánsan rosszabb teljesítményét mutatták. A hatásnagyság minden teszt esetében erőteljes.

A két csoport összehasonlítása esetében megállapítható, hogy a szignifikáns

különbség csupán szelektíven mutatható ki a mérőeszközök mentén. A kovariánsokkal korrekált eredmények erős csoporthatásokat írnak le hatásnagyság és a modell robusztusságának viszonyában, melyek az eredeti hipotézis irányába mutatnak, azonban a rendelkezésre álló adatok nem adnak szignifikanciaszintet átlépő erősséget.

DISZKUSSZIÓ

Jelen kutatási anyag célja a keretkutatás hátterének, módszertani megfontolásainak és részeredményeinek pilottanulmány-szintű közlése, azok elhelyezése a nemzetközi szakirodalom, a klinikai gyakorlat és tapasztalatok metaanalitikus hálójában, elsődlegesen célozva az antikonvulzív gyógyszerek pszichés hatásmechanizmusait és az epilepszia hatását.

Az első hipotézis során azt feltételeztük, hogy a Lamotrigin hatóanyagot használó betegcsoport tagjai, más kutatási eredményeknek megfelelően, alacsonyabb depressziószinttel fognak rendelkezni, mint az LTG-t nem használó betegek (Herman, 2004; Meador & Baker, 1997; Messenheimer, 1995). A vizsgált minta esetében nem mutatható ki szignifikánsan alacsonyabb észlelt depressziószint a Lamotrigint alkalmazó betegek esetében, azonban a parciális eta-négyzet értéke jelentős hatásmagyságról számol be. Tekintettel a kovariánsok hatására és a minta nagyságára, a kapott eredmények alapján nem zárható ki a LTG hangulatszabályozó hatása, a minta nagyságának és heterogenitásának növelésével pontosítható a jelen kutatásban megfigyelt vélt hatás. A második hipotézis a Levetiracetam hatóanyag kognitív funkciókra gyakorolt hatását vizsgálta (Abou-Khalil, 2008; Lin et al., 2024; Ogunjimi et al., 2021; Vossel et al., 2021). A kutatási eredmények alapján a nullhipotézis tekintendő irányadónak, a betegcsoport esetében a legtöbb kognitív teszt nem volt képes szignifikáns különbséget kimutatni az alcsoportok között (LEV x non-LEV) (4. táblázat). Kivételt képez ezalól a Fordított számterjedelem eredménye, mely a post-hoc korrekciós elemzések által megtisztítva is erőteljes hatást írt le a Levetiracetamot alkalmazók

javára. A hatásmagyságok vizsgálata során megállapítható, hogy a betegminta esetében közepes vagy erős jellemzést mutat több feladat is (így a betűfluencia, szemantikus fluencia, Trail Making Test, számterjedelem), így ezek az első hipotézishez hasonlóan felvetik a hipotézistesztelés kibővítését és folytatását a minta növelése esetében is. A következő hipotézisben a CBZ moduláló hatását vizsgáltuk az észlelt depressziószintre, melyben feltételeztük, hogy a CBZ hatóanyagot használók szignifikánsan rosszabb értékekkel fognak rendelkezni, szemben a Karbamazepint nem használók csoportjával (Abou-Khalil, 2019; Lee et al., 2011). Az eredmények szerint a vizsgált mintán nem figyelhető meg ilyen irányú szignifikáns különbség (1. ábra), azonban a két csoport leíró statisztikai eredményei, így az átlagok mellett a szórás, valamint a mediánok indokolják a hipotézis megismétlését nagyobb mintaszámon. Az utolsó hipotézisben az epilepsziás betegcsoport és az egészséges kontrollcsoport eredményeit hasonlítottuk össze minden teszt mentén, azzal a megalapozottsággal, hogy a tudományos eredmények alapján szignifikánsan rosszabbul teljesítenek az epilepsziás betegek a kogníció valamennyi aspektusában (Helmstaedter, Beeres, et al., 2020; Helmstaedter, Sadat-Hossieny, et al., 2020; Kanner et al., 2020; Kishk et al., 2022; Novak et al., 2022). A kapott eredmények alapján elmondható, hogy a betegek a korrekciós számítások figyelembevételével is szignifikánsan rosszabbul teljesítenek bizonyos verbális- és szemantikus fluenciafeladatokon, valamint a vizuális emlékezetet vizsgáló Rey-Komplex ábra alfeladatán (5-6. táblázatok). A kovariánsok és korrekciós számítások mentén, a szignifikanciaküszöböt megközelítő, valamint hatásmagysági mutatók szerint elmondható, hogy az alternatív hipotézis részleges

teljesítése és ráutaló eredménybeli körülmények indokolják a hipotézistesztelés korábbiakban leírt megismétlését a beteg- és kontrollminta számszerű, heterogén növelésével. A hipotézisek, melyek elsősorban az epilepsziás, gyógyszerrezisztens epilepsziás betegek kognitív és affektív funkcionálását, a gyógyszeres terápiájuk hatását, valamint egészséges kontrollcsoport-hoz való hasonlítását célozták meg, bizonyos esetekben igazolást nyertek. Összességében olyan adatok kerültek feltárára, melyek részben alátámasztják a neuropszichológia oldaláról az antikonvulzív gyógyszerek pszichére gyakorolt hatását. Betegcsoportunk esetében kiemelendő az elért eredmények hatásmagysága és szignifikancia-szintje, hiszen a limitációs hatások ellenére is kimutathatóvá tett olyan jelenségeket, melyek a szakirodalmi tapasztalatokra építve beillenek a klinikai tapasztalatok és betegségsmeretünk keretei közé, mindez pedig megfelelően indokoltá teszi a vizsgálatsorozat folytatását, a tesztbatteria eszközeinek folyamatos újraértékelését és súlyozását. A limitációk közé sorolandó elsősorban a minta nagysága – a kutatási

tapasztalatok alapján azonban megállapítható, hogy a betegcsoport speciális jellege miatt nehéz költséghatékonyabb toborzási módszert alkalmazni. A vizsgálatok feltáró jellegre való tekintettel limitációként említendő az ülések hosszúsága, valamint a betegcsoport jellegzetességeit figyelembe véve a fáradási és rontási hatás nagyságának kontrollálhatósága. Az adatfelvételek során nem vált teljesen kontrollálhatóvá a vizsgálatot megelőző koffein- és nikotinhasználat, valamint a hozott fáradási hatás sem vált kiküszöbölhetővé (pl. munka utáni adatfelvétel). Végül limitációként említendő a tesztbatteria hosszúsága – feltáró jellegéből fakadóan tartalmazhat olyan tesztek, melyek akár ugyanazt a kortikális területet és kognitív funkciót mérik annak érdekében, hogy a legérzékenyebb és legpontosabb eszköz kiválasztása megtörténhessen, ez azonban repetitív, fárasztó érzettel társul mind a beteg, mind a vizsgálatvezető számára. Eredményeink tudományos felelősséggel és alázattal kezelendők, a szakirodalmi kimutatásoknak megfelelő irányú tapasztalatokról számolnak be, s hitelt adnak az eredeti keretkutatás szakmai validitásának és szenzitivitásának.

SUMMARY

NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT OF FOCAL DRUG-RESISTANT EPILEPTIC PATIENTS IN LIGHT OF PHARMACOTHERAPY EFFECTS

Background and Aims: Epilepsy is a neurological condition affecting 1% of the global population, impairing quality of life among others. Drug-resistant epilepsy can be diagnosed after continuously having epileptic seizures, despite being treated with polytherapy. This condition affects every third patient. As in the recent decades, anticonvulsant drugs' tolerance-level became wider, secondary effects emerged including mood stabilising and cognitive improvement (mainly executive functions). This study aims to present a current state of the original 5-year-long research plan and methodology, regarding cognitive and affective conditions of

a Hungarian epileptic patients' group, thus assessing the effects modulated by Carbamazepine, Lamotrigine and Levetiracetam.

Methods: 17 epileptic patients were included in this study (of which 13 women), compared to 16 matched healthy control participants (gender was split equally). The following measurement tools were used in this study: Montreal Cognitive Assessment, Trail Making Test, verbal fluency, semantic fluency, verb fluency, straight and reversed number range test, Rey-Complex Figure, and lastly, Hospital Anxiety and Depression Scale.

Results: Epileptic patients' cognitive decline in performance is partially significant, compared to healthy subjects. Lamotrigine does not show a significant modulating effect on perceived depression. Carbamazepine has no significant effect on perceived depression. Levetiracetam may have a limited preserving effect on cognitive abilities, regarding our patients' group.

Discussion: Anticonvulsants' effects on cognitive and affective domains may evince on a smaller sample size. The current state indicates good progress towards a final neuropsychological toolset, which could improve general and specialised care of epileptic patients.

Keywords: epilepsy, cognitive functions, pharmacotherapy, anticonvulsant, depression

IRODALOM

- Abou-Khalil, B. (2008). Levetiracetam in the treatment of epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 4(3), 507-523. <https://doi.org/10.2147/NDT.S2937>
- Abou-Khalil, B. W. (2019). Update on Antiepileptic Drugs 2019. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 25(2), 508-536. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000715>
- Amengual-Gual, M., Sánchez Fernández, I., & Loddenkemper, T. (2019). Patterns of epileptic seizure occurrence. *Brain Research*, 1703, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.02.032>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working Memory. *Psychology of Learning and Motivation*, 8, 47-89. Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60452-1](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60452-1)
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485-493. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.485>
- Baddeley, A., Eysenck, M. W., & Anderson, M. C. (2015). *Memory* (2nd Edition). Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9781315749860>
- Beghi, E., Giussani, G., & Sander, J. W. (2015). The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 17(3), 243-253. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0751>
- Birbaumer, N., Elbert, T., Canavan, A. G., & Rockstroh, B. (1990). Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiological Reviews*, 70(1), 1-41. <https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.1.1>
- Brodie, M. J., & Dichter, M. A. (1996). Antiepileptic drugs. *The New England Journal of Medicine*, 334(3), 168-175. <https://doi.org/10.1056/NEJM199601183340308>

- Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., & Kwan, P. (2018). Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy Treated with Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurology*, *75*(3), 279–286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
- Csépe, V., Györi, M., & Ragó, A. (Eds.). (2007). *Általános pszichológia*. Osiris Kiadó.
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, *64*, 135–168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Diamond, A. (2020). Executive functions. *Handbook of Clinical Neurology*, *173*, 225–240. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00020-4>
- Duncan, J. S., Winston, G. P., Koepp, M. J., & Ourselin, S. (2016). Brain imaging in the assessment for epilepsy surgery. *The Lancet Neurology*, *15*(4), 420–433. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00383-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00383-X)
- Eddy, C. M., Rickards, H. E., & Cavanna, A. E. (2011). The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, *4*(6), 385–407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>
- Eröss, L., Entz, L., & Fabó, D. (2015). [Invasive neuromodulation in the treatment of drug-resistant epilepsies]. *Orvosi Hetilap*, *156*(52), 2103–2109. <https://doi.org/10.1556/650.2015.30319>
- Ettinger, A., Reed, M., & Cramer, J. (2004). Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*, *63*(6), 1008–1014. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000138430.11829.61>
- Fairchild, G., van Goozen, S. H. M., Stollery, S. J., Aitken, M. R. F., Savage, J., Moore, S. C., & Goodyer, I. M. (2009). Decision making and executive function in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder and control subjects. *Biological Psychiatry*, *66*(2), 162–168. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.024>
- Farina, E., Raglio, A., & Giovagnoli, A. R. (2015). Cognitive rehabilitation in epilepsy: An evidence-based review. *Epilepsy Research*, *109*, 210–218. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.10.017>
- Fastenau, P. S., Denburg, N. L., & Hufford, B. J. (1999). Adult norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and for supplemental recognition and matching trials from the Extended Complex Figure Test. *The Clinical Neuropsychologist*, *13*(1), 30–47. <https://doi.org/10.1076/clin.13.1.30.1976>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Földi, R., & Tomasovszki, L. (2003). Neuropsychological applications of the Rey complex figure and recognition test. *Ideggyógyászati Szemle*, *56*(3–4), 82–91.
- Forthoffer, N., Kleitz, C., Bilger, M., & Brissart, H. (2020). Depression could modulate neuropsychological status in epilepsy. *Revue Neurologique*, *176*(6), 456–467. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.03.015>

- Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., DeFries, J. C., Corley, R. P., & Hewitt, J. K. (2008). Individual Differences in Executive Functions Are Almost Entirely Genetic in Origin. *Journal of Experimental Psychology. General*, *137*(2), 201–225. <https://doi.org/10.1037/0096-3445.137.2.201>
- Gandy, M., Sharpe, L., Perry, K. N., Miller, L., Thayer, Z., Boserio, J., & Mohamed, A. (2013). Rates of DSM-IV mood, anxiety disorders, and suicidality in Australian adult epilepsy outpatients: A comparison of well-controlled versus refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *26*(1), 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.023>
- Geddes, J. R., & Butler, R. (2002). Depressive disorders. *American Family Physician*, *65*(7), 1395–1397.
- Hauenstein, E. J. (2003). Depression in adolescence. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*, *32*(2), 239–248. <https://doi.org/10.1177/0884217503252133>
- Helmstaedter, C., Beeres, K., Elger, C. E., Kuczaty, S., Schramm, J., & Hoppe, C. (2020). Cognitive outcome of pediatric epilepsy surgery across ages and different types of surgeries: A monocentric 1-year follow-up study in 306 patients of school age. *Seizure*, *77*, 86–92. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.07.021>
- Helmstaedter, C., Sadat-Hossieny, Z., Kanner, A. M., & Meador, K. J. (2020). Cognitive disorders in epilepsy II: Clinical targets, indications and selection of test instruments. *Seizure*, *83*, 223–231. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.031>
- Helmstaedter, C., Witt, J.-A., & Hoppe, C. (2019). Evaluating the mediating role of executive functions for antiepileptic drugs' effects on IQ in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *96*, 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.003>
- Herman, E. (2004). Lamotrigine: A depression mood stabiliser. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *14*(2), 89–93. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2004.03.003>
- Herta, J., & Dorfer, C. (2019). Surgical treatment for refractory epilepsy. *Journal of Neurosurgical Sciences*, *63*(1), 50–60. <https://doi.org/10.23736/S0390-5616.18.04448-X>
- Josephson, C. B., Engbers, J. D. T., Jette, N., Patten, S. B., Singh, S., Sajobi, T. T., Marshall, D., Agha-Khani, Y., Federico, P., Mackie, A., Macrodimitris, S., McLane, B., Pillay, N., Sharma, R., & Wiebe, S. (2019). Prediction Tools for Psychiatric Adverse Effects After Levetiracetam Prescription. *JAMA Neurology*, *76*(4), 440–446. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.4561>
- Kane, M. J., Brown, L. H., McVay, J. C., Silvia, P. J., Myin-Germeys, I., & Kwapil, T. R. (2007). For whom the mind wanders, and when: An experience-sampling study of working memory and executive control in daily life. *Psychological Science*, *18*(7), 614–621. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2007.01948.x>
- Kanner, A. M., Helmstaedter, C., Sadat-Hossieny, Z., & Meador, K. (2020). Cognitive disorders in epilepsy I: Clinical experience, real-world evidence and recommendations. *Seizure*, *83*, 216–222. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.10.009>

- Kanner, A. M., Schachter, S. C., Barry, J. J., Hersdorffer, D. C., Mula, M., Trimble, M., Hermann, B., Ettinger, A. E., Dunn, D., Caplan, R., Ryvlin, P., & Gilliam, F. (2012). Depression and epilepsy: Epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy & Behavior*, *24*(2), 156–168. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.01.007>
- Kishk, N. A., Farghaly, M., Nawito, A., Shamloul, R. M., & Moawad, M. K. (2022). Neuropsychological performance in patients with focal drug-resistant epilepsy and different factors that affect their performance. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, *58*(1), 89. <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00523-4>
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, *342*(5), 314–319. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
- Lähde, N., Basnyat, P., Lehtinen, H., Rainesalo, S., Rosti-Otajärvi, E., & Peltola, J. (2021). EpiTrack is a feasible tool for assessing attention and executive functions in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *115*, 107691. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107691>
- Lee, S.-A., Lee, H.-W., Heo, K., Shin, D.-J., Song, H.-K., Kim, O.-J., Lee, S.-M., Kim, S.-O., & Lee, B.-I. (2011). Cognitive and behavioral effects of lamotrigine and carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed or untreated partial epilepsy. *Seizure*, *20*(1), 49–54. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.006>
- Lees, G. V., Jones, E. G., & McNamara, J. (2000). Epilepsy. *Neurobiology of Disease*, *7*(5), 549–551. <https://doi.org/10.1006/nbdi.2000.0353>
- Leritz, E. C., Grande, L. J., & Bauer, R. M. (2006). Temporal lobe epilepsy as a model to understand human memory: The distinction between explicit and implicit memory. *Epilepsy & Behavior*, *9*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.04.012>
- Lewinsohn, P. M., Rohde, P., & Seeley, J. R. (1998). Major depressive disorder in older adolescents: Prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clinical Psychology Review*, *18*(7), 765–794. [https://doi.org/10.1016/s0272-7358\(98\)00010-5](https://doi.org/10.1016/s0272-7358(98)00010-5)
- Lin, C.-Y., Chang, M.-C., & Jhou, H.-J. (2024). Effect of Levetiracetam on Cognition: A Systematic Review and Meta-analysis of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trials. *CNS Drugs*, *38*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01058-9>
- Lui, M., & Tannock, R. (2007). Working memory and inattentive behaviour in a community sample of children. *Behavioral and Brain Functions*, *3*, 12. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-3-12>
- Lyseng-Williamson, K. A. (2011). Levetiracetam: A review of its use in epilepsy. *Drugs*, *71*(4), 489–514. <https://doi.org/10.2165/11204490-000000000-00000>
- Mcconley, R., Martin, R., Baños, J., Blanton, P., & Faight, E. (2006). Global/local scoring modifications for the Rey-Osterrieth Complex Figure: Relation to unilateral temporal lobe epilepsy patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*(03). <https://doi.org/10.1017/S1355617706060413>
- Meador, K. J., & Baker, G. A. (1997). Behavioral and cognitive effects of lamotrigine. *Journal of Child Neurology*, *12*(1), 44–47. <https://doi.org/10.1177/0883073897012001101>

- Meldrum, B. S. (1990). Anatomy, physiology, and pathology of epilepsy. *The Lancet*, 336(8709), 231–234. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91747-X](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91747-X)
- Messenheimer, J. A. (1995). Lamotrigine. *Epilepsia*, 36(2), 87–94. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb06002.x>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Monteagudo-Gimeno, E., Sánchez-González, R., Raduà-Castaño, J., Fortea-González, L., Boget-Llucià, T., Carreño-Martínez, M., Donaire-Pedraza, A., Bargalló-Alabart, N., Setoain-Perego, X., Rumià-Arboix, J., Bulbena-Villarrasa, A., & Pintor-Pérez, L. (2023). Clinical relevance of interictal dysphoric disorder and its impact on quality of life in drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 144, 109253. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109253>
- Moshé, S. L., Perucca, E., Ryvlin, P., & Tomson, T. (2015). Epilepsy: New advances. *Lancet (London, England)*, 385(9971), 884–898. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60456-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60456-6)
- Mula, M. (2012). Bidirectional link between epilepsy and psychiatric disorders. *Nature Reviews Neurology*, 8(5), 252–253. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.69>
- Muszbec, K., Szekely, A., Balogh, É. M., Molnár, M., Rohánszky, M., Ruzsa, Á., Varga, K., Szöllosi, M., & Vadász, P. (2006). Validation of the Hungarian Translation of Hospital Anxiety and Depression Scale. *Quality of Life Research*, 15(4), 761–766. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-3627-8>
- Nagai, Y. (2019). Autonomic biofeedback therapy in epilepsy. *Epilepsy Research*, 153, 76–78. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.02.005>
- Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
- Novak, A., Vizjak, K., & Rakusa, M. (2022). Cognitive Impairment in People with Epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 267. <https://doi.org/10.3390/jcm11010267>
- Ogunjimi, L., Yaria, J., Makanjuola, A., Alabi, A., Osalusi, B., Oboh, D., Olusola-Bello, M., Aderinola, A., & Ogunniyi, A. (2021). Cognitive dysfunction in Nigerian women with epilepsy on carbamazepine and levetiracetam monotherapy. *Brain and Behavior*, 11(4), e02038. <https://doi.org/10.1002/brb3.2038>
- Pail, G., Huf, W., Pjrek, E., Winkler, D., Willeit, M., Praschak-Rieder, N., & Kasper, S. (2011). Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology*, 64(3), 152–162. <https://doi.org/10.1159/000328950>
- Panebianco, M., Bresnahan, R., & Marson, A. G. (2023). Lamotrigine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), CD001909. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001909.pub4>

- Penadés, R., Catalán, R., Rubia, K., Andrés, S., Salamero, M., & Gastó, C. (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 22(6), 404–410. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.05.001>
- Pressler, R. M., Binnie, C. D., Coleshill, S. G., Chorley, G. A., & Robinson, R. O. (2006). Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. *Neurology*, 66(10), 1495–1499. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000216273.94142.84>
- Racsmány, M., Lukács, Á., Németh, D., & Pléh, C. (2006). A verbális munkamemória magyar nyelvű vizsgálóeljárásai. *Magyar Pszichológiai Szemle*, 60(4), 479–506. <https://doi.org/10.1556/mpszle.60.2005.4.3>
- Rakel, R. E. (1999). Depression. *Primary Care*, 26(2), 211–224. [https://doi.org/10.1016/s0095-4543\(08\)70003-4](https://doi.org/10.1016/s0095-4543(08)70003-4)
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Reiter, J. M., & Andrews, D. J. (2000). A neurobehavioral approach for treatment of complex partial epilepsy: Efficacy. *Seizure*, 9(3), 198–203. <https://doi.org/10.1053/seiz.1999.0374>
- Rugg-Gunn, F., Miserocchi, A., & McEvoy, A. (2020). Epilepsy surgery. *Practical Neurology*, 20(1), 4–14. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2019-002192>
- Salthouse, T. A. (2011). What cognitive abilities are involved in trail-making performance? *Intelligence*, 39(4), 222–232. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2011.03.001>
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y.-H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Semah, F., Thomas, P., Coulbaut, S., & Derambure, P. (2014). Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 16(2), 165–174. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0650>
- Sen, A., Capelli, V., & Husain, M. (2018). Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain*, 141(6), 1592–1608. <https://doi.org/10.1093/brain/awy022>
- Tánczos, T., Janacsek, K., & Németh, D. (2014a). [Verbal fluency tasks I. Investigation of the Hungarian version of the letter fluency task between 5 and 89 years of age]. *Psychiatria Hungarica: A Magyar Pszichiatriai Tarsaság Tudományos Folyoirata*, 29(2), 158–180.
- Tánczos, T., Janacsek, K., & Németh, D. (2014b). [Verbal fluency tasks II. Investigation of the Hungarian version of the semantic fluency task between 5 and 89 years of age]. *Psychiatria Hungarica: A Magyar Pszichiatriai Tarsaság Tudományos Folyoirata*, 29(2), 181–207.
- Tang, V., Michaelis, R., & Kwan, P. (2014). Psychobehavioral therapy for epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 32, 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.004>
- Taylor, S., Heinrichs, R. J., Janzen, J. M., & Ehtisham, A. (2011). Levetiracetam is Associated with Improved Cognitive Outcome for Patients with Intracranial Hemorrhage. *Neurocritical Care*, 15(1), 80–84. <https://doi.org/10.1007/s12028-010-9341-6>

- Theeuwes, J. (2010). Top-down and bottom-up control of visual selection. *Acta Psychologica*, 135(2), 77–99. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2010.02.006>
- Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The Lancet*, 393(10172), 689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
- Vossel, K., Ranasinghe, K. G., Beagle, A. J., La, A., Ah Pook, K., Castro, M., Mizuiri, D., Honma, S. M., Venkateswaran, N., Koestler, M., Zhang, W., Mucke, L., Howell, M. J., Possin, K. L., Kramer, J. H., Boxer, A. L., Miller, B. L., Nagarajan, S. S., & Kirsch, H. E. (2021). Effect of Levetiracetam on Cognition in Patients with Alzheimer Disease With and Without Epileptiform Activity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, 78(11), 1345–1354. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.3310>
- Weniger, G., Boucsein, K., & Irle, E. (2004). Impaired associative memory in temporal lobe epilepsy subjects after lesions of hippocampus, parahippocampal gyrus, and amygdala. *Hippocampus*, 14(6), 785–796. <https://doi.org/10.1002/hipo.10216>
- Wirrell, E., Tinuper, P., Perucca, E., & Moshé, S. L. (2022). Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*, 63(6), 1330–1332. <https://doi.org/10.1111/epi.17262>