

癫痫相关认知功能障碍的研究

段静静, 常一凡, 罕迦尔别克·库琨, 贾文霄*

新疆医科大学第一附属医院影像中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月19日; 录用日期: 2023年10月13日; 发布日期: 2023年10月20日

摘要

癫痫患者经常会发生认知功能障碍。大多数认知问题受到各种相互关联的因素的影响, 包括癫痫的早期发作和癫痫发作的频率、强度和持续时间以及抗癫痫药物治疗。成人癫痫患者的大多数认知问题包括记忆力、注意力和执行功能缺陷。然而, 哪个认知区域受损很大程度上取决于癫痫活动的位置。此外, 信号通路和神经元网络的改变在导致认知障碍的机制中都起着至关重要的作用。同时, 研究表明, 抗癫痫药物(AEDs)的联合使用会增加认知障碍的风险。然而区分每个因素的贡献可能具有挑战性, 因为它们通常紧密交织在一起。因此, 本文中我们主要探讨癫痫认知功能的因素, 重点从癫痫认知功能的发生机制及不同因素对癫痫认知功能的影响2个方面展开讨论。

关键词

癫痫, 认知功能障碍

Study of Epilepsy-Related Cognitive Dysfunction

Jingjing Duan, Yifan Chang, Hanjiaerbieke·Kukun, Wenxiao Jia*

Imaging Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 19th, 2023; accepted: Oct. 13th, 2023; published: Oct. 20th, 2023

Abstract

Cognitive dysfunction frequently occurs in patients with epilepsy. Most cognitive problems are influenced by a variety of interrelated factors, including the early onset of seizures and the frequency, intensity, and duration of seizures, as well as antiepileptic drug therapy. Most cognitive problems in adults with epilepsy include deficits in memory, attention, and executive function. Howev-

*通讯作者。

文章引用: 段静静, 常一凡, 罕迦尔别克·库琨, 贾文霄. 癫痫相关认知功能障碍的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16616-16622. DOI: 10.12677/acm.2023.13102326

er, which cognitive region is impaired depends largely on the location of epileptic activity. In addition, alterations in both signaling pathways and neuronal networks play a crucial role in the mechanisms leading to cognitive impairment. At the same time, studies have shown that the combination of antiepileptic drugs (AEDs) increases the risk of cognitive impairment. Yet distinguishing the contribution of each factor can be challenging, as they are often tightly intertwined. Therefore, in this article, we focus on the factors of cognitive function in epilepsy, focusing on 2 aspects: the mechanisms of epileptic cognitive function and the effects of different factors on epileptic cognitive function.

Keywords

Epilepsy, Cognitive Dysfunction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 癫痫认知功能发生的机制

认知功能的改变通常取决于癫痫发作的特点。每一种大脑功能都包括几个不同的空间分布区域，他们相互连接并形成大脑网络。病因学、癫痫发作和认知功能之间的相互作用是复杂的[1]。海马体在形成记忆方面起着关键作用[2]，因此成人颞叶癫痫患者在记忆受损最为严重[3]，同时有研究表明在癫痫发作的情况下，海马是所有脑结构中异常兴奋性阈值最低的部位[4]，癫痫发生后海马体中存活的锥体细胞形成异常的海马体回路，导致长期、短期和空间记忆受损[1]。

在大多情况下，早发性癫痫患者的认知障碍最为严重，尤其是癫痫综合征，如癫痫性脑病[1]。

癫痫性脑病是指一组严重的癫痫，可在出生时发生，引起非常频繁的癫痫发作，以及认知、神经和行为障碍，并可能加重儿童的发育问题[5]。除了频繁的癫痫发作外，这些患者通常接受更高剂量的抗癫痫药和综合治疗，研究表明这些因素也会加重认知障碍[1]。此外，癫痫性脑病的潜在病因往往是遗传的。在四项单独的研究中，已经探索了癫痫认知障碍机制的遗传联系。许多基因突变已被发现，他们可导致离子通道失效或皮质发育异常，如钠电压门控通道 α 亚基 1 (SCN1A) [6]、 γ -氨基丁酸 A 型受体亚基 $\alpha 1$ (GABRA1) [7]、结节性硬化症-1 基因(TSC1) [8]和钾钠激活通道亚家族 T 成员 1 (KCNT1) [9]；这些缺陷通过多种机制导致大脑区域过度兴奋，如突触功能改变、神经元连通性改变、代谢受损和体内平衡受损[10]；无论是哪种发病途径都会导致神经功能下降和认知障碍[11] [12]。

此外，癫痫后状态通常是认知功能下降的时期。一旦嗜睡和精神错乱的症状消退，认知障碍可能会持续几分钟到几天，这取决于癫痫发作的类型和严重程度。当癫痫频繁发作时，空间记忆能力会出现累积性退化[4]。一些动物研究[4] [5] [13] [14] [15]表明，慢性癫痫发作可影响海马体中位置细胞的准确性和稳定性，它们在空间的特定位置变得活跃，并参与情景记忆，对许多行为调节至关重要，如学习和记忆、视觉和体感系统的功能发展[16]。四项研究[4] [13] [14] [15]测试了癫痫发作对小鼠认知功能的影响及其与机制的关联。Zhou 等[13]和 Lin 等[4]分别在两项研究中测量了健康成年小鼠的空间能力。在第一项研究中，连续 11 天由氟醚触发小鼠癫痫发作，而在第二项研究中，连续 5 天每天两次触发癫痫发作。他们发现，老鼠的空间能力随着受到的攻击成比例地恶化，但当攻击停止后，空间能力在几天内恢复正常。此外，在最近的一项小鼠研究[14]中，通过戊四唑(pentylentetrazole, PTZ)引发了癫痫发作，采用 Morris 水迷宫和电生理方法观察认知能力和突触可塑性的变化。随后进行海马解剖。研究表明，这种攻击会损害学习和记忆能力。

综上所述, 认知障碍的潜在机制可能是由于离子通道衰竭、炎症因素或影响神经可塑性的因素。个别患者可能涉及不止一种因素。然而, 需要更多的研究来更好地解决这个问题。

2. 影响认知功能的因素

2.1. 癫痫相关因素对认知功能的影响

四项研究[17] [18] [19] [20]调查了老年局灶性癫痫患者的认知障碍。Martin 等[17]纳入了 25 名癫痫患者和 27 名 60 岁以上的健康志愿者, 有酒精或非法药物滥用史的人、在过去一年中有精神疾病或威胁生命的疾病(癌症、骨损伤或心脏病)的人、有进行性脑病或任何其他进行性脑部疾病病史的人被排除在外, 同时所有癫痫患者均被诊断为局灶性意识受损癫痫发作(有或无继发性全身性癫痫发作史)。对两组受试者的记忆力、注意力集中、执行功能和语言能力进行了评估, 癫痫患者在所有测试中的表现都比健康人差, 同时认知障碍与癫痫发作的持续时间和癫痫发作的年龄有统计学意义。

此外, 有一项研究[18]基于上述研究[17]的受试者样本, 将老年癫痫患者与一组有轻度认知障碍老年人的认知功能进行比较。结果表明癫痫患者在注意力、执行功能和语言方面表现更差, 但在记忆力方面没有。但是此研究的一个局限性是癫痫患者样本较少。与上述研究相反, Piazzini 等[19] [20]没有考虑受教育程度、癫痫持续时间、癫痫发病年龄、癫痫发作频率和病因对认知功能的影响, 他们发现, 在工作记忆测试中, 两组之间没有统计学上的显著差异。

此外, 另一项研究调查了额叶癫痫如何影响执行功能[21]。在癫痫患者中, 执行功能经常受损, 其中包括分散注意力, 这可以让一个人快速有效地适应不同的情况。该研究包括 30 名额叶癫痫患者和 30 名健康志愿者。所有 PWE 均有额叶癫痫发作的明确证据, 额叶癫痫发作的临床特征和正常发育的智力。测试通过展示不同情绪(生气或高兴)和不同年龄(年轻或年老)的面孔来进行。他们发现, 额叶癫痫患者的转换能力比健康人弱, 对所表现出的情绪进行分类的能力也较差。结果可能表明社会认知受损。这一结果与额叶在执行功能、社交技能和情绪调节中发挥重要作用的事实相一致。该研究的局限性在于样本较少。在对情绪进行分类的任务中, 只有两种不同形式的情绪表现出来。我们没有发现任何类似的研究来比较结果。

在最近的一项研究中, Wang 等[22]研究了可能影响不同类型癫痫患者认知功能障碍的各种因素, 考虑受教育程度、年龄、癫痫发作频率、抗癫痫药物的类型和数量以及抑郁症等因素, 样本包括 257 名被诊断患有癫痫的成年人; 将癫痫患者的结果与阿尔茨海默氏痴呆症轻度认知能力下降的神经心理学测试的参考范围进行比较, 结果表明, 当使用蒙特利尔认知评估(MoCA)和临床记忆量表时, 癫痫患者的整体认知功能低于一定的参考范围, 这表明该测试即使对轻度记忆障碍也很敏感, 当使用的其他测试(迷你心理状态测试、数字符号测试、语言流畅性测试、数字广度测试)中, 癫痫患者均处于正常范围; 这些结果归因于这些测试对癫痫患者轻度认知障碍的低敏感性, 癫痫患者在语言流畅性、注意力、执行功能和精神运动能力方面均存在问题。同时高水平的教育、良好的疾病控制、单一抗癫痫药物治疗和健康的精神状态已被证明是认知功能的保护因素。

Taylor 等[23]的研究纳入了尚未接受癫痫发作治疗的患者和使用抗癫痫药物单药治疗失败的患者, 同时所有患有急性症状性癫痫发作、有进行性神经系统疾病史以及 CT 或 MRI 上可见的大脑结构改变的人都被排除在研究之外; 在 16 项神经心理测试中, 有 13 项结果较差。因此, 可以得出结论, 与健康个体相比, 新诊断为癫痫的患者在延迟或直接记忆回忆、执行功能和精神运动速度方面已经存在显著的认知障碍。

目前大多数研究的局限性在于, 有些研究没有考虑到可能影响认知障碍的各种因素。由于样本量小, 研究结果各不相同。

2.2. 癫痫样活动对认知功能的影响

癫痫样活动表现为脑电图(EEG)上的特征性图形元素(尖波、尖峰、尖峰-波峰复合体)。简而言之,它可以分为发作期(发作期间)、发作后(发作后)和间隔期(两次发作之间)活动。癫痫样活动通常与记忆障碍、智力迟钝、沟通和行为障碍以及注意力受损有关[23]。

此外,癫痫样活动可导致短暂或慢性缺陷取决于许多因素;例如,多次复发、发作的强度、患者的年龄、用于预防癫痫发作的治疗类型及其有效性。

癫痫发作间期放电的长期影响随着时间的推移而积累,可导致认知功能,特别是学习和记忆能力的显著变化[12]大脑仍在发育的儿童和青少年尤其容易受到影响。此外,癫痫频繁发作还会导致 θ 波的功率和频率降低[4] [13]。 θ 波是频率在4到8赫兹之间的神经振荡,在快速眼动睡眠阶段,海马和周围边缘结构可以记录到 θ 波节律,它与认知过程密切相关。

三项基于颅内脑电图的研究[24] [25] [26]表明,癫痫活动会随着大尺度脑网络的干扰而改变认知过程的正常过程。最初,在一项研究中,对大鼠进行了短期记忆功能测试[24] [26],这些大鼠的颅内脑电图上的海马峰被注射的匹罗卡品所触发。癫痫活动对记忆过程的影响最大,记忆过程减慢,但是脑电图峰的存在对记忆信息的维持没有影响。后来,Kleen等[26]对海马区有癫痫样活动的人进行了类似的研究,得出了与动物实验相同的结论。此外,Ung等[25]通过颅内脑电图和记忆测试发现,在记忆编码过程中,左颞叶皮层结构对间歇癫痫活动的发生特别敏感,在这个记忆过程的特定区域,可以评估单个尖峰的不利影响;同时他们还发现,在癫痫发作区域之外形成的尖峰比在癫痫发作区域形成的尖峰对记忆的影响更大。结果证实,皮层的病理区域已经从根本上功能失调,由此产生的尖峰的间歇活动干扰了与脑组织特定部分相关的认知过程。这些研究的结果表明,抑制大脑中癫痫发作间期的活动可能会改善记忆功能和其他认知能力。

2.3. 抗癫痫药物(AED)对认知功能的影响

大量研究[17] [18] [19] [22]表明,服用更多抗癫痫药物的癫痫患者更容易出现认知障碍。与所有药物一样,服用AED的患者在联合使用一种以上AED或服用更高剂量的药物时,会表现出更明显的副作用[27]。在Martin等人[17] [18]对老年癫痫患者进行的一项研究中,接受综合治疗的患者在所有测试中的表现都不如接受单一治疗的患者或健康受试者;一年后的另一项研究也显示了类似的发现[18],该研究基于相同的受试者,其中综合疗法与AED也被认为是认知障碍的危险因素。另一方面,Piazzini认为AED复合治疗的效果是随着年龄增长而出现的药代动力学和药效学变化的结果[19]。其中一项较大的研究纳入了834个癫痫患者[23]。超过一半的受试者接受了两到三个不同的AED。大多数患者服用拉莫三嗪或左乙拉西坦。研究表明,每增加一个AED,认知障碍的可能性就会增加,而且认知功能障碍在执行功能方面更为明显。根据结果,建议在可能的情况下,联合使用不应超过两种AED。此外,研究表明[28],老一代的AEDs(如卡马西平、丙戊酸盐和苯妥英)与新一代相比,会产生更多的副作用,并对认知功能产生负面影响;拉莫三嗪[29] [30]和左乙拉西坦[31] [32]被证明是更好的选择,对认知过程的影响较小;托吡酯对认知的不良影响最大[33]。此外,两项独立研究[29] [30]比较了拉莫三嗪、托吡酯和卡马西平对认知功能的影响。在这两项研究中,拉莫三嗪被证明危害较小,尤其是在语言流畅性和注意力方面。在一项较小的研究中,Gomer等[31]比较了托吡酯或左乙曲坦治疗后PWE的认知障碍;左乙拉西坦治疗在任何被测试的认知领域(注意力、语言和视觉空间长期、短期和工作记忆以及执行功能)都没有恶化;另一方面,服用托吡酯的人在所有领域的成绩都低于平均水平;但是在接受左乙拉西坦治疗的人群中,注意力甚至得到了改善。此外,Piazzini等[32]也得出了类似的结论;在左乙拉西坦治疗期间,在38名癫痫患者样本中发现注意力和语言流动性得到改善;然而,这项研究没有考虑药物剂量或疾病本身,这可能会影响结果。

Witt 等[33]比较了 880 例接受托吡酯、任何其他类型 AED 或未接受治疗的癫痫患者的认知功能, 将所有癫痫患者与健康组进行比较; 结果表明, 较差的语言流动性与更多的 AEDs, 较低的教育水平和托吡酯治疗相关, 此外, 高剂量药物和长期治疗对言语流动性产生负面影响。

与上述研究相反, Taylor 等[23]表明, 癫痫患者的认知功能甚至在开始使用 AED 治疗之前就比健康对照组差。虽然没有很多类似的研究, 但这表明有各种各样的危险因素(例如, 癫痫发作频率, 癫痫持续时间和间歇异常)可以在 PWE 诊断之前影响认知。此外, 大多数调查抗癫痫药认知副作用的研究没有考虑癫痫本身引起的所有其他因素。

在评价上述研究的结果时, 我们还必须考虑到某些方法上的局限性。Loring [34]列举了三个主要因素。第一个因素是无法随机划分治疗方案, 因为患有更耐药癫痫的人更有可能尝试更新的药物, 而且对他们认知能力的影响并不代表 PWE 的一般人群。另一方面, 成功的治疗降低了癫痫发作的强度和频率, 至少部分消除了癫痫发作对认知能力的负面影响。其次, 另一个因素是难以确定药物的可比剂量, 因为剂量是单独调整的; 不同的剂量可能对认知功能有不同的影响。第三个因素是 AED 双盲研究的不可行性[34]。

3. 小结与展望

癫痫患者的认知功能障碍是多种因素的共同结果, 如癫痫早发、癫痫频繁发作、频繁间歇放电、教育水平低和多种治疗; 反复发作的癫痫有很强的影响, 主要是对海马体, 并可能导致大脑可塑性的缺陷。然而, 几乎所有的研究都证实了综合治疗对癫痫患者认知功能具有负面影响, 主要是老一代的 AED 及托吡酯的使用。但是依然要坚持服用处方治疗, 以达到最好的癫痫控制可能。在许多研究中, 左乙拉西坦被发现是一种改善患者注意力区域的药物, 因此, 研究某些 AED 是否甚至可以减缓特定区域认知能力下降的发展, 以及在何种浓度下, 也是有意义的。目前大多数临床研究的主要限制是受试者样本小, 在理想情况下, 所有癫痫患者都应该进行神经心理学评估, 以准确确定认知障碍的程度和性质; 在未来, 关于癫痫认知障碍的研究应该包括更大、更明确的样本。我们可以得出结论, 与健康受试者相比, PWE 可能在记忆、执行功能、注意力和社交技能方面受损。除了最好的医疗之外, 残疾人还可以从国家病人组织和劳工协会中受益。

基金项目

新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2022D01C774)。

参考文献

- [1] Lenck-Santini, P.-P. and Scott, R.C. (2015) Mechanisms Responsible for Cognitive Impairment in Epilepsy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **5**, a022772. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022772>
- [2] Liu, B., Kou, J.Y., Li, F.Y., Huo, D. and Xu, J.R. (2020) Lemon Essential Oil Ameliorates Age-Associated Cognitive Dysfunction via Modulating Hippocampal Synaptic Density and Inhibiting Acetylcholinesterase. *Aging*, **12**, 8622-8639. <https://doi.org/10.18632/aging.103179>
- [3] Bell, B., Lin, J.J., Seidenberg, M. and Hermann, B. (2011) The Neurobiology of Cognitive Disorders in Temporal Lobe Epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, **7**, 154-164. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.3>
- [4] Lin, H., Holmes, G.L., Kubie, J.L. and Muller, R.U. (2009) Recurrent Seizures Induce a Reversible Impairment in a Spatial Hidden Goal Task. *Hippocampus*, **19**, 817-827. <https://doi.org/10.1002/hipo.20565>
- [5] Nickels, K.C. and Wirrell, E.C. (2017) Cognitive and Social Outcomes of Epileptic Encephalopathies. *Seminars in Pediatric Neurology*, **24**, 264-275. <https://doi.org/10.1016/j.spn.2017.10.001>
- [6] Yu, F.H., Mantegazza, M., Westenbroek, R.E., Robbins, C.A. and Kalume, F. (2006) Reduced Sodium Current in GABAergic Interneurons in a Mouse Model of Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy. *Nature Neuroscience*, **9**, 1142-1149. <https://doi.org/10.1038/nn1754>
- [7] Macdonald, R.L., Kang, J.-Q. and Gallagher, M.J. (2010) Mutations in GABAA Receptor Subunits Associated with

- Genetic Epilepsies. *The Journal of Physiology*, **588**, 1861-1869. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.186999>
- [8] Bateup, H.S., Takasaki, K.T., Saulnier, J.L., Deneffrio, C.L. and Sabatini, B.L. (2011) Loss of Tsc1 *In Vivo* Impairs Hippocampal mGluR-LTD and Increases Excitatory Synaptic Function. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **31**, 8862-8869. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1617-11.2011>
- [9] Quraishi, I.H., Stern, S., Mangan, K.P., Zhang, Y.L. and Ali, S.R. (2019) An Epilepsy-Associated KCNT1 Mutation Enhances Excitability of Human iPSC-Derived Neurons by Increasing Slack K Currents. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **39**, 7438-7449. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1628-18.2019>
- [10] Staley, K. (2015) Molecular Mechanisms of Epilepsy. *Nature Neuroscience*, **18**, 367-372. <https://doi.org/10.1038/nn.3947>
- [11] Holmes, G.L. (2015) Cognitive Impairment in Epilepsy: The Role of Network Abnormalities. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, **17**, 101-116. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0739>
- [12] Landi, S., Petrucco, L., Sicca, F. and Ratto, G.M. (2019) Transient Cognitive Impairment in Epilepsy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **11**, Article No. 458. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00458>
- [13] Zhou, J.-L., Shatskikh, T.N., Liu, X.Z. and Holmes, G.L. (2007) Impaired Single Cell Firing and Long-Term Potentiation Parallels Memory Impairment Following Recurrent Seizures. *The European Journal of Neuroscience*, **25**, 3667-3677. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05598.x>
- [14] Han, T., Qin, Y.Y., Mou, C.Z., Wang, M. and Jiang, M. (2016) Seizure Induced Synaptic Plasticity Alteration in Hippocampus Is Mediated by IL-1 β Receptor through PI3K/Akt Pathway. *American Journal of Translational Research*, **8**, 4499-4509.
- [15] Postnikova, T.Y., Zubareva, O.E., Kovalenko, A.A., Kim, K.K. and Magazanik, L.G. (2017) Status Epilepticus Impairs Synaptic Plasticity in Rat Hippocampus and Is Followed by Changes in Expression of NMDA Receptors. *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 282-290. <https://doi.org/10.1134/S0006297917030063>
- [16] Cooke, S.F. and Bliss, T.V.P. (2006) Plasticity in the Human Central Nervous System. *Brain: A Journal of Neurology*, **129**, 1659-1673. <https://doi.org/10.1093/brain/awl082>
- [17] Martin, R.C., Griffith, H.R., Faught, E., Gilliam, F. and Mackey, M. (2005) Cognitive Functioning in Community Dwelling Older Adults with Chronic Partial Epilepsy. *Epilepsia*, **46**, 298-303. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.02104.x>
- [18] Griffith, H.R., Martin, R.C., Bambara, J.K., Marson, D.C. and Faught, E. (2005) Older Adults with Epilepsy Demonstrate Cognitive Impairments Compared with Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Epilepsy & Behavior: E&B*, **8**, 161-168. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.09.004>
- [19] Piazzini, A., Canevini, M.P., Turner, K., Chifari, R. and Canger, R. (2006) Elderly People and Epilepsy: Cognitive Function. *Epilepsia*, **47**, 82-84. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00884.x>
- [20] 尤华琴, 张延英, 吴俊晓, 等. 吡仑帕奈对癫痫大鼠 ERK/CREB/BDNF 信号通路及认知功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022(15): 42.
- [21] Gul, A. and Ahmad, H. (2015) Thought Suppression Predicts Task Switching Deficits in Patients with Frontal Lobe Epilepsy. *Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia)*, **20**, 153-158. <https://doi.org/10.17712/nsj.2015.2.20140652>
- [22] Wang, L., Wang, L., Chen, S.G., Liu, C.Y. and Lin, W.H. (2019) Factors for Cognitive Impairment in Adult Epileptic Patients. *Brain and Behavior*, **10**, e01475. <https://doi.org/10.1002/brb3.1475>
- [23] Stafstrom, C.E. and Carmant, L. (2015) Seizures and Epilepsy: An Overview for Neuroscientists. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **5**, a022426. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022426>
- [24] Kleen, J.K., Scott, R.C., Holmes, G.L. and Lenck-Santini, P.P. (2010) Hippocampal Interictal Spikes Disrupt Cognition in Rats. *Annals of Neurology*, **67**, 250-257. <https://doi.org/10.1002/ana.21896>
- [25] Kleen, J.K., Scott, R.C., Holmes, G.L., Roberts, D.W. and Rundle, M.M. (2013) Hippocampal Interictal Epileptiform Activity Disrupts Cognition in Humans. *Neurology*, **81**, 18-24. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318297ee50>
- [26] Ung, H., Ung, H., Cazares, C., Nanivadekar, A. and Kini, L. (2017) Interictal Epileptiform Activity outside the Seizure Onset Zone Impacts Cognition. *Brain: A Journal of Neurology*, **140**, 2157-2168. <https://doi.org/10.1093/brain/awx143>
- [27] Hermann, B., Meador, K.J., Gaillard, W.D. and Cramer, J.A. (2010) Cognition across the Lifespan: Antiepileptic Drugs, Epilepsy, or Both? *Epilepsy & Behavior: E&B*, **17**, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.10.019>
- [28] Eddy, C.M., Rickards, H.E. and Cavanna, A.E. (2011) The Cognitive Impact of Antiepileptic Drugs. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **4**, 385-407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>
- [29] Blum, D., Meador, K., Biton, V., Fakhoury, T. and Shneker, B. (2006) Cognitive Effects of Lamotrigine Compared with Topiramate in Patients with Epilepsy. *Neurology*, **67**, 400-406. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000232737.72555.06>

- [30] Lee, S.-A., Lee, H.-W., Heo, K., Shin, D.-J. and Song, H.-K. (2010) Cognitive and Behavioral Effects of Lamotrigine and Carbamazepine Monotherapy in Patients with Newly Diagnosed or Untreated Partial Epilepsy. *Seizure*, **20**, 49-54. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.006>
- [31] Gomer, B., Wagner, K., Frings, L., Saar, J. and Carius, A. (2007) The Influence of Antiepileptic Drugs on Cognition: A Comparison of Levetiracetam with Topiramate. *Epilepsy & Behavior: E&B*, **10**, 486-494. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.007>
- [32] Piazzini, A., Chifari, R., Canevini, M.P., Turner, K. and Fontana, S.P. (2005) Levetiracetam: An Improvement of Attention and of Oral Fluency in Patients with Partial Epilepsy. *Epilepsy Research*, **68**, 181-188. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.10.006>
- [33] Witt, J.-A., Elger, C.E. and Helmstaedter, C. (2012) Impaired Verbal Fluency under Topiramate—Evidence for Synergistic Negative Effects of Epilepsy, Topiramate, and Polytherapy. *European Journal of Neurology*, **20**, 130-137. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03814.x>
- [34] Loring, D.W., Marino, S. and Meador, K.J. (2007) Neuropsychological and Behavioral Effects of Antiepilepsy Drugs. *Neuropsychology Review*, **17**, 413-425. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9043-9>