







VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Departamento de Psicobiología

**Memoria y calidad de vida en pacientes con  
epilepsia farmacorresistente: utilidad clínica  
del EpiTrack y la politerapia como  
predictores**

**Doctorado en Neurociencias (RD 99/2011)**

**Presentada por:**

Alejandro Lozano García

**Dirigida por:**

Dra. Esperanza González Bono

Dra. Irene Cano López

Dr. Vicente Enrique Villanueva Haba

Valencia, enero 2023



## **AGRADECIMIENTOS**

Esta tesis no hubiera sido posible sin el apoyo de todas las personas e instituciones de las que he formado parte y de las que quiero mostrar todo mi agradecimiento.

Primero, me gustaría agradecer a mis directores de tesis. Esperanza gracias por acogerme desde el principio, por integrarme en este gran equipo y darme la oportunidad de poder continuar en este largo camino. Muchas gracias por tu ayuda y esfuerzo, indispensable para que esto saliera adelante. Vicente, gracias por recibirme en la unidad de epilepsia refractaria y transmitirme todos tus conocimientos, además de que siempre has estado disponible para todo. Evidentemente, me gustaría agradecer a Irene como directora y como amiga, por todo el apoyo brindado tanto en la elaboración de esta tesis, los artículos y a nivel emocional. Siempre has sido un hombro en el que apoyarse y animarme para continuar cuando todo me superaba.

Por otra parte, quiero agradecer a mis compañeras de doctorado Judit y Paula, por todo lo que han supuesto en esta última etapa del doctorado. Gracias por vuestras charlas y ánimos, vuestra compañía y apoyo ha sido muy importante para mí. Quiero agradecer a Kevin por todo lo que ha aportado para que esta Tesis saliera adelante, que ha sido mucho. Gracias por tu profesionalidad, conocimientos y apoyo. También, me gustaría agradecer a todos los miembros y compañeros de la unidad de epilepsia, gracias por vuestra amabilidad y por hacerme sentir cómodo.

A los pacientes que han participado en los estudios que componen esta Tesis, gracias por querer colaborar en todas las sesiones, sin vosotros no hubiera sido posible.

Aunque no han formado parte directa de esta Tesis, sí que me gustaría agradecer a la Asociación de Epilepsia de la Comunidad Valenciana (ALCE). Formar parte de ella durante un largo periodo de la Tesis me ayudó a crecer como profesional y como persona.

Finalmente me gustaría agradecer inmensamente a familia. A mis padres y mi hermano, gracias por todo vuestro apoyo, esfuerzo y amor, sin vosotros nada sería posible. Por último, quiero agradecer a la persona más importante de mi vida. Sheila sabes que eres el motor de mi vida, y aunque no te lo diga todos los días, te lo mereces

todo, gracias por todo lo que haces por mí y por tu amor infinito, me encantaría pasar el resto de mi vida contigo.

## ÍNDICE

<b>Prefacio</b>		9
<b>Abreviaturas</b>		13
<b>Capítulo 1</b>	Introducción general	15
	1. La diversidad en la epilepsia	17
	2. El tratamiento de la epilepsia y su impacto cognitivo	19
	3. La evaluación neuropsicológica en pacientes candidatos a la cirugía de la epilepsia	28
	4. Calidad de vida en pacientes con epilepsia farmacorresistente	39
	5. Relación entre la memoria y la calidad de vida en pacientes con epilepsia farmacorresistente	46
<b>Capítulo 2</b>	Objetivos e hipótesis	49
<b>Capítulo 3</b>	Estudio 1. Drug load and memory during intracarotid amobarbital procedure in epilepsy	57
	1. Introduction	59
	2. Material and methods	60
	3. Results	62
	4. Discussion	66
<b>Capítulo 4</b>	Estudio 2. Clinical utility of EpiTrack for differentiating profiles and patterns of post-surgical change in memory and quality of life in patient with drug-resistant epilepsy	69
	1. Introduction	71
	2. Material and methods	72
	3. Results	76
	4. Discussion	86
<b>Capítulo 5</b>	Estudio 3. Impact of polytherapy on memory functioning in patients with drug-resistant epilepsy: the role of attention and executive functions	91
	1. Introduction	93
	2. Material and methods	94
	3. Results	98
	4. Discussion	109

<b>Capítulo 6</b>	Estudio 4. The number of anti-seizure medications mediates the relationship between cognitive performance and quality of life in temporal lobe epilepsy	113
	1. Introduction	115
	2. Material and methods	116
	3. Results	120
	4. Discussion	126
<b>Capítulo 7</b>	Discusión general	131
	7.1.Limitaciones generales y direcciones futuras	139
	7.2.Implicaciones clínicas	140
<b>Capítulo 8</b>	Conclusiones	143
<b>Capítulo 9</b>	Resumen general	147
	1. Introducción	149
	2. Objetivos e hipótesis	152
	3. Estudios desarrollados	155
	4. Conclusiones principales	158
	5. Implicaciones clínicas	159
<b>Financiación</b>		160
<b>Referencias</b>		161

## PREFACIO

La epilepsia es una enfermedad neurológica que afecta a más de 70 millones de personas en el mundo. Se caracteriza por una predisposición persistente a presentar crisis epilépticas, con consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales para el paciente. El primer abordaje terapéutico de la epilepsia es el farmacológico, basado en el uso de fármacos antiepilépticos (FAEs), encaminados al control de las crisis epilépticas y, en último término, a la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Aunque los FAEs son eficaces para controlar las crisis epilépticas a través de sus efectos sobre la excitabilidad neuronal, pueden producir efectos no deseados. De entre los efectos no deseados a nivel cognitivo, los más frecuentes son la disminución de la velocidad de procesamiento de la información, y la afectación de la atención y las funciones ejecutivas.

En pacientes con epilepsia farmacorresistente, el régimen de tratamiento con FAEs más habitual es la politerapia, lo que aumenta la posibilidad de dichos efectos no deseados, entre ellos los cognitivos. Por ello, se han llevado a cabo numerosos esfuerzos para evaluar cómo los FAEs y, en concreto, la politerapia, pueden afectar al funcionamiento cognitivo de estos pacientes, tanto en el marco de la evaluación neuropsicológica como en su vida cotidiana. Estos esfuerzos han favorecido el desarrollo de instrumentos como el EpiTrack, que ha demostrado ser sensible a los efectos adversos de los FAEs en las funciones atencionales y ejecutivas de esta población. Además, en pacientes con epilepsia farmacorresistente focal tras la valoración de los posibles riesgos y beneficios para el paciente, pueden optar a ser sometidos a cirugía de la epilepsia. En este contexto, la evaluación neuropsicológica pretende establecer el funcionamiento cognitivo prequirúrgico y predecir la evolución en el funcionamiento de la memoria y la calidad de vida tras la cirugía, como aspectos relacionados.

Sin embargo, los diferentes estudios sobre el tema suelen abordar los efectos de los FAEs sobre la calidad de vida o sobre la memoria separadamente sin que existan, hasta donde sabemos, estudios que examinen la interrelación entre calidad de vida, memoria y el impacto de los FAEs en una misma muestra. Por todo ello, esta Tesis Doctoral pretende profundizar en el estudio de las relaciones entre el impacto de la politerapia sobre las funciones atencionales y ejecutivas, la memoria y la calidad de vida percibida de los pacientes con epilepsia farmacorresistente.

El primer capítulo de la Tesis contiene una introducción general. La primera sección aborda brevemente el diagnóstico y definición de epilepsia. La segunda sección se centra en el impacto cognitivo que tienen los tratamientos farmacológico y quirúrgico de la epilepsia. En la tercera sección se aborda la importancia de la evaluación neuropsicológica, detallando los diferentes factores intervinientes en el funcionamiento cognitivo de estos pacientes a nivel prequirúrgico y en su evolución cognitiva tras la cirugía de la epilepsia. También se revisan los protocolos y pruebas estandarizadas utilizadas con mayor frecuencia, así como las pruebas específicas de la evaluación neuropsicológica en pacientes con epilepsia, como el EpiTrack y el QOLIE-31. En la cuarta sección se aborda la calidad de vida de estos pacientes como fin terapéutico, tratando su evaluación y factores implicados, entre ellos la politerapia. Finalmente, la quinta sección examina el cuerpo de investigación existente sobre la interrelación entre la memoria y la calidad de vida.

El segundo capítulo presenta los principales objetivos e hipótesis de la Tesis doctoral, que serán desarrollados posteriormente en los cuatro estudios recogidos en los siguientes capítulos.

El tercer capítulo incluye el primero de los estudios, en el que se investiga el efecto directo de los indicadores farmacológicos (mediante el estudio de la dosis diaria definida, DDD, y el número de FAEs) sobre la memoria en el procedimiento de amobarbital intracarotideo (IAP) y en la evaluación neuropsicológica rutinaria.

El cuarto capítulo incluye el segundo estudio, en el que se evalúa la utilidad clínica del EpiTrack, sensible al efecto secundario cognitivo de los FAEs, a la hora de predecir las funciones mnésicas y la calidad de vida prequirúrgicas y su evolución después de la cirugía.

En quinto capítulo incluye el tercer estudio, que se centra en investigar el efecto de la politerapia sobre la memoria. Éste se lleva a cabo con el estudio de la interacción entre los indicadores farmacológicos (número de FAEs) y cognitivos de atención y funciones ejecutivas (EpiTrack) sobre el funcionamiento mnésico de estos pacientes.

El sexto capítulo incluye el cuarto estudio, que pretende analizar el papel mediador de la politerapia en la relación entre el funcionamiento cognitivo evaluado con el EpiTrack y la calidad de vida.

Cada estudio descrito en los capítulos de la presente Tesis contiene una breve introducción, método, resultados y la discusión de los principales resultados.

El capítulo séptimo incluye una discusión general de los principales resultados de la Tesis Doctoral, las limitaciones generales, sugiriendo algunas direcciones futuras, así como sus implicaciones clínicas.

El capítulo octavo presenta las principales conclusiones de la presente Tesis Doctoral, y finalmente, el capítulo noveno expone un resumen general que incluye los objetivos e hipótesis, los estudios realizados, los principales hallazgos y las conclusiones extraídas.



## ABREVIATURAS

**AED** = antiepileptic drug  
**AH** = amygdalohippocampectomy  
**ASM** = anti-seizure medication  
**BDI-II** = Beck Depression Inventory-II  
**CAI** = carbonic anhydrase-inhibiting  
**DDD** = defined daily dose  
**EEG** = electroencephalography  
**EEG** = electroencefalograma  
**ELF** = epilepsia del lóbulo frontal  
**ELO** = Epilepsia del lóbulo occipital  
**ELP** = Epilepsia del lóbulo parietal  
**ELT** = epilepsia del lóbulo temporal  
**ETLE** = extratemporal lobe epilepsy  
**FAE** = fármaco antiepiléptico  
**FAS** = focal aware seizure  
**FBTCS** = focal to bilateral tonic-clonic seizures  
**FDG** = fuorodeoxyglucose  
**FIAS** = focal impaired awareness seizure  
**FLE** = frontal lobe epilepsy  
**fMRI** = functional magnetic resonance imaging  
**HS** = hippocampal sclerosis  
**IAP** = Intracarotid amobarbital procedure  
**ILAE** = International League Against Epilepsy  
**ILE** = insular lobe epilepsy  
**LH\_MEM** = left hemisphere memory performance  
**OLE** = occipital lobe epilepsy  
**OMS** = Organización Mundial de la Salud  
**PET** = positron emission tomography  
**PLE** = parietal lobe epilepsy  
**PM** = percent mediation

**QOL** = quality of life  
**QOLIE-31** = Quality-of-Life in Epilepsy Inventory  
**RCI** = reliable change indice  
**RH\_MEM** = right hemisphere memory performance  
**RMf** = resonancia magnética funcional  
**ROCFT** = The Rey-Osterrieth Complex Figure test  
**SPECT** = single-photon emission computed tomography  
**SSRI** = selective serotonin reuptake inhibitor  
**STAI** = State-Trait Anxiety Inventory  
**STAI-T** = The trait anxiety scale  
**TAVEC** = Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense  
**TL** = temporal lobectomy  
**TLE** = temporal lobe epilepsy  
**TMT** = Trail Making Test  
**VIF** = variance inflation factor  
**WAIS** = Wechsler Adult Intelligence Scale  
**WHOCC** = WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology  
**WMS** = Wechsler Memory Scale  
**WMS-III** = Wechsler Memory Scale-Third Edition

# **CAPÍTULO 1**

## **Introducción general**



## **1. La diversidad en la epilepsia**

La epilepsia es una enfermedad neurológica que afecta a 70 millones de personas en el mundo (Thijs et al., 2019). Existen diferencias geográficas en la incidencia de la enfermedad, ya que se diagnostican entre 30 y 50 nuevos casos por cada 100.000 habitantes anualmente en países con altos ingresos, siendo esta incidencia dos veces mayor en países con ingresos bajos y medios (Singh y Trevick, 2016). En España, existe una incidencia de 62,6 nuevos casos al año por cada 100.000 habitantes (García-Martín y Serrano-Castro, 2018).

Esta enfermedad se caracteriza por una predisposición persistente a presentar crisis epilépticas, e incluye las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de la recurrencia de las crisis (Fisher et al., 2005). La epilepsia es una enfermedad que afecta a todas las esferas del individuo (Fisher et al., 2005). Según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), el diagnóstico de epilepsia requiere de alguna de las siguientes condiciones: a) un mínimo de dos crisis epilépticas no provocadas que ocurran con más de 24 horas de diferencia; b) una crisis epiléptica no provocada y una probabilidad de presentar nuevas crisis similar al riesgo de recurrencia tras experimentar dos crisis no provocadas (al menos del 60% en los próximos 10 años); y c) el diagnóstico de un síndrome epiléptico (Fisher et al., 2014).

La práctica clínica diaria conlleva el reconocimiento de una gran variabilidad de tipos de crisis epilépticas, epilepsias, síndromes epilépticos y etiologías, así como diversidad en el impacto que la epilepsia y sus tratamientos tienen sobre el individuo.

Las crisis epilépticas consisten en la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro (Fisher et al., 2014). En función de su origen, pueden distinguirse cuatro tipos de crisis: las focales, cuyo inicio se sitúa en una red de un único hemisferio; las generalizadas, cuyo inicio es bilateral; las de origen desconocido, cuando no hay suficiente evidencia de que sean focales, generalizadas o ambas; y las crisis focales con evolución a una crisis tónico-clónica bilateral (Sociedad Española de Neurología, 2019).

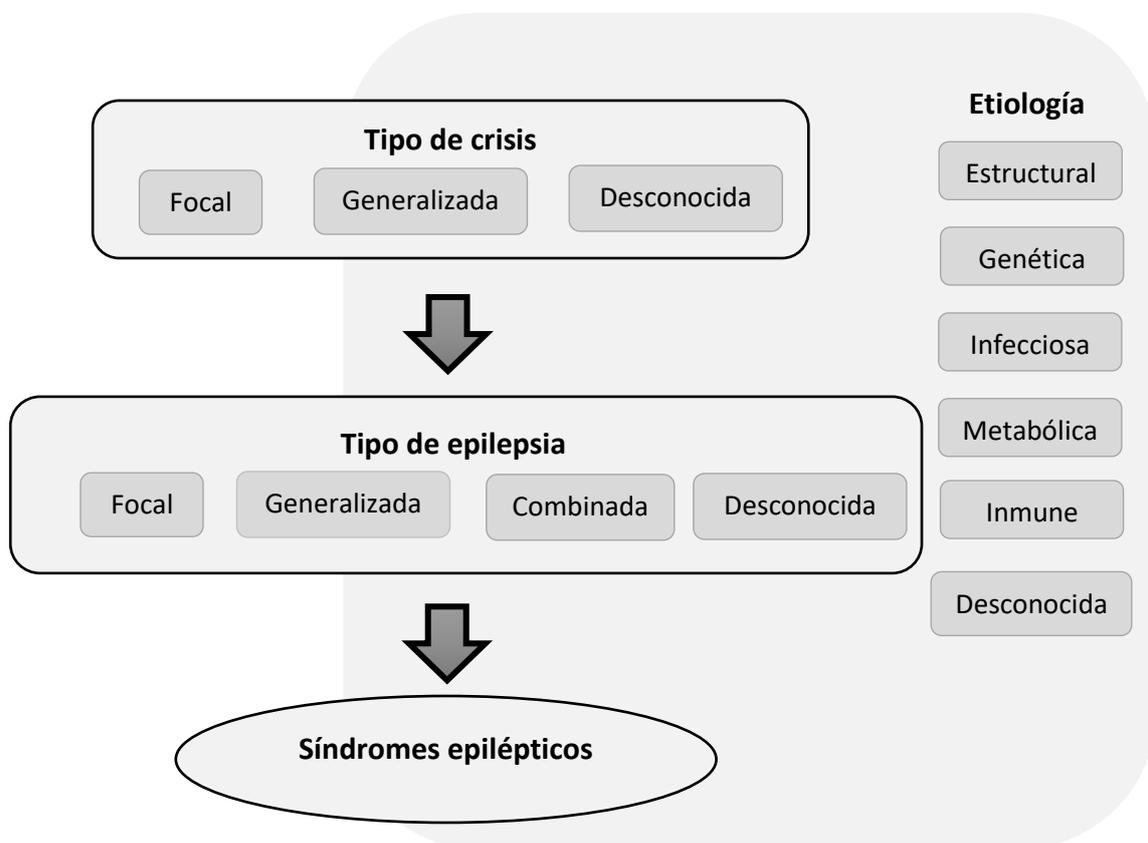
Respecto a los tipos de epilepsia, podemos diferenciar los siguientes: epilepsias focales; epilepsias generalizadas, que se caracterizan por la presencia de crisis epilépticas generalizadas con manifestaciones motoras bilaterales y descargas en el electroencefalograma (EEG) interictal e ictal generalizadas (Guerrini et al., 2019;

Scheffer et al., 2017); y epilepsias combinadas, caracterizadas por la presencia de crisis epilépticas focales y generalizadas; además de las de inicio desconocido (Scheffer et al., 2017).

En lo que respecta a los síndromes epilépticos o síndromes electroclínicos, son grupos de signos y síntomas que se presentan juntos y que pueden incluir tipos de crisis epilépticas, hallazgos en el EEG, neuroimagen, características dependientes de la edad, factores desencadenantes y pronóstico. En algunos pacientes, el diagnóstico del síndrome epiléptico proporciona información más precisa que el diagnóstico del tipo de epilepsia (Falco-Walter et al., 2018; Fisher et al., 2017).

En cuanto a la etiología del síndrome epiléptico, las etiologías más comunes son estructurales, genéticas, infecciosas, metabólicas, inmunes o desconocidas (Berg et al., 2010; Scheffer et al., 2017). En el momento actual se proponen los siguientes ejes en la clasificación (figura 1).

**Figura 1.** Relación entre tipos de crisis, epilepsia, síndromes y etiología (adaptado de Scheffer et al., 2017).



## **2. El tratamiento de la epilepsia y su impacto cognitivo**

El primer abordaje terapéutico de la epilepsia es el farmacológico, basado en el uso de fármacos antiepilépticos (FAEs), con la finalidad de controlar las crisis epilépticas y, en último término, mejorar la calidad de vida de los pacientes (Schmidt, 2009). La mayoría de los pacientes con epilepsia logran un adecuado control de las crisis epilépticas con los FAEs (Kwan et al., 2011).

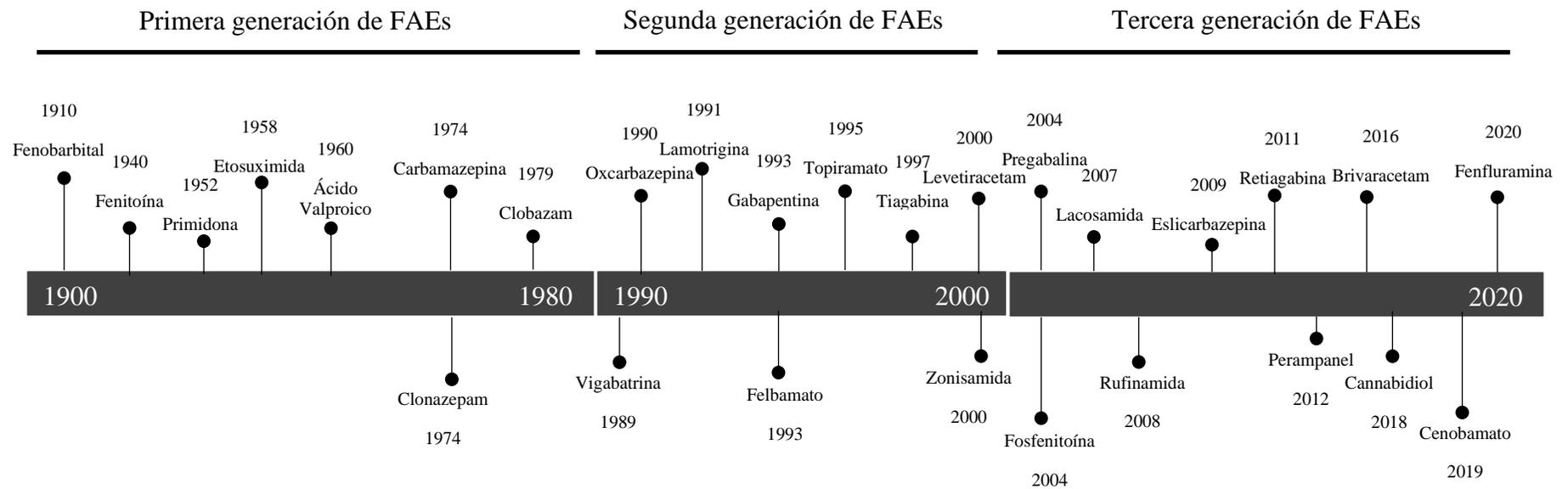
Sin embargo, en la actualidad, todavía el 30% de los pacientes presentan una epilepsia farmacorresistente (Kwan et al., 2011). La epilepsia farmacorresistente se define como aquella en la que no se logra el control de las crisis epilépticas tras haber utilizado dos protocolos con FAEs, elegidos adecuadamente, bien tolerados, con buen cumplimiento, en monoterapia o en politerapia durante un periodo de tiempo prolongado (Kwan et al., 2010). Este periodo se determina como el intervalo de tiempo más prolongado de los dos periodos siguientes: un año o el periodo tres veces superior al intervalo más largo entre crisis epilépticas (Kwan et al., 2010).

### *2.1. Tratamiento farmacológico de la epilepsia*

La heterogeneidad en las características clínicas de la epilepsia conlleva que no haya una prescripción única de tratamiento, sino que se personalicen los tratamientos dependiendo del tipo de crisis epilépticas, el tipo de epilepsia y/o el síndrome epiléptico, entre otras consideraciones clínicas (Perucca y Tomson, 2011).

La investigación en farmacología de la epilepsia ha sido vertiginosa por lo que, en la actualidad, existe una amplia gama de FAEs para el control de las crisis. La Figura 2 ilustra el esfuerzo investigador en el desarrollo de estos fármacos. Los FAEs se clasifican en función de diferentes criterios como la generación o su mecanismo de acción. En función de la generación del fármaco podemos distinguir los de primera, segunda y tercera generación (Hakami, 2021; Kanner y Bicchi, 2022). Los mecanismos de acción incluyen la activación del receptor GABA<sub>A</sub>, la inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje, la inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje, la inhibición de la enzima GABA transaminasa, la inhibición de la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio dependientes de voltaje, la inhibición de la anhidrasa carbónica, la apertura de los canales de potasio dependientes de voltaje, antagonistas

**Figura 2.** Clasificación en función de la generación a la que corresponde y el año en que fue introducido cada FAE (adaptado de Hakami, 2021)



selectivos no competitivos de los receptores AMPA, la modulación de la proteína SV2A de la vesícula sináptica, y los agonistas serotoninérgicos, aunque frecuentemente un mismo fármaco emplea múltiples mecanismos de acción (Guery y Rheims, 2021; Hakami, 2021; Laliberté et al., 2021; Sills y Rogawski, 2020). En la Tabla 1 se pueden encontrar ejemplos de FAEs en función de estos criterios.

Aunque los diferentes FAEs son eficaces para controlar las crisis epilépticas, pueden producir efectos adversos (Ben-Menachem et al., 2019; Bittencourt et al., 1993; Dam et al., 1989; De Silva et al., 1996; Ismael, 1990; Knoester et al., 2005; Li et al., 2012; Marson et al., 2007; Mattson et al., 1985; Nieto-Barrera et al., 2001; Privitera et al., 2003; Rastogi et al., 1991; Trinka et al., 2018). Dado que son diversas las consecuencias que un mismo tratamiento tiene sobre el individuo, existen una amplia diversidad en la eficacia terapéutica y en el abanico de efectos no deseados que aparecen (Shorvon, 2007).

Además, los FAEs pueden emplearse tanto en monoterapia como en politerapia, siendo más frecuente esta última opción en las epilepsias farmacorresistentes. En concreto, la politerapia permite abordar casos en los que pacientes con múltiples tipos de crisis epilépticas requieren fármacos con diferentes mecanismos de acción, pudiendo combinar los diferentes FAEs y aprovechar, mediante sinergia, la eficacia aditiva (Guberman, 1998; Patsalos, 2013). La decisión clínica se desarrolla en el equilibrio entre la necesidad de minimizar la recurrencia de las crisis epilépticas y el deseo de reducir los efectos adversos, entre ellos, los cognitivos.

## *2.2. La cirugía de la epilepsia*

La valoración de los pacientes con epilepsia farmacorresistente focal en una unidad especializada en epilepsia farmacorresistente es especialmente relevante porque permite detectar aquellos pacientes que son buenos candidatos para la cirugía y, una vez informados de la relación beneficio/riesgo, ofrecerles esta posibilidad terapéutica (Kwan, 2011). Entre la información relevante a recabar en esta evaluación se encuentra la identificación del tipo de epilepsia, la localización y extensión de la zona epileptógena y el posible impacto de la cirugía sobre las funciones neurológicas y cognitivas, así como la funcionalidad y el estado emocional del paciente.

**Tabla 1.** Clasificación de los FAEs en función de la generación y el mecanismo de acción (Asadi-Pooya y Sperling, 2016; Guery y Rheims, 2021; Sills y Rogawski, 2020).

<b>FAE</b>	<b>Generación</b>	<b>Mecanismo de acción</b>
Fenobarbital	Primera	Activación del receptor GABA <sub>A</sub>
Fenitoína	Primera	Inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje
Primidona	Primera	Activación del receptor GABA <sub>A</sub>
Etosuximida	Primera	Inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje
Ácido valproico	Primera	Múltiples mecanismos de acción
Carbamazepina	Primera	Inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje
Clonazepam	Primera	Activación del receptor GABA <sub>A</sub>
Clobazam	Primera	Activación del receptor GABA <sub>A</sub>
Vigabatrina	Segunda	Inhibición de la enzima GABA transaminasa
Oxcarbazepina	Segunda	Inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje
Lamotrigina	Segunda	Inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje
Gabapentina	Segunda	Inhibición de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje
Felbamato	Segunda	Múltiples mecanismos de acción
Topiramato	Segunda	Inhibición de la anhidrasa carbónica/múltiples mecanismos
Tiagabina	Segunda	Inhibición de la recaptación de GABA
Levetiracetam	Segunda	Modulación de la proteína SV2A de la vesícula sináptica
Zonisamida	Segunda	Inhibición de la anhidrasa carbónica/múltiples mecanismos
Pregabalina	Segunda	Inhibición de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje
Stiripentol	Segunda	Activación del receptor GABA <sub>A</sub>
Lacosamida	Tercera	Inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje
Rufinamida	Tercera	Inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje
Retiagabina	Tercera	Apertura de los canales de potasio dependientes de voltaje
Perampanel	Tercera	Antagonista selectivo no competitivo de los receptores AMPA
Brivaracetam	Tercera	Modulación de la proteína SV2A de la vesícula sináptica
Cannabidiol	Tercera	Múltiples mecanismos de acción
Cenobamato	Tercera	Inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje
Fenfluramina	Tercera	Agonista serotoninérgico
Acetato de eslicarbazepina	Tercera	Inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje

La valoración para la cirugía de la epilepsia requiere de un equipo multidisciplinar que realice una evaluación detallada a través de diferentes procedimientos. Entre estos procedimientos cabe destacar la evaluación clínica, que incluye una descripción de la semiología de las crisis epilépticas y el examen neurológico, la monitorización vídeo EEG, la resonancia magnética, la tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa (FDG), la tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT), la evaluación psiquiátrica y la evaluación neuropsicológica, ésta última siguiendo los criterios de la ILAE que se detallan posteriormente (Vogt et al, 2017).

En general, los pacientes con epilepsia farmacorresistente que se van a someter a un procedimiento quirúrgico suelen presentar diferentes patrones de compromiso cognitivo antes de la cirugía (Elger et al., 2004). El funcionamiento mnésico es uno de los problemas centrales (Helmstaedter y Kurthen, 2001) y una de las quejas más frecuentes en más del 70% de los pacientes (Helmstaedter, 2013; Hoppe et al., 2007; Lee et al., 2002; Thompson et al., 2016; Thompson y Corcoran, 1992). El tipo más frecuente de epilepsia farmacorresistente focal es la epilepsia del lóbulo temporal (ELT). Este tipo de epilepsia afecta aproximadamente al 70% de los pacientes con epilepsia farmacorresistente (Barr y Morrison, 2014; Téllez-Zenteno y Hernández-Ronquillo, 2012), seguida de la epilepsia del lóbulo frontal (ELF), que afecta al 10-20% de pacientes con epilepsia farmacorresistente (Jokeit y Schacher, 2004). El resto de epilepsias, de menor prevalencia, afectan a otras regiones.

La cirugía en la epilepsia consiste, habitualmente, en la resección de la zona epileptógena (Wiebe, 2003). En pacientes con ELT la cirugía más frecuente consiste en la resección temporal antero-mesial, que incluye la extirpación de las estructuras anteriores y mesiales (amígdala e hipocampo) (Asadi-Pooya y Rostami, 2017; Jobst y Cascino, 2015). Respecto a la epilepsia extra-temporal, la cirugía que más se realiza es la resección en regiones frontales (Delev et al., 2019; Téllez-Zenteno et al., 2005), seguida de resecciones en el córtex posterior (Delev et al., 2019). Con el tiempo, se han desarrollado técnicas cada vez más selectivas que permiten la resección del área epileptógena preservando otras regiones y minimizando los efectos adversos. En general, la cirugía es un procedimiento eficaz en el control de las crisis epilépticas que da como resultado su remisión aproximadamente entre el 56 y el 91% de los casos (Englot y Chang, 2014).

### *2.3. Impacto cognitivo del tratamiento de la epilepsia*

Tanto el tratamiento farmacológico como el quirúrgico, a pesar de su demostrada eficacia en el control de las crisis, presentan efectos no deseados a nivel cognitivo.

Los efectos adversos más comunes de los FAEs son la sedación, los efectos cognitivos y conductuales, de estado de ánimo, alteraciones de sueño y las molestias gastrointestinales, entre otros (Préat et al., 2022; Strzelczyk y Schubert-Bast, 2022). Dentro de los efectos adversos a nivel cognitivo, los más comunes son la disminución de la velocidad de procesamiento de la información y el deterioro de la atención y de la memoria a corto plazo (Ahmed et al., 2021; Barr, 2019; Chauvière, 2020; Eddy et al., 2011; Hermann et al., 2017; Quon et al., 2020; Schuetz et al., 2022). Cabe destacar, que estos efectos adversos se producen incluso en pacientes con epilepsia de nuevo diagnóstico, un mes después de la administración de los FAEs por primera vez (Campos-Castelló y Campos-Soler, 2004; Jackson-Tarlton et al., 2020).

La severidad de los efectos adversos a nivel cognitivo depende del tipo de FAE prescrito, del número de FAEs y de las dosis de cada uno de los fármacos. Respecto al tipo de fármaco, en general, los FAEs de primera generación producen mayores efectos negativos a nivel cognitivo que los FAEs de nueva generación (segunda y tercera generación) (Aldenkamp et al., 2003; Ahn et al., 2021; Ahmed et al., 2021; Barr, 2019; Li et al., 2020; Liguori et al., 2018; Novak et al., 2022; Quon et al., 2020; Rea et al., 2019). Esto se debe a que muchos de los FAEs de segunda y tercera generación se desarrollaron con el objetivo de modular mecanismos neuronales alternativos y así mejorar la reducción de las crisis epilépticas, minimizando efectos secundarios (Aldenkamp et al., 2003; Barr, 2019; Rea et al., 2019; White, 1999). Sin embargo, incluso los nuevos FAEs incluyen efectos no deseados a nivel cognitivo. Un ejemplo de ello es el topiramato, cuyos efectos incluye, en muchos casos, una reducción significativa de la fluencia verbal y un empeoramiento de las funciones ejecutivas y la memoria verbal (Brandt et al., 2015; Gomer et al., 2007; Lee et al., 2003; Meador et al., 2003; Meschede et al., 2020; Thompson et al., 2000; Witt et al., 2022a, 2022b). En la Tabla 2 se muestra un resumen de algunos efectos adversos cognitivos dependiendo del tipo de FAEs prescrito.

**Tabla 2.** Efectos adversos cognitivos de los FAEs (adaptado de Helmstaedter y Witt, 2020).

<b>FAEs</b>	<b>Atención y funciones ejecutivas</b>	<b>Memoria</b>	<b>Lenguaje</b>
Fenobarbital	Efecto negativo	Posible efecto negativo	-
Fenitoína	Efecto negativo	Efecto negativo	-
Carbamazepina	Efecto negativo	Efecto negativo	Posible efecto negativo
Topiramato	Efecto negativo	Efecto negativo	Efecto negativo
Zonisamida	Posible efecto negativo	Posible efecto negativo	Posible efecto negativo
Ácido valproico	Efecto negativo	Sin efecto/Posible efecto negativo	Sin efecto
Clobazam	Efecto negativo	Sin efecto	-
Gabapentina	Sin efecto o Posible efecto negativo	Sin efecto o Posible efecto negativo	Sin efecto
Felbamato	Posible efecto negativo	-	-
Etosuximida	Posible efecto negativo	-	-
Pregabalina	Sin efecto	Posible efecto negativo	Sin efecto
Tiagabina	Sin efecto	Posible efecto negativo	Sin efecto
Eslicarbazepina	Posible efecto negativo	Sin efecto	-
Oxcarbazepina	Posible efecto negativo o positivo	Sin efecto	-
Rufinamida	Sin efecto	-	-
Lacosamida	Sin efecto	-	-
Perampanel	Sin efecto	Sin efecto	-
Vigabatrina	Sin efecto	Sin efecto	Sin efecto
Brivaracetam	Sin efecto o posible efecto positivo	Sin efecto	-
Lamotrigina	Sin efecto o efecto positivo	Sin efecto	Sin efecto
Levetiracetam	Sin efecto o efecto positivo	Sin efecto o posible efecto positivo	-

*Nota.* – no existe suficiente evidencia

Los diferentes estudios sobre los efectos adversos de los FAEs a nivel cognitivo y conductual consideran tanto el número de fármacos como su concentración en sangre. Respecto al número de fármacos, los pacientes que cambian su régimen de tratamiento de politerapia a monoterapia informan de una mejoría significativa del funcionamiento cognitivo, apreciándose una mejoría en el rendimiento intelectual general (Javed et al., 2015; Kwan y Brodie, 2001). Respecto a la concentración, también se ha encontrado una relación directa entre la concentración en sangre del fármaco administrado y el deterioro de las funciones cognitivas (Kwan y Brodie, 2001).

Estos resultados enfatizan la importancia de estudiar el efecto del número de FAEs concomitantes que toma el paciente y la dosis diaria definida (DDD) sobre el funcionamiento cognitivo, afectivo y la calidad de vida de los pacientes. La DDD refleja la "dosis media de mantenimiento asumida por día" para los FAEs utilizados (Hampel et al., 2018; Witt et al., 2015b). En estudios que ya han utilizado estos indicadores para evaluar los efectos adversos cognitivos, se ha encontrado que un mayor número de FAEs concomitantes y una DDD mayor tienen un impacto negativo en el funcionamiento cognitivo de los pacientes, especialmente en lo que respecta a las funciones atencionales y ejecutivas (Helmstaedter et al., 2019; Martin et al., 2005; Novak et al., 2022; Witt et al., 2015b). Pero un mayor número de FAEs concomitantes también puede afectar significativamente a la calidad de vida (George et al., 2015; Lin et al., 2016; Moran et al., 2020; Yue et al., 2011), como se describirá posteriormente.

Además del impacto de la politerapia sobre las funciones atencionales y ejecutivas, el funcionamiento mnésico también parece verse comprometido, ya que se ha encontrado que cuanto mayor es el número de FAEs concomitantes peor es el rendimiento en memoria (Alessio et al., 2004; DeGeorge et al., 2021; Durwen and Elger, 1993; Giovagnoli et al., 1997; Höller et al., 2020; Kunić et al., 2022; Thompson and Trimble, 1983; Wang et al., 2020). Todos estos estudios sobre el impacto de los FAEs en la memoria se han realizado en el contexto de una evaluación neuropsicológica rutinaria en reposo. En este escenario, el procedimiento amobarbital intracarotideo (IAP) ofrece una oportunidad de estudio muy valiosa sobre el impacto directo de los FAEs en la memoria, siendo un contexto con un mayor control farmacológico y neural que la evaluación neuropsicológica rutinaria.

El IAP es un procedimiento utilizado, en algunos casos, en el proceso de evaluación prequirúrgica de pacientes con epilepsia farmacorresistente candidatos a cirugía, especialmente en pacientes con sospecha de ELT (Cano-López et al., 2019). En la actualidad, el empleo de este procedimiento es cada vez menor ya que otras técnicas menos invasivas permiten recabar la información necesaria para la toma de decisiones clínicas. No obstante, se sigue utilizando en casos muy restringidos en los que las recientes técnicas no arrojan resultados concluyentes o en países en los que no se dispone de técnicas menos invasivas (Massot-Tarrús et al., 2019). Técnicamente, este procedimiento permite evaluar el papel que juega cada hemisferio cerebral independientemente en tareas de lenguaje o de memoria. Consiste en una hemianestesia

unilateral, mediante una inyección que varía de 75 a 200 mg de amobarbital sódico, para evaluar funcionalmente el hemisferio no anestesiado (Cano-López et al., 2019). El IAP aporta información relevante del procesamiento de la memoria durante la inactivación secuencial de cada uno de los hemisferios, pudiendo conocer el grado en que el hemisferio contralateral al foco epileptógeno soporta las funciones mnésicas y el grado en que el hemisferio donde se encuentra el foco media dichas funciones (Cano-López et al., 2019). De esta forma, se recopilan datos que ayudan a predecir el posible declive mnésico tras la cirugía.

Hasta donde sabemos, son escasos los estudios que han estudiado el impacto directo de los FAEs sobre la memoria durante este procedimiento, probablemente por el uso cada vez menor de la técnica. Kipervasser et al. (2004) encontraron efectos adversos en el rendimiento de la memoria durante el IAP en pacientes cuyo régimen de FAEs incluía topiramato. En esta línea, McCabe & Eslinger (2000), en su informe de un caso clínico, también describen que la terapia con topiramato interfiere significativamente en los resultados de la memoria durante el IAP. En ninguno de estos estudios se evaluó el impacto de la politerapia, mediante indicadores farmacológicos como son la DDD o el número de FAEs.

La investigación en la búsqueda de fármacos que controlen las crisis de todos los pacientes es incesante porque ello permitiría prescindir de intervenciones más invasivas. Junto con esto, son necesarios más estudios sobre los efectos de los diferentes FAEs disponibles en la actualidad sobre la cognición y la calidad de vida de los pacientes. Por razones clínicas, la amplia variabilidad individual en el tipo, número y dosis de FAEs administrados supone un reto en la investigación de los efectos cognitivos de los fármacos con ciertas garantías metodológicas, a pesar de los esfuerzos por operativizar los protocolos farmacológicos de cada paciente. A estas circunstancias se suman las diferencias individuales en la metabolización de los fármacos, condicionando también los efectos secundarios que se presentarán. Por ello, es importante el desarrollo de indicadores cognitivos del impacto de los fármacos sobre la funcionalidad del paciente. En la presente Tesis Doctoral se consideran indicadores objetivos, como el número de fármacos y la DDD, así como indicadores específicamente cognitivos del impacto de los fármacos, como el EpiTrack.

Se estima que un tercio de los pacientes sometidos a cirugía pueden padecer efectos cognitivos adversos, especialmente en el funcionamiento mnésico (Baxendale et al., 2019). En las resecciones del lóbulo temporal, alrededor del 60% presentan un deterioro de la memoria verbal, siendo el efecto adverso más significativo, además del empeoramiento en la denominación (Alexandratou et al., 2021; Bauman et al., 2019; Ives-Deliperi y Butler, 2012; Lee et al., 2002; Lutz et al., 2004; Téllez-Zenteno et al., 2007). Sin embargo, este deterioro varía significativamente dependiendo del hemisferio intervenido, tal y como se detallará en el apartado siguiente.

No obstante, cabe mencionar en este punto que el coste cognitivo de los efectos secundarios de los fármacos y de la cirugía está al servicio de un beneficio mayor para el paciente. Las crisis producen un deterioro en la autonomía y la calidad de vida de gran parte de los pacientes que involucra a todos los aspectos de su vida, incluido el deterioro cognitivo. En este sentido, es necesario valorar los efectos secundarios de los tratamientos de la epilepsia, desde una perspectiva realista, en el contexto de pacientes que han sufrido crisis antes de ser diagnosticados, pudiéndose producir un solapamiento de efectos a nivel cognitivo. Todo ello ha favorecido que el papel de la evaluación neuropsicológica en la valoración prequirúrgica de los pacientes con epilepsia haya evolucionado con el tiempo, hasta convertirse en una parte esencial de los protocolos de evaluación multidisciplinar (Vogt et al., 2017).

### **3. La evaluación neuropsicológica en pacientes candidatos a la cirugía de la epilepsia**

Los propósitos principales de la evaluación neuropsicológica dentro del contexto de la cirugía de la epilepsia son aportar información sobre el estado cognitivo basal del paciente, contribuir a confirmar la lateralización y localización del foco epileptógeno, predecir el riesgo de deterioro cognitivo postquirúrgico, con especial atención al rendimiento mnésico, e identificar factores predictores de mejora tras la cirugía (Baxendale et al., 2019; Lee, 2010). Para ello, ha sido especialmente útil el consenso en el protocolo de evaluación y cierta homogeneización en el empleo de pruebas concretas para la evaluación de estos pacientes.

Existen factores que condicionan el rendimiento cognitivo durante la evaluación neuropsicológica y su conocimiento es especialmente útil a la hora de interpretar los

resultados y optimizar la validez de la valoración. Por ello, en este apartado revisaremos brevemente algunos de estos factores para detallar, posteriormente, los principales protocolos e instrumentos de evaluación comunes a otros pacientes neurológicos y específicos de esta población.

### *3.1. Factores implicados en la evaluación neuropsicológica de pacientes con epilepsia*

#### Localización y lateralización del área epileptógena

La localización del área epileptógena es un factor clave en el perfil cognitivo de los pacientes con epilepsia. En general, la ELT se asocia frecuentemente con déficits mnésicos, estimándose que el 70% de los pacientes con ELT presentan alteraciones mnésicas (Helmstaedter y Kockelmann, 2006). No obstante, también se encuentran déficits en el lenguaje, la atención y las funciones ejecutivas (Elverman et al., 2019; Ives-Deliperi y Butler, 2021; Phuong et al., 2021; Reyes et al., 2020; Tramoni-Negre et al., 2017; Uslu et al., 2019). En la ELF, debido a su carácter prefrontal, se encuentran con mayor frecuencia disfunciones ejecutivas. Entre ellos, alteraciones en la velocidad de procesamiento, la fluidez verbal, la planificación, la flexibilidad cognitiva y la resolución de problemas (Arrotta et al., 2022; Elger et al., 2004; Kanner et al., 2020). En la epilepsia del lóbulo parietal (ELP) se encuentran alteraciones cognitivas como son la agnosia visual asociativa, heminegligencia, alteraciones visoespaciales y visuoconstructivas, apraxia y, en menor medida, déficits específicos en el lenguaje. En concreto, en la ELP del hemisferio no dominante para el lenguaje se deteriora considerablemente el rendimiento en casi todas las tareas intelectuales no verbales y en la ELP del hemisferio dominante para el lenguaje se observa afasia receptiva grave (Jokeit y Schacher, 2004). En la epilepsia del lóbulo occipital (ELO) se ha hallado un deterioro leve en el cociente intelectual, la velocidad de procesamiento, la atención y el funcionamiento ejecutivo, así como un declive moderado en la memoria verbal (Knopman et al., 2014). En la ELO también se han encontrado sutiles deficiencias en el procesamiento visoespacial, la identificación de los objetos, la manipulación mental de los estímulos visoespaciales y, a grosso modo, en las funciones visuoperceptivas y visuoconstructivas (Santangelo et al., 2017).

En cuando a la lateralización del área epileptógena, tradicionalmente se ha constatado una especificidad hemisférica para el material verbal y visoespacial (Delaney et al., 1980; Delaney et al., 1986; Mungas et al., 1985). La afectación del hemisferio dominante para el lenguaje se ha asociado a déficits en la memoria verbal (Aikia et al., 2001; Frisk y Milner, 1990; Gleissner et al., 2004; Golby et al., 2001; Ono et al., 2019; Phuong et al., 2021; Rausch et al., 2003; Samudra et al., 2020) y la afectación del hemisferio no dominante con un deterioro de la memoria visoespacial (Bauman et al., 2019; Sheldon et al., 2020; Smith y Milner, 1981). Sin embargo, en otros estudios se evidencia cierta inconsistencia en esta última relación, con estudios que la corroboran (Giovagnoli et al., 1995) y otros que no (Alessio et al., 2004; Ono et al., 2019; Ono et al., 2021). Una posible explicación a estas discrepancias es que no existe una prueba que evalúe exclusivamente la memoria visoespacial sin implicar a otros dominios, ya que frecuentemente las personas utilizan estrategias verbales para realizar tareas no verbales (Baxendale et al., 2008; Helmstaedter et al., 1995).

No obstante, a pesar de que el lóbulo y el hemisferio en el que se localiza del foco epileptógeno es relevante porque se asocia a una serie de disfunciones, la variabilidad entre pacientes en las características clínicas, el estado inicial y las manifestaciones aconseja la evaluación personalizada. Esta consideración es más importante, si cabe, cuando se añade otra fuente de variabilidad individual como es la cirugía, procedimiento que necesariamente se aplica también de manera individualizada.

La localización y lateralización del área epileptógena influye considerablemente en el pronóstico cognitivo tras la cirugía de la epilepsia. Tras resecciones en el lóbulo temporal izquierdo, el deterioro en memoria verbal y denominación es mucho más consistente, pudiendo incluso resultar en una disminución del cociente intelectual verbal (Bauman et al., 2019; Helmstaedter et al., 2003; Helmstaedter, 2013; Ives-Deliperi y Butler, 2012; Lee et al., 2002; Lee, 2010; Lutz et al., 2004; Téllez-Zenteno et al., 2007). Este declive en la memoria verbal se encuentra en más del doble de los pacientes con resecciones en el lóbulo temporal izquierdo que en los que han sido intervenidos con resecciones del lóbulo temporal derecho (Sherman et al., 2011). Los resultados en relación al deterioro en memoria visual son más inconsistentes, encontrando un declive similar tras la intervención en el hemisferio izquierdo o derecho (Bauman et al., 2019; Baxendale y Thompson, 2021; Sherman et al., 2011). Con respecto a las manifestaciones tras resecciones frontales, existe un empeoramiento significativo en el funcionamiento

atencional, en la velocidad de procesamiento (Helmstaedter et al., 1998) y en el razonamiento verbal (Ljunggren et al., 2015). Además, las resecciones en el área premotora pueden conllevar severas deficiencias en la velocidad psicomotora y afasia, si se intervienen zonas circundantes al área de Broca (Helmstaedter et al., 1998). Tras resecciones en las áreas posteriores del córtex (parietales y occipitales), aunque mucho menos estudiadas, se observan déficits sutiles en orientación visual y espacial (Luerding et al., 2004).

No obstante, cabe recordar que, en muchos casos, ciertas disfunciones cognitivas tras la cirugía ya se observaban antes de la intervención (Campos-Castelló y Campos-Soler, 2004; Jackson-Tarlton et al., 2020), dado que la generación de crisis suele conllevar alteraciones en las redes neuronales que dificultan el rendimiento.

#### Frecuencia y tipo de crisis

La frecuencia y el tipo de crisis epiléptica pueden influir ampliamente en el perfil cognitivo de los pacientes con epilepsia. En general, se constata que las crisis epilépticas inducen alteraciones celulares y metabólicas progresivas correlacionadas con la pérdida neuronal y una sustancial reducción del volumen cerebral, evidente en la materia blanca, tanto en regiones temporales como extratemporales (Vingerhoets, 2006). Estos hallazgos se han relacionado con un peor estado cognitivo del paciente, especialmente cuando la frecuencia de crisis epilépticas es mayor (Vingerhoets, 2006). De hecho, se ha encontrado una asociación significativa entre una mayor frecuencia de crisis y un mayor deterioro cognitivo y mnésico (Helmstaedter et al., 2003; Hermann et al., 2006; Thompson y Duncan, 2005).

El tipo de crisis es también un factor relevante en el funcionamiento cognitivo de los pacientes, ya que la mayoría de los efectos adversos sobre las funciones cognitivas se asocian a crisis generalizadas y focales (Aldenkamp, 1997). Tras la cirugía, también se ha encontrado una asociación significativa entre la frecuencia de las crisis y el deterioro mnésico (Helmstaedter et al., 2003). No obstante, otros estudios no han podido evidenciar la asociación entre la ausencia de crisis después de la cirugía y la mejoría en la memoria (Alpherts et al., 2006; Andersson-Roswall et al., 2010; Rausch et al., 2003).

### Edad de inicio y duración de la epilepsia

La edad de inicio y la duración de la epilepsia también se han asociado a diferentes patrones de compromiso cognitivo. De hecho, la mayoría de los estudios encuentran que un inicio temprano y una mayor duración de la epilepsia están relacionados con un peor rendimiento cognitivo (Elger et al., 2004; Hermann et al., 2006).

No obstante, cuando hay un tratamiento adecuado, una edad de inicio temprana de la epilepsia, en los primeros años de vida, también podría implicar una mejor evolución cognitiva, ya que se favorece la redistribución de las funciones cognitivas como consecuencia de una mayor plasticidad cerebral (Loring et al., 2008). En esta línea, en lo que respecta a la cirugía de la epilepsia, se ha evidenciado que una menor edad en el momento de la cirugía se relaciona con una mejoría mayor en diferentes dominios cognitivos como la denominación, la fluencia verbal y la memoria verbal a corto y largo plazo (Baxendale et al., 2006; Cano-López et al., 2017; Hermann et al., 1995).

### Esclerosis hipocampal

En general, la pérdida de volumen hipocampal se ha asociado a el deterioro mnésico (Postma et al., 2020). En concreto, una mayor integridad del hipocampo del hemisferio dominante para el lenguaje se ha asociado a una mayor funcionalidad mnésica verbal (Alessio et al., 2004; Kilpatrick et al., 1997; McDonald et al., 2014; Ono et al., 2019; Witt et al., 2014b) y una mayor atrofia del hipocampo no dominante para el lenguaje se ha relacionado con un peor rendimiento en memoria visual (Abrahams et al., 1997; Alessio et al., 2013; Gleißner et al., 1998).

Tras la cirugía de la epilepsia, un aspecto importante para el pronóstico cognitivo es la extensión de la cirugía y la integridad funcional hipocampal. En general, se asume que la extensión de la resección en la cirugía se relaciona negativamente con la ejecución cognitiva (Sone et al., 2022; Witt et al., 2015a). Además, una mayor selectividad en la resección de las estructuras mesiales del lóbulo temporal se asocia con mejor pronóstico mnésico (Helmstaedter, 2013; Helmstaedter et al., 2011; Helmstaedter et al., 2008). En cuanto a la integridad del hipocampo posterior, parece ejercer un efecto protector sobre el declive en memoria verbal tras la intervención en el lóbulo temporal anterior del

hemisferio dominante para el lenguaje y sobre la memoria visual para intervenciones en el otro hemisferio (Sone et al., 2022).

### Memoria preoperatoria y reserva cognitiva

Uno de los factores clave en el pronóstico de la memoria postoperatoria es el nivel de memoria previa a la cirugía. Se ha encontrado que una mejor memoria verbal preoperatoria se relaciona con un peor pronóstico en la evolución de la memoria tras la cirugía en algunos pacientes con ELT (Alpherts et al., 2006; Baxendale et al., 2013; Baxendale et al., 2006; Baxendale, 2008).

El rendimiento en las pruebas neuropsicológicas puede reflejar la integridad funcional del hipocampo que va a ser intervenido en la cirugía (Witt et al., 2015a). No obstante, hay diferentes planteamientos acerca del valor predictivo de la región intervenida. De acuerdo con la Teoría de la Adecuación Funcional del hipocampo, los déficits de memoria postquirúrgicos se relacionan con la adecuación funcional del lóbulo temporal ipsilateral al área epileptógena, de manera que, cuanto más funcional es este lóbulo, mayor es el riesgo de deterioro postquirúrgico de la memoria (Kneebone et al., 1995; Parra-Díaz y García-Casares, 2019). Adicionalmente, el Modelo de Reserva Funcional plantea que es la integridad funcional del hemisferio contralateral al área epileptógena la que permite predecir los cambios que se producen en el funcionamiento mnésico tras resecciones en el lóbulo temporal, siendo más favorable el pronóstico a mayor integridad funcional de este hemisferio (Chelune, 1995).

Otro de los aspectos importantes del declive cognitivo tras la cirugía sería la reserva cognitiva del paciente. La teoría de la reserva cognitiva postula que las experiencias de la vida, en combinación o interacción con factores genéticos, influyen en la eficiencia, la capacidad o la flexibilidad de las redes cerebrales, permiten que los procesos cognitivos sean resilientes y que los individuos afronten mejor el daño cerebral (Pettigrew y Soldan, 2019). De esta manera, la reserva cognitiva podría modular la asociación entre la cirugía de la epilepsia y la evolución cognitiva tras ella. Tanto el cociente intelectual como el nivel educativo se consideran buenos indicadores de reserva cognitiva (Le Carret et al., 2005; Marín-Romero et al., 2020). De hecho, se ha encontrado que una capacidad intelectual general mayor antes de la cirugía ejerce un papel protector en el declive

neuropsicológico y, específicamente, en la memoria después de la cirugía (Baxendale et al., 2013; Helmstaedter et al., 2003; Parra-Díaz y García-Casares, 2019).

### Indicadores farmacológicos y politerapia

Como se ha indicado en apartados anteriores, cuanto mayor es el número y DDD de los FAEs que toman los pacientes con epilepsia, peor es el funcionamiento cognitivo (Feldman et al., 2018; Hermann et al., 2007; Javed et al., 2015; Martin et al., 2005; Miller et al., 2016; Wang et al., 2020; Witt et al., 2015b). No obstante, existen discrepancias entre los estudios acerca de qué indicador es más relevante a efectos de su impacto en el funcionamiento cognitivo, si el número de fármacos, la dosis o las concentraciones de fármaco en sangre (Deckers et al., 1997; Helmstaedter et al., 2019; Witt et al. 2015).

Desde el punto de vista del desempeño funcional del paciente en su vida cotidiana, el impacto cognitivo de los fármacos podría ser más relevante que el número de fármacos o las dosis en sí mismos. Diferencias individuales en la metabolización farmacológica, así como en la reserva cognitiva de los pacientes pueden actuar como variables de confusión y explicar, al menos en parte, las discrepancias entre los diferentes estudios. Por ello, los esfuerzos en evaluar cómo los FAEs pueden afectar al funcionamiento cognitivo en pacientes con epilepsia han dado lugar al desarrollo de un instrumento de cribado específico denominado EpiTrack (Lutz y Helmstaedter, 2005). Otro ejemplo de este interés es la subescala de “Efectos de la medicación” del cuestionario de Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31; Cramer et al., 1998) en pacientes con epilepsia. Ambas pruebas, el EpiTrack y la QOLIE-31 en pacientes con epilepsia son dos de las escasas pruebas existentes que han sido diseñadas y validadas específicamente en esta población. Utilizadas en los protocolos de evaluación en aquellos casos en que son incluidas. En concreto, el QOLIE-31 es una prueba ampliamente utilizada en centros europeos de cirugía de la epilepsia, de manera que alrededor del 45% de estos centros la utilizan (Vogt et al., 2017).

### *3.2. Protocolos e instrumentos de evaluación*

Los protocolos de evaluación neuropsicológica en pacientes con epilepsia han sido estandarizados de acuerdo con criterios internacionales. En un artículo elaborado por el

E-PILEPSY consortium se recopiló información sobre la práctica de la evaluación neuropsicológica en 25 centros de epilepsia europeos (Vogt et al, 2017). Se consensuaron los dominios cognitivos que los centros consideraron esenciales en la evaluación, destacando las funciones cognitivas más evaluadas, como la memoria, el lenguaje, la atención y las funciones ejecutivas (Vogt et al, 2017). Por el contrario, las pruebas perceptuales fueron consideradas con menor frecuencia en estos centros (Vogt et al, 2017). Aparte de los aspectos cognitivos, la evaluación neuropsicológica también tiene en cuenta los problemas afectivos como la ansiedad y la depresión, como comorbilidades más frecuentes (Gandy et al., 2021; Scott et al., 2021; Scott et al., 2017), además de la calidad de vida (Vogt et al, 2017)

En pacientes adultos, las pruebas neuropsicológicas y afectivas que fueron utilizadas con mayor frecuencia en estos centros se muestran en la Tabla 3.

El consenso alcanzado sobre dominios cognitivos a evaluar y la descripción del porcentaje de uso de cada prueba entre los centros y de mayor relevancia, con especial hincapié en las evaluaciones pre y postquirúrgicas, contribuye a armonizar y optimizar el protocolo de evaluación neuropsicológica en esta población. Sin embargo, en ocasiones, los estudios que incluyen las pruebas neuropsicológicas para evaluar el impacto cognitivo de estos pacientes obvian el efecto cognitivo adverso de los FAEs o los consideran a título descriptivo, además de que no se utilizan pruebas neuropsicológicas especialmente sensibles a este respecto. No obstante, desde una perspectiva multidisciplinar, la toma de decisiones clínicas requiere considerar la interacción entre diferentes variables (i.e., neuropsicología, cirugía, neurología y farmacología) desde una perspectiva integral. Así, la evaluación neuropsicológica en pacientes con epilepsia farmacorresistente debe ser sensible a la diversidad resultante de la propia patología y del impacto de los tratamientos sobre la calidad de vida del paciente.

### *3.3. Pruebas específicas de la evaluación neuropsicológica en pacientes con epilepsia*

Las pruebas específicas incluidas en los protocolos de evaluación para la población de pacientes con epilepsia se restringen, prácticamente, al EpiTrack y a la calidad de vida. En ambas se consideran, con particularidades, los efectos secundarios cognitivos de los FAEs.

**Tabla 3.** Pruebas neuropsicológicas utilizadas más frecuentemente indicando el dominio cognitivo y afectivo evaluado y el porcentaje de los centros que utilizan cada prueba en el estudio de Vogt et al. (2017).

Prueba	%
Inteligencia	
WAIS	90
Memoria no verbal	
ROCFT	55
Memoria verbal	
RAVLT	40
Memoria lógica (subtest WMS)	25
Baterías de memoria	
WMS	20
RMT	15
Funciones atencionales y ejecutivas	
Corsi y dígitos (subtest WMS)	70
TMT A Y B	60
Stroop	45
WCST	15
Lenguaje	
BNT	75
FAS	40/45
TT	35
Visoespacial	
Copia ROCFT	35
Diseño de bloques (subtest WAIS)	20
LJO	20
Funciones motoras	
Finger Tapping test	25
Secuencias de Luria	25
Afectivas	
BDI-II	50
HADS	25
SCL 90 R	20
MMPI	20
Calidad de vida	
Diferentes versiones del QOLIE	45

*Nota.* WAIS: escala de inteligencia de Wechsler (Wechsler, 1944); ROCFT: Figura Compleja de Rey (Rey, 1941); RAVLT: test de aprendizaje verbal de Rey (Rey, 1964); WMS: escala de memoria de Wechsler (Wechsler, 1945); RMT: test de memoria de reconocimiento Warrington (Warrington, 1984); TMT: Trail Making Test (Army Individual Test Battery, 1944); test de colores y palabras de Stroop (Golden y Freshwater, 1978); WCST: Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin (Heaton et al., 1981); BNT: test de denominación de Boston (Kaplan et al., 1976); FAS: test de fluencia verbal fonética y semántica (Thurston, 1938); TT: test de Token (De Renzi y Vignolo, 1962); LJO: test de orientación de líneas de Benton (Benton et al., 1978); Finger Tapping test (test del golpeteo con los dedos; subtest batería Halstead Reitan; Halstead, 1947); Secuencias de Luria (subtest batería neuropsicológica Luria-Nebraska; Golden et al., 1980); BDI: inventario de depresión de Beck (Beck et al., 1996); HADS: escala de ansiedad y depresión hospitalaria (Zigmond y Snaith, 1983); SCL 90 R: test de los 90 síntomas (Derogatis, 1977); MMPI: Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota (Hathaway y McKinley, 1943); QOLIE: cuestionario de calidad de vida en epilepsia (QOLIE-31; Cramer et al., 1998).

Respecto al EpiTrack, este instrumento se ha propuesto como una prueba de cribado breve para la detección de los efectos adversos de los FAEs sobre la atención y

las funciones ejecutivas en esta población (Lutz y Helmstaedter, 2005). Esta herramienta cuenta con un tiempo de administración aproximado de 15 minutos, e incluye seis subpruebas (i.e., TMT partes A y B, inhibición de respuesta, dígitos a la inversa, fluidez de palabras y laberintos) que requieren atención, seguimiento cognitivo y memoria de trabajo (Lutz y Helmstaedter, 2005). Las subpruebas son versiones de pruebas cognitivas validadas que se utilizan en evaluaciones neuropsicológicas tradicionales (Lutz y Helmstaedter, 2005; Lähde et al., 2021).

Se trata de un instrumento que cuenta con una utilidad doble: permite realizar un cribado del funcionamiento cognitivo, especialmente a nivel de atención y función ejecutiva (Kadish et al., 2013), y es sensible a los efectos de los FAEs (Helmstaedter et al., 2010). Respecto a la función de cribado, existe cierta controversia sobre su utilidad por el hecho de que la evaluación de la memoria se restringe a la memoria de trabajo y no evalúa todos los dominios cognitivos requeridos en estos pacientes (DiFrancesco et al., 2022). Respecto a su función como indicador cognitivo de los efectos de los fármacos, se ha encontrado que un mayor número y una mayor DDD de FAEs se relacionan con un peor rendimiento en el EpiTrack (Helmstaedter et al., 2019; Helmstaedter y Witt, 2013; Lutz y Helmstaedter, 2005; Samarasekera et al., 2015; Witt et al., 2015b). Además, el EpiTrack se ha mostrado sensible a la retirada y a la reducción de la dosis diaria medida con la DDD después de la cirugía, hallándose una mejoría significativa del funcionamiento cognitivo cuando la DDD se reduce (Helmstaedter et al., 2016).

En monoterapia, la administración de levetiracetam y lacosamida parece asociarse a un mejor rendimiento en el EpiTrack, en comparación con la administración en monoterapia de carbamazepina (Helmstaedter y Witt, 2010; Liguori et al., 2018). En politerapia, este instrumento también parece sensible a la inclusión de diferentes FAEs en politerapia respecto a tratamientos previos. Por ejemplo, la adición complementaria de topiramato y zonisamida al tratamiento previo de FAEs se ha asociado a un empeoramiento del rendimiento en el EpiTrack, así como una mejoría significativa tras la posterior retirada de estos fármacos (Meschede et al., 2020). Otro ejemplo es la adición complementaria de lacosamida y levetiracetam al tratamiento previo que se ha relacionado con una mejoría en la cognición de los pacientes evaluada con el EpiTrack (Helmstaedter y Witt, 2008; Meschede et al., 2018). Realizando comparaciones entre FAEs, en la adición complementaria de topiramato se relaciona con un peor rendimiento

en el EpiTrack que la adición complementaria de lacosamida y lamotrigina (Helmstaedter y Witt, 2013).

Cabe destacar que, a pesar de la doble utilidad del EpiTrack, no son frecuentes los estudios en los que se combinan protocolos estandarizados con instrumentos de estas características, por lo que se requiere más investigación al respecto. Dados los objetivos de la presente Tesis Doctoral y teniendo en cuenta la controversia existente respecto a la función del EpiTrack como instrumento de cribado, se considerará principalmente su función como indicador cognitivo de los efectos de la politerapia sobre las funciones atencionales y ejecutivas.

Respecto a la calidad de vida en personas con epilepsia, una de las pruebas más utilizadas es la QOLIE-31. La prueba proporciona una puntuación compuesta de 0 a 100 que representa el grado de calidad de vida total percibido, incluyendo como subescalas la preocupación por las crisis, la valoración global de la calidad de vida, el bienestar emocional, la percepción de energía y fatiga, el funcionamiento cognitivo, los efectos de la medicación y las relaciones sociales. Cuanto mayor es la puntuación obtenida, mayor calidad percibida por el paciente (Cramer et al., 1998; Torres et al., 1999).

Los resultados de los diferentes estudios en los que se aplica esta prueba para estimar el efecto de la politerapia, mediante el número de FAEs, son dispares. Mientras que algunos estudios no encuentran una asociación significativa entre la politerapia y la puntuación total del QOLIE-31 (Lee et al., 2021b; Luoni et al., 2011; Melikyan et al., 2012; Silva et al., 2019), otros sí que encuentran un impacto negativo de la politerapia en las puntuaciones de QOLIE-31 (Kubota y Awaya, 2010; Lee et al., 2021a, Tedrus et al., 2020; Yue et al., 2011). Por ello, es necesario un mayor número de estudios que incluyan el desempeño funcional del paciente para conocer la interacción entre la politerapia, el desempeño cognitivo y la calidad de vida, parte de los objetivos de esta Tesis Doctoral.

Es importante tener en cuenta que la propia configuración del cuestionario en subescalas es indicativa de la naturaleza multifactorial del constructo calidad de vida. A continuación, se exponen brevemente los datos sobre calidad de vida en pacientes farmacorresistente y algunos de los principales factores implicados.

#### **4. Calidad de vida en pacientes con epilepsia farmacorresistente**

En último término, tanto los tratamientos de la epilepsia como la evaluación neuropsicológica persiguen mejorar la calidad de vida del paciente y su funcionalidad en la vida cotidiana. Entre los pacientes con epilepsia, aquellos que son resistentes a los fármacos informan de una peor calidad de vida (Aydemir et al., 2004; Meldolesi et al., 2006; Pulsipher et al., 2006). Esto sucede porque son los que experimentan la mayor carga de la enfermedad (World Health Organization, 2014) y son los más propensos a experimentar discapacidades asociadas, discriminación social, efectos adversos de los FAEs y efectos adversos de la cirugía (Jacoby y Baker, 2008). Además, es más probable que hayan sido expuestos de manera crónica, repetida e incontrolable a las crisis epilépticas (Poochikian-Sarkissian et al., 2007). No obstante, el constructo calidad de vida es complejo y se ve afectado, a su vez, por diferentes condicionantes.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la calidad de vida como la percepción de una persona sobre su posición en la vida en el contexto cultural y sistemas de valores en los cuales vive y en relación a sus metas, expectativas y preocupaciones (World Health Organisation Quality of Life Group, 1996). Es un concepto de amplio rango afectado de una manera compleja por la salud física de la persona, el estado psicológico, el nivel de independencia, las relaciones sociales y su relación con características específicas de su ambiente (Verdugo y Schalock, 2006).

Con este razonamiento, Baker et al. (1993) propusieron un modelo de calidad de vida y salud en personas con epilepsia que incluía los dominios físico, social y psicológico (emocional y cognitivo). En general, este modelo proporciona un marco teórico para investigar las complejas interacciones entre las manifestaciones físicas, sociales y psicológicas de la epilepsia.

A partir de este modelo, los diferentes estudios han detectado un gran número de factores implicados en la calidad de vida de estos pacientes. Entre estos estarían los factores sociodemográficos como el sexo, el nivel de educación, la situación laboral y el estatus socioeconómico; los factores clínicos como son la frecuencia de crisis epilépticas, la duración de la epilepsia, el tipo de crisis epiléptica, tipo de epilepsia y la lateralización del foco epileptógeno. También, tienen relevancia para la calidad de vida los factores psicológicos y cognitivos, así como el apoyo social percibido, así como los tratamientos como la cirugía y el abordaje farmacológico.

Entre estos estudios, a partir de los datos de nuestro laboratorio y siguiendo el modelo de Baker et al. (1993), se han concretado diferentes aspectos de los dominios físicos, sociales y psicológicos. Cano-López et al. (2018) encontró que otros factores asociados significativamente a una mejor calidad de vida en estos pacientes fueron menores síntomas neurosensoriales, mayor apoyo social percibido, menor afectividad negativa (incluyendo ansiedad-rasgo y depresión) y un funcionamiento adecuado de la memoria. Tanto en el modelo de Baker como en el actualizado contemplan diferentes factores que modulan la percepción de calidad de vida. A continuación, se describen brevemente los más relevantes, así como el impacto de los tratamientos sobre la calidad de vida, entre ellos la politerapia.

#### *4.1. Factores sociodemográficos*

Características sociodemográficas como el sexo, el nivel de educación, la situación laboral y el estatus socioeconómico parecen influir sobre la calidad de vida de los pacientes con epilepsia.

Se ha evidenciado que existen diferencias en la afectación de la calidad de vida dependiendo del sexo de los pacientes. En general, se ha encontrado que las mujeres informan de peores niveles de calidad de vida que los hombres (Alanis-Guevara et al., 2005; Chen et al., 2016; Mosaku et al., 2006; Silva et al., 2019; Zhong et al., 2021). Una explicación plausible es el factor cultural, ya que en determinados estudios se apunta a que socialmente se promueve el papel de la mujer como cuidadoras de la familia, pero carecen de apoyo y, por su enfermedad, no cumplen con dichas expectativas sociales, empeorando su calidad de vida (Alanis-Guevara et al., 2005; Chen et al., 2016). El resto de los estudios no proporcionan detenidamente una posible explicación, impulsando la necesidad de nuevos estudios al respecto. No obstante, estos resultados no son homogéneos, ya que existe algún estudio que informa de peor calidad de vida en hombres (Elsharkawy et al., 2012). Es posible que otros factores implicados en la calidad de vida puedan explicar, al menos en parte, la discrepancia en los resultados, lo que enfatiza la necesidad de considerar modelos integrados por diferentes variables.

En cuanto al nivel educativo, se ha descrito que un menor nivel de educación se asocia con una peor calidad de vida (Kinyanjui et al., 2013; Minwuyelet et al., 2022; Pulsipher et al., 2006; Saadi et al., 2016). Una posible explicación a estos resultados

radica en que un mayor nivel educativo suele conllevar un mayor desarrollo personal y la utilización efectiva de estrategias de afrontamiento y adaptación, recursos que influyen positivamente en la calidad de vida (Holahan y Moos, 1987; Saadi et al., 2016).

También, la situación laboral y el estatus socioeconómico tienen un impacto significativo en calidad de vida. Se ha encontrado que estar desempleado es un factor de riesgo para una menor calidad de vida (Aguilar et al., 2022; Alanis-Guevara et al., 2005; Azuma y Akechi, 2014; Chen et al., 2018; Elsharkawy et al., 2012; Kinyanjui et al., 2013), probablemente porque el desempleo suele asociarse a un peor estatus socioeconómico (Alanis-Guevara et al., 2005; Buck et al., 1999; Choi-Kwon et al., 2003; Djibuti y Shakarishvili, 2003; Herodes et al., 2001) y quizá una situación clínica más discapacitante. Además, la inserción laboral puede implicar una reducción significativa de la ansiedad y la disposición de mayor apoyo social, lo que justifica definitivamente su asociación con la calidad de vida (Aguilar et al., 2022).

#### *4.2. Factores clínicos*

Entre los factores clínicos que inciden en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia se encuentra la frecuencia de las crisis epilépticas. En general, se ha encontrado una asociación entre mayor frecuencia de crisis epilépticas y peor calidad de vida, posicionándose como un predictor significativo (Alanis-Guevara et al., 2005; Aydemir et al., 2004; Alsaadi et al., 2017; Canuet et al., 2009; Chen et al., 2016; Chen et al., 2018; Choi-Kwon et al., 2003; Djibuti y Shakarishvili, 2003; George et al., 2015; Guekht et al., 2007; Lalatović et al., 2022; Liou et al., 2005; Melikyan et al., 2012; Norsa'adah et al., 2013; Ogundare et al., 2021; Pauli et al., 2012; Ranjana et al., 2014; Tombini et al., 2021). En la mayoría de los estudios se describe una mejor calidad de vida en los pacientes que están libres de crisis respecto a aquellos con alta frecuencia de crisis epilépticas (Alanis-Guevara et al., 2005; Akdemir et al., 2016; Alsaadi et al., 2017; Liou et al., 2005; Mohamed et al., 2014; Norsa'adah et al., 2013). Además, los pacientes con menos de una crisis al mes informan de una calidad de vida significativamente mayor que los pacientes que presentan entre una y cinco crisis al mes o más de cinco crisis al mes (Chen et al., 2016; Piperidou et al., 2008). Después de la cirugía, quedarse libre de crisis es otro de los factores relevantes que afectan positivamente a la calidad de vida de los pacientes con epilepsia (Seiam et al., 2011).

Respecto al tipo de epilepsia, se observa una correlación inversa entre la severidad de las crisis y la calidad de vida (Adebayo et al., 2014; Bautista y Glen, 2009, Fawale et al., 2014; Sancho et al., 2010; Vickrey et al., 2000), con los pacientes con mayor severidad de crisis presentando una peor calidad de vida (Adebayo et al., 2014; Milovanović et al., 2014). En este sentido, los pacientes que experimentan crisis generalizadas (Alonso-Vanegas et al., 2013; de la Loge et al., 2016) y focales con alteración de conciencia (Azuma y Akechi, 2014; Giray et al., 2009) presentan una menor calidad de vida que las epilepsias focales sin alteración de conciencia. Sin embargo, existen estudios que, sorprendentemente, han encontrado que los pacientes con epilepsia focal con alteración de conciencia informan de peor QOL que los pacientes con epilepsia generalizada (Giray et al., 2009; Gauffin et al., 2022; Ranjana et al., 2014). Una posible explicación es que los pacientes con epilepsia focal son tratados en régimen de politerapia con mayor frecuencia que los pacientes con epilepsia generalizada (Giray et al., 2009).

Otro factor clínico relevante es la duración de la epilepsia. Se ha encontrado que, cuanto mayor es la duración con la enfermedad, peor es la calidad de vida de los pacientes (Djibuti y Shakarishvili, 2003; Gordon-Perue et al., 2011; Edefonti et al., 2011; Guekht et al., 2007; Hermann et al., 2000; Melikyan et al., 2012; Pauli et al., 2012; Piperidou et al., 2008; Şenol et al., 2007; Staniszevska et al., 2015; Szaflarski et al., 2006).

Además, la lateralización parece ser una variable con cierto grado de implicación en la calidad de vida. Se ha descrito que los pacientes con lateralización hemisférica izquierda o dominante para el lenguaje informan de peor calidad de vida que los pacientes con lateralización hemisférica derecha o no dominante (Andelman et al., 2001). Puede especularse, y así es como se interpreta en la literatura, que la íntima relación existente entre la epilepsia con lateralización hemisférica izquierda o dominante para el lenguaje y los déficits en memoria verbal pueden favorecer estas diferencias (Frisk y Milner, 1990; Aikia et al., 2001; Gleissner et al., 2004; Golby et al., 2001; Rausch et al., 2003). No obstante, existen otros estudios que informan de una peor calidad de vida en pacientes con el área epileptógena en el hemisferio derecho o no dominante (Alonso-Vanegas et al., 2013). Una posible explicación es el efecto de comorbilidades como la ansiedad y la depresión, más prevalentes en pacientes con lateralización hemisférica derecha o no dominante (Jansen et al., 2019). Hasta donde apuntan los resultados, la relación entre la lateralización y la calidad de vida está lejos de ser concluyente.

### *4.3. Factores psicológicos*

El estado emocional, cognitivo y el apoyo social percibido de los pacientes tienen un importante impacto en la calidad de vida, dado que la ansiedad y la depresión son comorbilidades frecuentes en esta población, y los aspectos cognitivos pueden condicionar la funcionalidad de los pacientes, además del apoyo social.

Respecto a los aspectos afectivos, la gravedad de la depresión se sitúa como uno de los mejores predictores de la calidad de vida (Adebayo et al., 2014; Azuma y Akechi, 2014, Lehrner et al., 1999; Ogundare et al., 2021; Mosaku et al., 2006; Ogawa et al., 2021; Scévola et al., 2017; Staniszewska et al., 2015; Wang et al., 2022). En general, los estudios informan que, cuanto mayor es la severidad de la depresión, peor es la calidad de vida percibida (Canuet et al., 2009; Lehrner et al., 1999). En estudios que comparan grupos en función del nivel de depresión, los pacientes deprimidos presentan peor calidad de vida que los pacientes sin depresión (Mohamed et al., 2014). El nivel de depresión parece ser un predictor de la calidad de vida en mayor medida que otras variables tan importantes como la frecuencia de las crisis epilépticas (Boylan et al., 2004; Mosaku et al., 2006). No obstante, la relación entre estas variables puede ser dinámica e interconectada. De hecho, existen estudios que hipotetizan que la depresión podría un factor mediador entre la frecuencia de crisis y la calidad de vida dado que, cuando existe un menor control de las crisis, se produce un empeoramiento anímico (depresión) y, consecuentemente, la calidad de vida se ve afectada (Campos-Fernández et al., 2020).

Además de la depresión, los niveles de ansiedad se relacionan significativamente con la calidad de vida en estos pacientes (Jacoby et al., 2015). En general, a mayores niveles de ansiedad, peor es la calidad de vida (Jacoby et al., 2015). También existen investigaciones que muestran a la depresión o a la ansiedad, indistintamente, como predictores muy relevantes de la calidad de vida (Cano-López et al., 2018; Chen et al., 2016; de la Loge et al., 2016; Elsharkawy et al., 2012; Johnson et al., 2004; Lee et al., 2014; Malik et al., 2021; Meldolesi et al., 2006; Minwuyelet et al., 2022; Milovanović et al., 2014; Kwan et al., 2009). Resumidamente, revelan que mayores niveles de ansiedad y depresión se asocian con una peor calidad de vida percibida (Cano-López et al., 2018; Chen et al., 2016). De hecho, los pacientes diagnosticados con comorbilidades psiquiátricas (depresión, ansiedad y otros trastornos) son propensos a tener una peor

calidad de vida (Hermann et al., 2000; Pulsipher et al., 2006; Silva et al., 2019; Tlusta et al., 2009; Welton et al., 2020).

Además, se ha propuesto que los déficits cognitivos en esta población se asocian significativamente con la calidad de vida, aunque los resultados están lejos de ser consistentes. Algunos resultados han encontrado que el deterioro de las funciones ejecutivas se asocia con una pobre calidad de vida en pacientes con epilepsia (Ehrlich et al., 2019; Giovagnoli et al., 2014), mientras que también se han descrito relaciones entre la calidad de vida y un pobre funcionamiento cognitivo general, pero no con el rendimiento concreto en funciones ejecutivas (Chen et al., 2018). Las interrelaciones entre el funcionamiento cognitivo y la calidad de vida son muy complejas, lo que apunta a la existencia de factores mediadores en esta asociación. Uno de los factores que puede ser fundamental para entender la relación entre el funcionamiento cognitivo y la calidad de vida es el tratamiento farmacológico del paciente, tanto su eficacia como los efectos adversos que pueda conllevar.

Entre los déficits cognitivos más prominentes en estos pacientes se encuentran los problemas de memoria. Dado que estudios previos han descrito relaciones entre la memoria y la calidad de vida (Cano-López et al., 2018; de la Loge et al., 2016; Giovagnoli y Avanzini, 2000; Welton et al., 2020) y los pacientes informan de que las alteraciones en esta función cognitiva resultan altamente disruptivas para su funcionalidad en la vida cotidiana, este aspecto se tratará con mayor detalle en el siguiente apartado.

Por otra parte, el apoyo social también puede influir en la calidad de vida. Cuanto mayor es el apoyo social percibido, mayor es la calidad de vida percibida (Amir et al., 1999; Cano-López et al., 2018; Chen et al., 2016; Choi-Kwon et al., 2003; Jacoby et al., 2009; Jacoby et al., 2015; Ogawa et al., 2021). Esta relación puede deberse a dos efectos, no excluyentes entre ellos. Por un lado, que los pacientes con epilepsia necesiten de un empoderamiento continuo a través de relaciones personales de apoyo para la mejora de la calidad de vida (Charyton et al., 2009; Ogawa et al., 2021). Por otro lado, el apoyo social también influye de forma significativa y positiva en la autoeficacia para gestionar esta enfermedad crónica (Mineva y Petrova, 2017; Ogawa et al., 2021).

#### *4.4. Impacto de los tratamientos de la epilepsia en la calidad de vida*

El objetivo último de los tratamientos de la epilepsia es la mejora de la calidad de vida. No obstante, la complejidad de la toma de decisiones clínicas en lo que atañe a la remisión de las crisis, minimizando los efectos adversos, especialmente con pacientes farmacorresistentes, hace que el resultado final sea variable en términos de calidad de vida percibida.

Respecto a la cirugía, en general, se ha demostrado un impacto positivo en la calidad de vida, con una mejoría significativa respecto a la situación previa a la intervención (Fiest et al., 2014; Ives-Deliperi y Butler, 2017; Malmgren et al., 1997; Pauli et al., 2017; Seiam et al., 2011; Selai et al., 1999; Spencer et al., 2007). Es posible que el efecto de la cirugía sobre la calidad de vida sea dependiente de factores como la frecuencia de crisis o su total remisión tras la intervención (Seiam et al., 2011).

En cuanto al abordaje farmacológico, los resultados en términos de calidad de vida son más heterogéneos. Principalmente se ha hallado una asociación negativa y significativa entre la politerapia y la calidad de vida (Alexander et al., 2018; Azuma y Akechi, 2014; Mosaku et al., 2006; Wang et al., 2022). A nivel operativo, cuanto mayor es el número de FAEs y la DDD, peor es la calidad de vida percibida de los pacientes con epilepsia (George et al., 2015; Giray et al., 2009; Kwan et al., 2009; Lalatović et al., 2022; Lin et al., 2016; Moran et al., 2020; Welton et al., 2020; Witt et al., 2015b). En este sentido, los pacientes en régimen de monoterapia informan de mayores niveles de calidad de vida que los pacientes en politerapia (Gordon-Perue et al., 2011; Ranjana et al., 2014; Richardson et al., 2004). También se ha encontrado que el hecho de sufrir mayores efectos adversos de los FAEs predice significativamente una peor calidad de vida (Chen et al., 2016; Chen et al., 2018; Elsharkawy et al., 2012; Lee et al., 2014; Milovanović et al., 2014; Perucca et al., 2009; Staniszewska et al., 2015; Tombini et al., 2021; Yue et al., 2011). No obstante, es posible que los pacientes todavía informaran de peor calidad de vida en caso de no recibir tratamiento farmacológico. Por razones éticas obvias, no podemos disponer de grupos control sin tratamiento que permitan establecer comparaciones para probar esta hipótesis.

## **5. Relación entre la memoria y la calidad de vida en pacientes con epilepsia farmacorresistente**

Estudios previos han encontrado que el deterioro mnésico afecta sensiblemente en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia (Cano-López et al., 2018; de la Loge et al., 2016; Giovagnoli y Avanzini, 2000; Welton et al., 2020). En este sentido, los diferentes estudios abordan el deterioro en memoria tanto con evaluaciones objetivas de la misma como con informes de quejas subjetivas de memoria de los pacientes.

En los estudios con evaluaciones de la ejecución en memoria, en general, se ha encontrado que, el funcionamiento mnésico predice y se asocia significativamente con la calidad de vida de los pacientes (Alonso-Vanegas et al., 2013; Cano-López et al., 2018; da Silva et al., 2007; Dias et al., 2017; Leidy et al., 1999; Perrine et al., 1995). Alonso-Vanegas et al. (2013) en su estudio de 60 pacientes con ELT farmacorresistente analizó cómo diferentes factores clínicos y psicológicos impactan sobre la calidad de vida percibida de los pacientes. Entre estos factores se encontraba el funcionamiento neuropsicológico, con especial atención a la memoria. También, Leidy et al. (1999) contaron con 139 pacientes con epilepsia a los que se les evaluó la calidad de vida y la memoria. Segmentando la muestra entre pacientes que tenían afectada la memoria y los que no la tenían afectada, encontró que los pacientes que tenían una afectación significativa de la memoria tenían menor percepción de calidad de vida. También, Perrine et al. (1995) en un estudio multicéntrico en el que participaron 25 centros de Estados Unidos, con un total de 304 pacientes con epilepsia, analizaron el impacto del funcionamiento neuropsicológico en la calidad de vida de estos pacientes. Los resultados apuntaron que la memoria verbal predecía significativamente la calidad de vida general, aunque el factor de estado de ánimo era el predictor más potente. En un estudio de Cano-López et al. (2018) se evaluaron a 70 pacientes con epilepsia farmacorresistente para encontrar factores psicológicos (cognitivo, emocional y apoyo social percibido) y físicos que predijeran la calidad de vida de estos pacientes. En general, halló que la afectividad negativa (ansiedad y depresión), el apoyo social, los síntomas neurosensoriales y la memoria verbal a largo plazo predecían significativamente la puntuación total de calidad de vida percibida. Nuevamente, la afectividad negativa fue el predictor más potente. Da Silva et al. (2007) en un estudio de validación del QOLIE-31 en una muestra portuguesa, encontró una asociación significativa entre el rendimiento en diferentes índices de memoria y la calidad de vida total. Finalmente, Días et al. (2017) con una muestra de 71

pacientes con ELT mesial y 20 controles, encontró una asociación significativa entre la memoria verbal y la calidad de vida general solo en los pacientes con ELT mesial.

En cuando a los resultados procedentes de estudios en los que se registraban las quejas subjetivas de memoria, las dificultades informadas por los pacientes también se asocian positiva y significativamente con la calidad de vida (de la Loge et al., 2016; Giovagnoli y Avanzini, 2000). En el caso del estudio de De la Loge et al. (2016), en una muestra de 3073 pacientes, se encontró que el mayor valor predictivo para la calidad de vida eran dificultades moderadas/severas de concentración y de memoria percibida. En el caso del estudio de Giovagnoli y Avanzini (2000), con una muestra de 65 pacientes con ELT, los predictores significativos de la calidad de vida fueron tanto el estado de ánimo como los problemas subjetivos de memoria. Esta relación entre memoria y calidad de vida se ha observado también tras la cirugía, ya que aquellos pacientes con un declive postquirúrgico de memoria informan de un deterioro significativo en la calidad de vida (Langfitt et al., 2007).

En resumen, existe cierto consenso en asumir que el funcionamiento de la memoria se asocia positivamente con la calidad de vida. Pero a tenor de otros estudios descritos en apartados anteriores, se necesita un mayor cuerpo de investigación abordando dicha interacción junto con el impacto cognitivo de la politerapia, éste último mucho menos estudiado, y su efecto final sobre la calidad de vida en una misma muestra. Tan solo un estudio reciente de Welton et al. (2020) menciona que los problemas de memoria subjetivos, secundarios al efecto adverso de los fármacos, se asociaban con una peor calidad de vida en 978 pacientes adultos con epilepsia relativamente bien controlada, mediante una encuesta online. Atendiendo a estos datos epidemiológicos y a la escasez de estudios al respecto, la presente Tesis Doctoral pretende profundizar en el estudio de las relaciones entre el impacto final de la politerapia y su efecto secundario sobre las funciones atencionales y ejecutivas, como indicador cognitivo de la politerapia, sobre la memoria y la calidad de vida percibida de los pacientes con epilepsia farmacorresistente.



## **CAPÍTULO 2**

### **Objetivos e hipótesis**



El fin último de la evaluación y el abordaje terapéutico de la epilepsia es mejorar la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, los tratamientos de la epilepsia priorizan la remisión de la crisis y sus consecuencias mediante la administración de FAEs y, en determinados casos, mediante la cirugía, con demostrada eficacia. A pesar de ello, los tratamientos en sí mismos conllevan ciertos efectos adversos que afectan a las diferentes esferas del individuo, incluidos los aspectos cognitivos. Ello supone un delicado equilibrio entre los objetivos terapéuticos y los efectos adversos que guía el complejo proceso de toma de decisiones clínicas. Este proceso es especialmente delicado en el caso de pacientes con epilepsia farmacorresistente, por la exposición persistente a crisis epilépticas y la complejidad de su tratamiento. De hecho, estos pacientes presentan una pobre calidad de vida (Aydemir et al., 2004; Meldolesi et al., 2006; Pulsipher et al., 2006), además de ser más propensos a experimentar efectos adversos de los FAEs, como tratamiento crónico, y de la cirugía (Jacoby y Baker, 2008).

En los diferentes estudios presentados en capítulos anteriores se ha constatado que uno de los factores más relevantes sobre la calidad de vida de estos pacientes es el efecto adverso de los FAEs (Alexander et al., 2018; Azuma y Akechi, 2014; Mosaku et al., 2006; Wang et al., 2022). Otro aspecto especialmente crítico en estos pacientes es el funcionamiento mnésico (Helmstaedter y Kurthen, 2001), además de ser una de las quejas más frecuentes (Helmstaedter, 2013; Hoppe et al., 2007; Lee et al., 2002; Thompson et al., 2016). El funcionamiento mnésico también se ve afectado por la administración de los FAEs (Feldman et al., 2018; Hermann et al., 2007; Javed et al., 2015; Lee, 2010; Martin et al., 2005; Miller et al., 2016; Wang et al., 2020; Witt et al., 2015b), aunque su afectación es especialmente a nivel atencional y de función ejecutiva (Aldenkamp, 2001; Loring et al., 2007; Quon et al., 2020; Witt y Helmstaedter, 2013). Sin embargo, los diferentes estudios abordan los efectos de los FAEs sobre la calidad de vida o sobre la memoria separadamente sin que existan, hasta donde sabemos, estudios que examinen la interrelación entre calidad de vida, memoria y el impacto de los FAEs en una misma muestra. Tampoco existen estudios que consideren el papel de los efectos adversos de los FAEs sobre otros dominios cognitivos como las funciones atencionales y ejecutivas, este último como indicador cognitivo de los FAEs.

Metodológicamente, una de las dificultades en el estudio de estas relaciones es la elección de los indicadores farmacológicos a medir (dosis, concentración, número de fármacos), así como la alta variabilidad en la combinación de los principios activos

utilizados en cada uno de los pacientes, frecuentemente en situación de politerapia. En este sentido, el estudio de los efectos del IAP sobre la memoria, en desuso, pero utilizado en algunos pacientes en los que otras técnicas menos invasivas no arrojan resultados concluyentes, puede ayudar a clarificar el impacto directo de los FAEs, en un contexto más controlado farmacológicamente que la evaluación neuropsicológica al uso. Además, las diferencias individuales en la metabolización de los fármacos, en el estatus cognitivo y en las características clínicas de los pacientes hacen que pueda resultar útil considerar también indicadores cognitivos del impacto de los fármacos, como hemos dicho anteriormente. Por ello, se considerará también el EpiTrack (Lutz y Helmstaedter, 2005), sensible al efecto adverso de la politerapia en la atención y las funciones ejecutivas (Lutz y Helmstaedter, 2005).

Por todo ello, el objetivo de la presente Tesis Doctoral radica en clarificar las interrelaciones entre politerapia, memoria y calidad de vida en una misma muestra. El conocimiento de estos mecanismos permitiría diseñar protocolos farmacológicos y psicosociales que optimicen la calidad de vida de los pacientes con epilepsia farmacorresistente. Para ello, se plantea estudiar, en primer lugar, el impacto de los FAEs sobre la memoria en un contexto de manipulación de la actividad neural como es el IAP (Estudio 1). Posteriormente, se aborda el efecto de los indicadores farmacológicos (número de fármacos) y ejecutivo-atencionales (EpiTrack) de los FAEs sobre la memoria y la calidad de vida (Estudios 2 y 3), antes y después de la cirugía. Por último, se examina si existe un efecto mediador de los FAEs en la relación entre el funcionamiento cognitivo (EpiTrack) y la calidad de vida (Estudio 4).

Así pues, el objetivo general de la presente Tesis puede desglosarse en los siguientes objetivos específicos e hipótesis que se abordan a través de cuatro estudios:

**Objetivo específico 1:** Determinar si existe una asociación entre los indicadores farmacológicos (número y DDD de los FAEs) y el funcionamiento de la memoria en una prueba neuropsicológica como es el IAP, especialmente útil para la predicción de la evolución mnésica tras la cirugía (Trenerry y Loring, 1995), dependiendo de la integridad funcional de cada uno de los hemisferios en pacientes con epilepsia farmacorresistente. Además, queremos analizar el impacto de los indicadores farmacológicos en el funcionamiento mnésico en la evaluación neuropsicológica rutinaria y estudiar su correspondencia con la evaluación del IAP.

La evaluación de la memoria es una parte esencial de la evaluación neuropsicológica rutinaria en estos pacientes (Vogt et al., 2017; Witt y Helmstaedter, 2015; Helmstaedter, 2013). El IAP es un procedimiento que permite estudiar el funcionamiento de la memoria en un contexto más controlado farmacológicamente que la evaluación neuropsicológica rutinaria. Sin embargo, hasta donde sabemos, no existe ningún estudio que haya examinado los posibles efectos de los FAEs en el rendimiento de la memoria en el IAP, considerando el número de FAEs y la DDD de los pacientes en su conjunto, y analizando su correspondencia con los resultados de la evaluación neuropsicológica rutinaria. La literatura previa describe que la politerapia se ha asociado a un pobre funcionamiento cognitivo (Helmstaedter y Witt, 2010; Lutz y Helmstaedter, 2005; Samarasekera et al., 2015), especialmente en las funciones verbales (Witt et al., 2013).

Por ello, hipotetizamos que un mayor número de FAEs y una mayor DDD se asociarán con un peor funcionamiento de la memoria en el IAP. A su vez, se espera que exista una asociación positiva entre el rendimiento de memoria en el IAP y en la evaluación neuropsicológica rutinaria. No obstante, hipotetizamos que la relación entre los indicadores farmacológicos y el funcionamiento de la memoria será menos potente en la evaluación neuropsicológica rutinaria que en el IAP, por ser un contexto menos controlado en el que pueden ponerse en marcha mecanismos de compensación hemisférica que podrían suavizar los efectos de los FAEs sobre la memoria.

Este objetivo se abordará en el Estudio 1.

**Objetivo específico 2:** Conocer la capacidad predictiva de los indicadores farmacológicos (número de FAEs) y su efecto secundario sobre la atención y función ejecutiva (EpiTrack) en diferentes perfiles de memoria y su evolución tras el tratamiento quirúrgico, así como la asociación entre estos perfiles y la calidad de vida en pacientes con epilepsia farmacorresistente.

La calidad de vida es un constructo multidimensional para cuya evaluación es necesaria una valoración neuropsicológica integral. Esta evaluación permite establecer el funcionamiento cognitivo prequirúrgico, especialmente el funcionamiento mnésico, y el nivel de calidad de vida, así como predecir la evolución cognitiva y de calidad de vida tras la cirugía (Baxendale et al., 2019; Lee, 2010). Dicha capacidad predictiva gana especial relevancia por el impacto de la cirugía en la cognición, en el funcionamiento mnésico en particular, y en la calidad de vida (Baxendale et al., 2019; Fiest et al., 2014;

Ives-Deliperi y Butler, 2017; Malmgren et al., 1997; Pauli et al., 2017; Seiam et al., 2011; Selai et al., 1999; Spencer et al., 2007).

La atención y el funcionamiento ejecutivo son habilidades cognitivas básicas necesarias para las funciones cognitivas de orden superior como la memoria verbal o visual (Stuss y Alexander, 2000) y estudios previos han mostrado que los déficits en la atención y la función ejecutiva tienen un impacto negativo en el funcionamiento de la memoria en varias poblaciones clínicas (Busch et al. 2005; Temple et al. 2006; Tremont et al. 2000). Los resultados de los estudios de neuroimagen apoyan esta asociación entre dominios cognitivos, mostrando una conectividad funcional entre diferentes regiones del cerebro (Bota et al., 2015; Dinkelacker et al., 2015; Garcia-Ramos et al., 2016). Para evaluar los déficits atencionales y en función ejecutiva de manera específica en pacientes con epilepsia se ha desarrollado la prueba EpiTrack (Lutz y Helmstaedter, 2005), que se ha mostrado sensible al efecto adverso de la politerapia en estas funciones (Helmstaedter et al., 2019; Helmstaedter y Witt, 2013; Lutz and Helmstaedter, 2005; Samarasekera et al., 2015; Witt et al., 2015b). Sin embargo, hasta donde sabemos, no existen estudios que hayan analizado la interacción entre los indicadores farmacológicos (número de FAEs) y cognitivo, mediante la evaluación de la atención y función ejecutiva (EpiTrack), y su impacto en el funcionamiento mnésico en esta población. Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, hipotetizamos que los pacientes que tienen un deterioro significativo en las funciones atencionales y ejecutivas evaluadas con el EpiTrack presentarán un funcionamiento mnésico más pobre que los que presentan un rendimiento intacto en el EpiTrack, especialmente cuando toman un mayor número concurrente de FAEs.

Además, estudios previos han encontrado que el deterioro de la memoria depende de la conectividad estructural y funcional del cerebro (Doucet et al., 2015; Garcia-Pallero et al., 2020) y que la activación de las áreas extratemporales durante la codificación de la memoria es relevante para predecir una adecuada evolución de la memoria postquirúrgica (Sidhu et al., 2015). En las epilepsias de larga duración, el pronóstico cognitivo tras la cirugía está unido al inherente deterioro de las funciones cognitivas (Elger et al., 2004; Oyegbile et al., 2004), al que se añade el impacto cognitivo de la politerapia (Beltramini et al., 2015; Hermann et al., 2006).

Por ello, hipotetizamos que los pacientes que presentan un deterioro significativo en la prueba EpiTrack tendrán un declive en la memoria postquirúrgica, especialmente

cuando toman mayor número de FAEs, aspecto que no sucederá en los pacientes que presentan un rendimiento intacto en la prueba EpiTrack.

El deterioro mnésico se ha asociado a una pobre calidad de vida en pacientes con epilepsia (Cano-López et al., 2018; de la Loge et al., 2016; Giovagnoli y Avanzini, 2000; Welton et al., 2020) y los pacientes informan de que las alteraciones en esta función cognitiva resultan altamente disruptivas para su funcionalidad en la vida cotidiana. Teniendo en cuenta la estrecha relación entre las funciones atencionales y ejecutivas y el funcionamiento mnésico encontradas en previos estudios y expuestas anteriormente (Busch et al. 2005; Temple et al. 2006; Tremont et al. 2000), hipotetizamos que la puntuación total del EpiTrack se asociará significativamente con la evolución mnésica postquirúrgica y que dicha evolución mnésica se asociará con la evolución de la calidad de vida tras la cirugía.

Este objetivo se abordará en los estudios 2 y 3.

**Objetivo específico 3:** Analizar el impacto cognitivo, evaluado con el EpiTrack, sobre la calidad de vida en pacientes con ELT, considerando la posible influencia de la politerapia, mediante el uso de indicadores farmacológicos (i.e., número y DDD de los FAEs).

A partir de estudios anteriores con pacientes diagnosticados de epilepsia, puede deducirse que la politerapia se relaciona tanto con el rendimiento en el EpiTrack como con la calidad de vida. Por un lado, se ha probado la sensibilidad del EpiTrack al efecto adverso de la politerapia (Helmstaedter et al., 2019; Helmstaedter y Witt, 2013; Lutz y Helmstaedter, 2005; Samarasekera et al., 2015; Witt et al., 2015b), ya que un mayor número de FAEs y DDD se ha asociado a un peor rendimiento en esta prueba (Helmstaedter et al., 2019; Helmstaedter y Witt, 2013; Lutz y Helmstaedter, 2005; Martin et al., 2005; Samarasekera et al., 2015; Witt et al., 2015b). Por otro lado, los datos apuntan a un posible impacto significativo de la politerapia, directamente, sobre la calidad de vida de estos pacientes (Yue et al., 2011; George et al., 2015; Lin et al., 2016; Moran et al., 2020).

A su vez, existen estudios que relacionan positiva y significativamente el rendimiento en el EpiTrack con la calidad de vida (Witt y Helmstaedter, 2012; Witt et al., 2014a), lo que nos hace plantearnos si la politerapia, que se asocia tanto al EpiTrack como a la calidad de vida, media también esta relación entre ambos.

Por ello, hipotetizamos que las funciones atencionales y ejecutivas evaluadas con la prueba EpiTrack predicen significativamente la calidad de vida de estos pacientes, evidenciándose un papel mediador del número y de la DDD de los FAEs en esta asociación.

Este objetivo se abordará en el estudio 4.

## **CAPÍTULO 3**

### **Estudio 1**

# **Drug load and memory during intracarotid amobarbital procedure in epilepsy**

Published in: Lozano-García, A., Hampel, K. G., Garcés-Sánchez, M., Aparici-Robles, F., Rubio-Sánchez, P., González-Bono, E., ... & Villanueva, V. (2021). Drug load and memory during intracarotid amobarbital procedure in epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 144, 585-591.



## 1. Introduction

In the preoperative assessment of temporal lobe epilepsy (TLE), the intracarotid amobarbital procedure (IAP) has been routinely used to assess language lateralization and risk of post-surgical memory decline (Trenerry & Loring, 1995). However, IAP is an invasive procedure that involves risk of morbidity, so it has gradually been replaced by non-invasive methods such as functional magnetic resonance imaging (fMRI) (Massot-Tarrús et al., 2019). IAP utility is limited by the variability of protocols among centers (Sharan et al., 2011), the influence of obtundation following dominant hemisphere injections (Alpherts et al., 2000), or the fact that dysphasia during language dominant left hemisphere injections may contribute to lower right-sided memory scores in left TLE patients (i.e., reverse asymmetry) (Mani et al., 2008). Additionally, relevant structures of interest are not supplied by the anterior circulation (i.e., the posterior two-thirds of the hippocampus and parahippocampus), so they are omitted from the exam, and the short effect of the amobarbital may be insufficient to test memory reliably (Massot-Tarrús et al., 2019). Furthermore, IAP indications are limited, and it often does not provide additional information about the risk of post-surgical memory decline compared to the sum of other data (age of epilepsy onset, fMRI, and neuropsychological evaluation) (Szaflarski et al., 2017).

Patients who are candidates for the IAP procedure are also frequently treated with anti-seizure medications (ASMs) in polytherapy regimen, which is associated with negative effects on cognition (Quon et al., 2020). Previous studies have found that the number and the drug load of ASMs are related to poor executive and memory function (Lozano-Garcia et al., 2021; Witt & Helmstaedter, 2013; Witt et al., 2015b). Additionally, although scarce, some studies show altered memory IAP results in patients treated with ASMs with carbonic anhydrase-inhibiting (CAI) properties such as topiramate (Kipervasser et al., 2004). However, to our knowledge, no studies have examined the possible effects of ASMs on IAP memory performance considering the number of ASMs and the drug load of the patients as a whole. For this, the present study aimed to elucidate whether a higher number and drug load of ASMs are negatively associated with IAP memory scores, as well as the correspondence between the results of the IAP and the memory assessment performed outside the IAP.

## **2. Material and Methods**

### **2.1. Participants /Study design and population**

In this retrospective cross-sectional study, we recruited patients from the Refractory Epilepsy Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, Spain) who were referred from other national hospitals/clinics and other services of our hospital and agreed to participate voluntarily in the study. Informed consent was obtained from participants. The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario y Politécnico La Fe and was performed between 2008 and 2020. Demographic and clinical data, total dose of amobarbital (by the sum of the left and right injections), number of prior failed ASMs, number of current ASMs, and consumption of ASMs with CAI properties (a categorical variable that includes treatment with topiramate or zonisamide, coded as “yes” or “not”) were registered. Seizure frequency was registered as the total number of seizures per month, including focal aware, focal impaired awareness, and focal to bilateral tonic-clonic seizures. Clinical data were collected by comprehensive evaluation that included seizure history and semiology, neurologic examination, long-term video-EEG monitoring, 3-Tesla MRI, psychiatric assessment, and neuropsychological evaluation for all patients (except for three who did not undergo neuropsychological evaluation). For these three patients, the IAP was planned to be performed before the neuropsychological evaluation due to organizational issues, but, after the IAP, they decided not to continue with the preoperative assessment. Fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT), and intracranial EEG recording were performed where necessary. Drug load of ASMs was determined with the defined daily dose (DDD) according to the ATC index of the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC) reported for the drugs in use (WHO, 2018). The DDD reflects the ‘assumed average maintenance dose per day’ for drugs used in different medical fields, in this case, epilepsy. For each patient, the daily dose of a specific ASM was divided by its specific DDD to estimate a respective ratio (daily dose/DDD). Then, the total ASM drug load was calculated by summing the specific ratio of every ASM of each patient (Lozano-Garcia et al., 2021; Witt et al., 2015b; Hampel et al., 2018).

## **2.2. IAP procedure**

IAP was performed to assess the risk of postoperative memory decline in patients with the hypothesis of a temporal lobe seizure onset. After angiography, IAP testing with simultaneous EEG was performed. All patients were asked to start counting aloud and reading, and then received a dose of amobarbital via percutaneous transfemoral catheterization of the internal carotid artery (mean dose for left injection =  $127.54 \pm 33.62$ ; mean dose for right injection =  $128.05 \pm 22.74$ ). The internal carotid artery ipsilateral to the affected hemisphere was injected first, and both hemispheres were injected the same day. After hemiparesis and EEG slowing, visual (six drawings) and verbal (six words) memory items were presented as follow: patients were instructed to name four drawings (i.e., heart, boat, scissors, pig), match two drawings (i.e., lamp, broom) with their corresponding word (out of three choices for drawing), read four words (i.e., minister, traffic light, thank you, white), and repeat two written words (i.e., stew, bell). All items were presented to the ipsilateral visual field and every effort was made to ensure that each item was encoded if this was impossible because of aphasia, the items were named aloud by the examiner. Two parallel versions of the memory test were used, one for the left injection and another for the right. Hemispheric dominance for language was assessed through the observation of positive signs of aphasia. Memory testing was performed 12 minutes after the injection by the free recall of items when patients had returned to their neurological baseline (i.e., EEG slowing remission and complete return of strength).

Then, a recognition paradigm was tested, in which the number of correct responses was considered as an indicator of memory performance. Six drawings and six words were presented when the right hemisphere (left hemisphere memory performance, LH\_MEM) and the left hemisphere (right hemisphere memory performance, RH\_MEM) were injected, resulting in a maximum score of 12 for visual and verbal tasks (visual IAP memory score and verbal IAP memory score, respectively). A total IAP memory score was calculated by adding the scores of performances in all stimuli, with 24 as the maximum score.

## **2.3. Neuropsychological assessment**

Spanish Complutense Verbal Learning Test (Benedet & Alejandre, 1998), a Spanish version of the California Verbal Learning Test (Delis et al., 1987), was used to assess

episodic verbal memory and consists of three shopping lists: a learning list (list A), an interference list (list B), and a recognition list (list C). The following indices were computed: immediate, short-term, and long-term verbal recall (20 min after the last presentation of the learning list).

Rey-Osterrieth Complex Figure test (Rey, 1941) was used to assess immediate visual memory and consists of copying a complex figure. After 3 minutes, participants were asked to recall the figure and draw it again without the presence of the model. The immediate visual memory score was computed as the sum of the drawn elements considering the accuracy, deformation, and location, and the maximum score was 36 points.

#### **2.4. Statistical analyses**

After checking the normality of the variables using Kolmogorov-Smirnov test, t-tests for independent samples and Pearson correlations were performed as preliminary analyses. Hierarchical regressions were performed to examine the contribution of the number of current ASMs and total ASM drug load on IAP scores, controlling for clinical variables. IAP scores were included as dependent variables, and we sequentially entered separate blocks of independent variables: block 1 included affected hemisphere, epilepsy duration (years), seizure frequency (seizures per month), and hemispheric dominance for language; block 2 included total dose of amobarbital; and block 3 included number of current ASMs or total ASM drug load. Furthermore, we performed Pearson correlations to explore the associations of neuropsychological scores with IAP scores, number of current ASMs, and total ASM drug load. Statistical analyses were carried out using SPSS 22.0 and two-tailed tests with  $p$  set to .05 were considered as significant.

### **3. Results**

The sample was composed of 59 adult patients with drug-resistant epilepsy (Table 1) with a hypothesis of TLE when the IAP was performed.

**Table 1.** Characteristics of the total sample and groups depending on the affected hemisphere (mean (M)  $\pm$  standard deviation (SD) or n (%)).

Characteristics	Total (N = 59)	LH (N = 41)	RH (N = 18)	<i>p</i>
Age (years)	36.11 $\pm$ 11.58	34.65 $\pm$ 11.9	39.43 $\pm$ 10.19	0.14
Sex				0.15
Female	28 (47.5%)	22 (53.7%)	6 (33.3%)	
Male	31 (52.5%)	19 (46.3%)	12 (66.7%)	
Handedness				0.50
Left	9 (15.3%)	5 (12.2%)	4 (22.2%)	
Right	49 (83.1%)	35 (85.4%)	14 (77.8%)	
Bilateral	1 (1.7%)	1 (2.4%)	0 (0.0%)	
Age at seizure onset (years)	15.76 $\pm$ 10.33	15 $\pm$ 10.16	17.5 $\pm$ 10.79	0.39
Frequency of seizures (per month)	17.17 $\pm$ 44.01	22.26 $\pm$ 55.11	5.58 $\pm$ 4.68	0.05
Epilepsy duration (years)	20.34 $\pm$ 11.95	19.65 $\pm$ 11.97	21.93 $\pm$ 12.09	0.50
TLE vs ETLE				0.72
TLE	54 (91.5%)	37 (62.7%)	17 (28.8%)	
ETLE	5 (10.2%)	4 (6.8%)	1 (1.7%)	
Affected hemisphere				-
Left	41 (69.5%)	41 (100%)	0 (0.0%)	
Right	18 (30.5%)	0 (0.0%)	18 (100%)	
MRI lesion				0.83
Yes	34 (57.6%)	24 (58.5%)	10 (55.6%)	
No	25 (42.4%)	17 (41.5%)	8 (44.4%)	
Hemispheric dominance for language				0.91
Typical (left)	52 (88.1%)	36 (87.8%)	16 (88.9%)	
Atypical (right or bilateral)	7 (11.9%)	5 (12.2%)	2 (11.1%)	
Total dose of amobarbital (mg)	255.59 $\pm$ 43.43	256.83 $\pm$ 48.88	252.78 $\pm$ 28.29	0.75
Number of prior failed ASMs	6.92 $\pm$ 2.10	6.71 $\pm$ 1.97	7.39 $\pm$ 2.36	0.25
Number of current ASMs	2.83 $\pm$ 0.81	2.78 $\pm$ 0.72	2.94 $\pm$ 0.80	0.25
Total ASM drug load	3.22 $\pm$ 1.24	3.22 $\pm$ 1.25	3.22 $\pm$ 1.25	0.99
Total IAP memory score	16.32 $\pm$ 3.13	16.17 $\pm$ 3.19	16.67 $\pm$ 3.03	0.58
Verbal IAP memory score	7.20 $\pm$ 2.14	7.05 $\pm$ 2.25	7.56 $\pm$ 1.89	0.98
Visual IAP memory score	9.12 $\pm$ 1.80	9.12 $\pm$ 1.79	9.11 $\pm$ 1.88	0.41
LH_MEM	9.59 $\pm$ 2.02	9.17 $\pm$ 1.88	10.56 $\pm$ 2.04	0.01
RH_MEM	6.73 $\pm$ 2.24	7.00 $\pm$ 2.40	6.11 $\pm$ 1.75	0.16
Immediate verbal recall	51.72 $\pm$ 10.59	50.97 $\pm$ 9.74	53.28 $\pm$ 12.36	0.45
Short-term verbal recall	10.89 $\pm$ 3.46	10.79 $\pm$ 3.39	11.11 $\pm$ 3.71	0.75
Long-term verbal recall	11.00 $\pm$ 3.86	10.68 $\pm$ 4.04	11.67 $\pm$ 3.46	0.38
Immediate visual memory	18.23 $\pm$ 7.08	17.69 $\pm$ 7.34	19.50 $\pm$ 6.46	0.41

*Note.* ASMs: anti-seizure medications; ETLE: extratemporal lobe epilepsy; TLE: temporal lobe epilepsy.

IAP memory scores did not differ between groups based on sex, handedness, TLE vs extratemporal lobe epilepsy, MRI lesion, and consumption or not of ASMs with CAI properties ( $t = -1.00, p = .32$ ;  $t = -0.60, p = .55$ ;  $t = 0.80, p = .43$ ;  $t = -0.75, p = .46$ ;  $t = -0.32, p = .75$ , respectively). As shown in Table 2, total IAP memory score was associated with lower seizure frequency and total ASM drug load. Visual IAP memory score was related to lower total dose of amobarbital and total ASM drug load, and verbal IAP memory score was associated with lower seizure frequency.

After controlling clinical variables (Table 3), the total ASM drug load explained 16% of the variance of the total IAP memory score. When the two types of IAP memory stimulus were considered separately, total ASM drug load explained 12% of the variance of visual IAP memory score, but it was not a significant predictor of verbal IAP memory score.

IAP memory scores were not related to the number of current ASMs (Table 2). Despite this, hierarchical regressions were performed, but the number of current ASMs was not a significant predictor for IAP memory scores.

**Table 2.** Associations between IAP memory scores and demographic and clinical variables.

	Total IAP memory score	Verbal IAP memory score	Visual IAP memory score	LH_MEM	RH_MEM
Age (years)	$r = -0.10, p = .46$	$r = -0.23, p = .09$	$r = 0.10, p = .46$	$r = 0.03, p = .80$	$r = -0.17, p = .21$
Age at seizure onset (years)	$r = 0.06, p = .68$	$r = -0.01, p = .98$	$r = 0.10, p = .45$	$r = 0.10, p = .42$	$r = -0.02, p = .89$
Frequency of seizures (per month)	$r = -0.25, p = .05^*$	$r = -0.31, p = .02^*$	$r = -0.08, p = .57$	$r = -0.30, p = .02^*$	$r = -0.09, p = .52$
Epilepsy duration (years)	$r = -0.14, p = .28$	$r = -0.22, p = .10$	$r = 0.01, p = .94$	$r = -0.06, p = .66$	$r = -0.15, p = .28$
Total dose of amobarbital (mg)	$r = -0.23, p = .08$	$r = -0.03, p = .81$	$r = -0.36, p = .006^*$	$r = -0.17, p = .19$	$r = -0.16, p = .22$
Number of prior failed ASMs	$r = 0.07, p = .63$	$r = -0.01, p = .93$	$r = 0.12, p = .34$	$r = -0.07, p = .60$	$r = 0.15, p = .25$
Number of current ASMs	$r = -0.16, p = .24$	$r = -0.13, p = .33$	$r = -0.12, p = .38$	$r = -0.11, p = .43$	$r = -0.12, p = .36$
Total ASM drug load	$r = -0.30, p = .02^*$	$r = -0.22, p = .09$	$r = -0.26, p = .048^*$	$r = -0.13, p = .33$	$r = -0.30, p = .02^*$

Note. ASMs: anti-seizure medications; DDD: defined daily dose; \*:  $p < .05$ .

**Table 3.** Hierarchical regression analyses investigating the association of total ASM drug load on total, visual and verbal IAP memory scores, controlling for clinical variables.

Total IAP memory score						
	Std $\beta$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	F
<u>Block 1</u>				0.12		
Affected hemisphere	0.04	-1.43	1.89			
Epilepsy duration (years)	-0.22	-0.12	0.01			
Seizure frequency (per month)	-0.24	-0.04	0.01			
Hemispheric dominance for language	-0.05	-2.88	1.95			
<u>Block 2</u>				0.05		
Total dose of amobarbital (mg)	-0.25	-0.04	0.01			
<u>Block 3</u>				0.07*		
Total ASM drug load	-0.28*	-1.37	-0.08		0.16	2.79*
Visual IAP memory score						
	Std $\beta$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	F
<u>Block 1</u>				0.01		
Affected hemisphere	-0.03	-1.08	0.88			
Epilepsy duration (years)	-0.06	-0.05	0.03			
Seizure frequency (per month)	-0.03	-0.01	0.01			
Hemispheric dominance for language	0.02	-1.31	1.54			
<u>Block 2</u>				0.12**		
Total dose of amobarbital (mg)	-0.38**	-0.03	-0.01			
<u>Block 3</u>				0.07*		
Total ASM drug load	-0.28*	-0.79	-0.03		0.12	2.27*
Verbal IAP memory score						
	Std $\beta$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	F
<u>Block 1</u>				0.19*		
Affected hemisphere	0.07	-0.82	1.49			
Epilepsy duration (years)	-0.27*	-0.10	-0.01			
Seizure frequency (per month)	-0.33*	-0.03	-0.01			
Hemispheric dominance for language	-0.09	-2.25	1.09			
<u>Block 2</u>				0.00		
Total dose of amobarbital (mg)	-0.04	-0.02	0.01			
<u>Block 3</u>				0.03		
Total ASM drug load	-0.18	-0.76	0.14		0.13	2.47*

Note. †95% C.I. = confidence intervals; \*,  $p < .05$ ; \*\*,  $p < .01$ .

The hemispheric dominance for language and the affected hemisphere were relevant factors for memory performance. Patients with atypical language dominance had higher RH\_MEM performance than those with typical dominance ( $t = -2.83$ ,  $p = .006$ ), although they did not differ in the rest of IAP memory scores. LH\_MEM performance was higher in patients with right hemisphere focus than in those with left hemisphere focus ( $t = 2.53$ ,  $p = .014$ ). No differences in RH\_MEM was found depending on the affected hemisphere. When associations were examined in both groups separately,

a significant relationship between DDD and RH\_MEM performance was found in patients with left hemisphere focus ( $r = -0.33, p = .04$ ), but not in the others. No significant differences by the affected hemisphere were found in demographical and clinical variables, excepting for seizure frequency (Table 1).

The associations of neuropsychological assessment scores with IAP scores and ASMs are shown in Table 4.

#### 4. Discussion

Our findings suggest that total drug load can be a confounding variable in the IAP memory performance. Today, the use of IAP is controversial and restricted to cases in which other techniques like fMRI offer inconclusive results. These results provide additional data about ASMs as a confounding source on IAP results, which could affect memory performance in a spurious manner.

**Table 4.** Associations of neuropsychological assessment scores with IAP memory scores and number of current ASMs and total ASM drug load.

	Immediate verbal recall	Short-term verbal recall	Long-term verbal recall	Immediate visual memory
Total IAP memory score	$r = 0.41, p = .001^*$	$r = 0.38, p = .004^*$	$r = 0.41, p = .002^*$	$r = 0.35, p = .01^*$
Verbal IAP memory score	$r = 0.37, p = .005^*$	$r = 0.26, p = .049^*$	$r = 0.23, p = .09$	$r = 0.19, p = .17$
Visual IAP memory score	$r = 0.28, p = .04^*$	$r = 0.34, p = .01^*$	$r = 0.42, p = .01^*$	$r = 0.35, p = .01^*$
		$r = 0.49, p < .0001^*$		
LH_MEM	$r = 0.47, p < .0001^*$	$.0001^*$	$r = 0.50, p < .0001^*$	$r = 0.17, p = .24$
RH_MEM	$r = 0.15, p = .27$	$r = 0.08, p = .54$	$r = 0.11, p = .43$	$r = 0.34, p = .01^*$
Number of current ASMs	$r = -0.24, p = .08$	$r = -0.12, p = .38$	$r = -0.16, p = .24$	$r = -0.04, p = .76$
Total ASM drug load	$r = -0.24, p = .07$	$r = -0.12, p = .36$	$r = -0.20, p = .15$	$r = -0.22, p = .12$

*Note.* ASMs: anti-seizure medications; LH\_MEM: left hemisphere memory performance; RH\_MEM: right hemisphere memory performance.; \*:  $p < .05$ .

Total ASM drug load is associated with poor total IAP memory score, even controlling for clinical variables. This relationship is especially prominent in patients with left hemisphere focus, who also exhibited a high frequency of seizures.

Total IAP memory scores did not differ between groups based on demographic and clinical variables, and no differences were found depending on the treatment with ASMs with CAI properties, in contrast with other studies (Bookheimer et al., 2005; Kipervasser et al., 2004). However, patients with atypical language dominance had higher RH\_MEM performance than those with typical dominance, and patients with right hemisphere focus had higher LH\_MEM performance than patients with left focus. Total IAP memory score was related to higher seizure frequency and total ASM drug load. Additionally, the total dose of amobarbital was negatively related to the visual IAP memory score.

Even after controlling for clinical variables, total ASM drug load per se was a significant predictor of total IAP memory score. If confirmed in future studies, this may have implications on the diagnosis of memory asymmetry and the prediction of post-surgical memory decline. By stimuli type, the total ASM drug load was a significant predictor of visual IAP memory score, but not for verbal stimuli. IAP visual stimuli are dually encoded, so verbal strategies may be employed in learning drawings, which could explain these discrepancies<sup>18</sup>. Thus, we found that total and visual IAP memory scores were related to verbal and visual memory scores from the neuropsychological assessment, whereas verbal IAP memory score was only associated with verbal memory scores.

The number of current ASMs was not related to IAP memory scores. Considering that the number of ASMs more strongly emphasizes polypharmacy than total drug load (which obviates differences between the nature of drugs) (Lozano-Garcia et al., 2021), our findings suggest that total drug load is more relevant on IAP memory scores.

Regarding the correspondence between IAP and neuropsychological assessment results, LH\_MEM performance was associated with verbal memory and RH\_MEM performance with visual memory, according to the material-specific model (Smith & Milner, 1981; Vingerhoets et al., 2006). However, memory scores from the neuropsychological assessment were not significantly related to the number or drug load of ASMs. Although this remains speculative, the hemispheric compensation processes that may occur during the neuropsychological assessment, but not during the IAP, could soften the negative effects of ASMs on memory. Additionally, inattention is common

during the IAP5, and ASMs have been related to attentional deficits<sup>8</sup>, which may be associated with poorer memory scores.

Our study has limitations. First, due to its cross-sectional design, correlations between variables can be subject to confounding and results should be taken with caution. To account for that, we performed hierarchical regressions. Second, sample size of groups depending on the affected hemisphere was relatively small, and patients with left focus also suffered nearly 4-fold greater seizure frequency than those with right focus, overlapping effects. With this in mind, the negative association between total ASM drug load and performance in RH\_MEM was significant only in the patients with left hemisphere focus. This result suggests that drug load is associated with memory performance in the intact hemisphere in patients with left hemisphere focus and high seizure frequency, in agreement with the advantage of right TLE patients in verbal stimuli (Kovac et al., 2009). Larger sample size could ensure statistical power, examining the effect of different types of ASMs on IAP memory testing. In this regard, the number of variables to be included in the regression analysis is reduced to maintain an acceptable statistical power (VanVoorhis & Morgan, 2007).

Despite this, this study is a novel approach since offers an operative parameter, the total ASM drug load, capable to influence IAP memory performance. Drug load could explain, at least in part, the reverse and the unexpected asymmetries reported in different studies.

## **CAPÍTULO 4**

### **Estudio 2**

# **Clinical utility of Epitrack for differentiating profiles and patterns of post-surgical change in memory and quality of life in patient with drug-resistant epilepsy**

Published in: Lozano-García, A., Hampel, K. G., Gutiérrez, A., Villanueva, V., Cano-López, I., & González-Bono, E. (2022). Clinical utility of Epitrack for differentiating profiles and patterns of post-surgical change in memory and quality of life in patients with drug-resistant epilepsy. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-12.



## 1. Introduction

Epilepsy affects more than 70 million people worldwide (Thijs et al., 2019). Although most patients with epilepsy achieve seizure control with antiepileptic drugs (AEDs), approximately 30%-40% of them have drug-resistant epilepsy (Kalilani et al., 2018). In these patients, surgery produces rates of long-term seizure freedom between 56 and 91% (Englot & Chang, 2014). Despite these advantages, epilepsy surgery may produce cognitive sequelae, memory decline being the most frequent (Cano-López et al., 2017), especially in patients who underwent an amygdalohippocampectomy (AH) (de Souza et al., 2021; Ljunggren et al., 2019). Around 30% of patients (Ljunggren et al., 2019) show reliable global memory decline after epilepsy surgery, approximately 38% in verbal memory and 20% in visual memory, although the type and degree of memory loss are dependent on seizure-related factors such as the side of seizure focus and epilepsy duration, among others (Mathon et al., 2017; Tanriverdi et al., 2010).

Cognitive deficits have been related to impaired quality of life (QOL) in patients with drug-resistant epilepsy (Ehrlich et al., 2019; Giovagnoli et al., 2014; Hendriks et al., 2002; Illman et al., 2015), so notable efforts have been made to develop screening tools sensitive to the cognitive profile in this population. Among them, it is worth mentioning the Epitrack screening tool (Lutz & Helmstaedter, 2005), which has been included in the neuropsychological assessment together with other cognitive domains (Lähde et al., 2021; Liguori et al., 2018; Lozano-García et al., 2021; Meschede et al., 2018; Witt et al., 2015b). Epitrack is a 15-minute test sensitive to cognitive side effects of AEDs on attention and executive functions (Lutz & Helmstaedter, 2005).

Attention and executive functioning are basic cognitive skills needed for higher-order cognitive functions, such as verbal or visual memory (Stuss & Alexander, 2000). Executive dysfunction interferes with cognitive skills necessary for the acquisition and retrieval of information (i.e., elaboration and organization of material at encoding, strategic retrieval of information, and resistance to interference) (Stuss & Alexander, 2000). Previous studies have found that deficits in attention and executive function negatively impact memory and QOL in various clinical populations (Brookes et al., 2014; Busch et al. 2005; Ratiu et al., 2018; Temple et al. 2006; Tremont et al. 2000; Yousefzadeh-Chabok et al., 2021). In patients with epilepsy, an affectation of both executive functions and memory has been well documented (for review, see Stretton &

Thompson, 2012) and some studies have found an association between these domains before surgery (Chakravarty et al., 2019; Johnson-Markve et al., 2011; Zamarian et al., 2011). Specifically, studies using Epitrack have shown that this screening tool predicts the presurgical objective verbal and visual memory functioning and QOL (Helmstaedter et al., 2009; Lozano-García et al., 2021; Lutz & Helmstaedter, 2005; Witt et al., 2014a) and is associated with presurgical subjective memory functioning (Jarčušková et al., 2020). Other studies have examined the change of both Epitrack and memory scores after epilepsy surgery, showing parallel changes of attention, executive functions, and memory when drug load was reduced, as well as differential change depending on age, drug load reduction, or type of surgery (Helmstaedter et al., 2016, 2018). In all cases, the change of these cognitive domains has been separately interpreted.

Recent neuroimaging data support the functional connectivity among different regions of the brain (Bota et al., 2015; Dinkelacker et al., 2015; Garcia-Ramos et al., 2016), which explains the potential association between attention, executive functions, and memory. However, to our knowledge, no studies have coped with these cognitive interactions in patients with epilepsy after a resective surgery, although this treatment could favor the restructuring of neural networks. Therefore, the present study aims to assess whether performance in attention and executive functions evaluated with the Epitrack screening tool before surgery can differentiate memory and QOL profiles and detect different postsurgical change patterns, considering other seizure-related factors, as well as the relationships among these variables.

## **2. Material and methods**

### **2.1. Participants**

This is a longitudinal and prospective study. Patients were recruited from the Refractory Epilepsy Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, Spain), between July 2015 and January 2021.

The inclusion criteria of the study comprised: a) patients with a diagnosis of focal drug-resistant epilepsy (temporal lobe epilepsy [TLE], frontal lobe epilepsy, parietal lobe epilepsy, occipital lobe epilepsy, and insular lobe epilepsy) who underwent resective epilepsy surgery; b) patients with focal aware seizures, focal impaired awareness seizures, and/or focal to bilateral tonic-clonic seizures; c) a chronological age of at least 18 years; d) who have completed Epitrack screening tool and a neuropsychological assessment

performed before surgery and one year after the surgery. Excluded were patients: a) older than 65 years; b) in whom the assessment could not be carried out with a minimum of reliability due to their high level of cognitive impairment; c) with a history of severe psychiatric conditions; d) not fluent Spanish speakers; and e) who received palliative surgery for generalized epilepsy.

## **2.2. Procedure**

The study was conducted following the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee of the Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Informed consent was obtained from all individual participants.

Medical history provided demographic characteristics of the patients (age, sex, educational level, marital status, and social insertion as active employment or education) and clinical data (age at epilepsy onset, epilepsy duration, presurgical seizures per month, seizure type, number of AEDs).

The presurgical assessment included the diagnosis of the epilepsy type and the lateralization of the epileptogenic area. The assessment was made by staff members of the multidisciplinary team based on a comprehensive evaluation that included seizure history and semiology, neurologic examination, long-term video-EEG monitoring, 3-Tesla magnetic resonance imaging (MRI), fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT), psychiatric assessment, and a standard broad neuropsychological assessment. This neuropsychological evaluation included the following cognitive domains: attention, executive function, memory, language, and motor function, following the recommendations of the International League Against Epilepsy (ILAE) (Vogt et al., 2017). From this assessment, Epitrack screening tool and memory and QOL tests were selected for the present study.

Surgery was carried out after the evaluation — the most frequent type of intervention being temporal lobectomy (TL) plus AH (48.1%), followed by lesionectomy guided with intraoperative electrocorticography (42.9%).

All patients repeated the same memory and QOL assessment 12 months after surgery. In addition, postsurgical seizure outcome was assessed by a neurologist using the Engel Epilepsy Surgery Outcome Scale (Engel et al., 1993).

### **2.3. Neuropsychological assessment**

Epitrack (Lutz & Helmstaedter, 2005). This is a 15-min screening tool that comprises six subtests requiring attention, cognitive tracking, and working memory: an interference test; the Trail-Making Test (parts A and B); a test of response inhibition; digit span backward; word fluency; and a maze test. A total age-adjusted Epitrack score was computed, ranging from 9 to 49 points. Cutting scores for different cognitive functioning were: 32-49 for intact performance, and 9-31 for impaired performance (Helmstaedter et al., 2016).

The Spanish Complutense Verbal Learning Test (TAVEC) (Benedet & Alexandre, 1998). This is a Spanish version of the California Verbal Learning Test (Delis et al., 1987) and was used to assess episodic verbal memory. It consists of three shopping lists: a learning list (list A), an interference list (list B), and a recognition list (list C). The following indices were computed: immediate verbal recall, short-term verbal recall, long-term verbal recall (20 min after the last presentation of the learning list), and discriminability.

The Rey-Osterrieth Complex Figure test (ROCFT) (Osterrieth, 1944; Rey, 1941). It was used to assess immediate visual memory. The ROCFT consists of the direct copying of a complex bidimensional figure. After 3 minutes, participants were asked to recall the figure and draw it again without the presence of the model. The immediate visual memory score was computed as the sum of the drawn elements considering the degree of accuracy, deformation, and location. According to this correction system, each of the 18 elements of the figure received a score of 0, 0.5, 1, or 2 points. The maximum possible score was 36 points. Long-term visual memory (30-minute delay trial) was not evaluated.

Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31) (Cramer et al., 1998). It was used to assess QOL and includes 31 items distributed in seven scales: seizure worry; overall QOL; emotional well-being; energy; cognitive self-rating; medication effects; and social functioning. Raw pre-coded numeric values of items were converted to 0-100 scores for each scale, higher scores indicating better QOL in all cases (including seizure worry and medication effects, which were scored on an inverse scale). A QOL composite score was computed by using a weighted average of the different scales. Cronbach's alpha of the Spanish adaptation of this inventory is 0.92 (Torres et al., 1999).

## 2.4. Statistical analyses

The Kolmogorov–Smirnov test was carried out to examine the normality of the data. Preliminarily, differences between Epitrack groups were explored using the chi-square test for categorical demographical and clinical variables (i.e., sex, educational level, marital status, active employment, active education, seizure type, epilepsy type, TLE or no TLE, side of seizure focus, MRI findings, type of surgery, and postsurgical seizure control) and t-tests for independent samples for quantitative variables (i.e., age, age at epilepsy onset, epilepsy duration, presurgical seizures per month, number of AEDs). Moreover, t-tests for independent samples were performed to analyze differences in postsurgical memory and QOL changes depending on categorical demographical and clinical variables. Furthermore, relationships of quantitative demographical and clinical variables with postsurgical memory and QOL changes were calculated using Pearson correlations. When these variables were related to the dependent variables of this study (postsurgical memory and QOL changes), they were controlled in further analyses.

Meaningful postsurgical cognitive and QOL changes were evaluated with the reliable change indices (RCIs) (Jacobson & Truax, 1992), that account for reliable alteration in test performance that cannot be attributed to common sources of measurement error inherent in the test-retest protocols - such as the practice effect or regression to the mean (Davies et al., 2005). Due to the lack of a control group in our study, these indices were derived from the normative data and reliability data of the tests, following the test manuals. The SDs were extracted separately for each memory and QOL score, and one test-retest reliability score was obtained for each test as an estimate for the reliability for the scores of interest in the analyses. In the case of the TAVEC, the test-retest reliability was calculated considering scores in each of the five learning trials (as an indicator of the learning capacity), and the odd-even correlations were computed using the Spearman-Brown formula (Benedet & Alejandre, 1998). The test-retest reliability for TAVEC was 0.94, and the SD for a similar age group to the mean of our sample was 9.17 for the immediate verbal recall, 2.95 for the short-term verbal recall, 2.75 for the long-term verbal recall, 4.31 for the discriminability (Benedet & Alejandre, 1998). In the case of the ROCF, the test-retest reliability was 0.73 for the memory score, and the SD was 5.54 (Osterrieth, 1944; Rey, 1941). For QOL composite score, the test-retest reliability was 0.89, and the SD was 16.31 (Cramer et al., 1998). The reliable change criterion to exceed the 95th centile of the RCI was  $\pm 6.23$  for the immediate verbal recall,  $\pm 2.00$  for the

short-term verbal recall,  $\pm 1.78$  for the long-term verbal recall,  $\pm 2.93$  for the discriminability,  $\pm 7.98$  for immediate visual memory, and  $\pm 14.99$  for QOL composite score.

To test the impact of Epitrack on memory and QOL scores, and its possible interaction with the type of surgery, we carried out repeated-measures ANOVAs with ‘Epitrack group’ (impaired Epitrack performance and intact Epitrack performance) and ‘type of surgery’ (with AH or without AH) as the between-subject factors, the surgery (pre-/post-surgery) as the within-subject factor, and side of seizure focus and epilepsy duration as covariates. Bonferroni–Holm correction (Holm, 1979) for the p values was performed as post hoc analysis for all results.

To examine the contribution of the Epitrack total score (as a continuous variable) to the variance of postsurgical changes in memory and QOL, hierarchical regressions were performed. Postsurgical memory and QOL change scores (computed by subtracting the postsurgical scores from the presurgical scores) were included as dependent variables in the regressions. We sequentially entered two separate blocks of independent variables: block 1 included the type of surgery, side of seizure focus, and duration of epilepsy, and block 2 the Epitrack total score. To avoid the accumulation of type I errors, the level of significance of regressions was adjusted by Bonferroni–Holm correction (Holm, 1979), considering the level of correlation among outcomes (postsurgical changes in different memory indices and QOL) using the D/AP method (Sankoh et al., 1997).

Pearson correlations were performed to analyze the relationships between presurgical and postsurgical memory scores, as well as between postsurgical memory changes (in Epitrack-sensitive variables) and postsurgical QOL changes. Bonferroni–Holm adjustment was applied to correct the p-value for multiple comparisons for all correlations (Holm, 1979).

Statistical analyses were carried out using SPSS 22.0 and two-tailed tests with p set to 0.05 considered as significant.

### **3. Results**

#### **3.1. Preliminary analyses**

The sample was composed of 77 adult patients with drug-resistant epilepsy (mean age = 37.91 years, SD = 11.44, range: 18-63, mean epilepsy duration (years) = 22.60, SD

= 14.82). The average follow-up time was 12 months. No missing data or losses in the follow-up were detected.

Demographic and clinical characteristics of the total sample and groups depending on Epitrack performance are summarized in Table 1. Epitrack groups differed in the number of AEDs ( $t = -2.85$ ,  $p = < 0.001$ ), with patients with impaired Epitrack performance taking more AEDs than those with intact Epitrack performance. No other significant differences between groups were found.

Before examining the possible effects of Epitrack on postsurgical memory and QOL changes, other influences of demographical and clinical factors on memory and QOL changes, dependent variables in the present study, were identified. Postsurgical memory changes differed depending on type of surgery and side of seizure focus. Specifically, patients with left hemisphere focus had a greater postsurgical decline in immediate and long-term verbal recall than those with right hemisphere focus ( $t(75) = 2.00$ ,  $p = 0.05$ ;  $t(75) = 2.30$ ,  $p = 0.02$ , respectively), and patients with AH had a greater decline in immediate visual memory than those without AH ( $t(75) = 1.95$ ,  $p = 0.05$ ).

**Table 1.** Characteristics of the total sample and groups depending on Epitrack scores (M  $\pm$  SD or n (%)).

Characteristics	Total (N = 77)	Impaired performance (N = 34)	Epitrack Intact performance (N = 43)	<i>p</i>
Age (years)	37.91 $\pm$ 11.44	37.91 $\pm$ 11.58	37.91 $\pm$ 11.96	0.99
Sex				
Female	37 (48.1%)	19 (55.9%)	18 (41.9%)	0.22
Male	40 (51.9%)	15 (44.1%)	25 (58.1%)	
Education level				0.40
Primary	6 (7.8%)	5 (14.7%)	1 (2.3%)	
Secondary	22 (28.6%)	10 (29.4%)	12 (27.9%)	
Lower-university	32 (41.6%)	12 (35.3%)	12 (35.3%)	
University	17 (22.1%)	7 (20.5%)	7 (20.5%)	
Marital status				0.40
Single	40 (51.9%)	18 (52.9%)	22 (52.3%)	
Married	33 (42.9%)	13 (38.2%)	20 (46.5%)	
Divorced	4 (5.2%)	3 (8.8%)	1 (2.3%)	
Active employment				0.26
Yes	28 (36.4%)	10 (29.4%)	18 (41.9%)	
No	48 (63.6%)	24 (70.6%)	25 (58.1%)	
Active education				0.46
Yes	19 (24.7%)	7 (20.6%)	12 (27.9%)	
No	58 (75.3%)	27 (79.4%)	31 (72.1%)	
Age at epilepsy onset (years)	15.31 $\pm$ 11.17	14.44 $\pm$ 10.05	15.99 $\pm$ 12.06	0.54
Epilepsy duration (years)	22.60 $\pm$ 14.82	23.47 $\pm$ 11.81	21.91 $\pm$ 16.93	0.63
Presurgical seizures per month	14.92 $\pm$ 27.48	18.54 $\pm$ 30.71	11.92 $\pm$ 24.46	0.30
Seizure type				0.40
FAS	5 (6.5%)	2 (5.9%)	3 (7.0%)	
FIAS	31 (40.3%)	13 (38.2%)	18 (41.9%)	
FAS + FIAS	13 (16.9%)	7 (20.6%)	6 (14.0%)	
FAS + FBTCS	23 (29.9%)	8 (23.5%)	15 (34.9%)	
FAS + FIAS + FBTCS	5 (6.5%)	4 (11.8%)	1 (2.3%)	
Number of AEDs	2.81 $\pm$ 0.88	3.12 $\pm$ 0.76	2.56 $\pm$ 0.89	0.0001
Epilepsy type				
TLE	57 (74.0%)	24 (70.6%)	33 (76.7%)	0.27
FLE	14 (18.2%)	6 (17.6%)	8 (18.6%)	
PLE	4 (5.2%)	3 (8.8%)	1 (2.3%)	
OLE	1 (1.3%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	
ILE	1 (1.3%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	
TLE				0.26
Yes	57 (74.0%)	24 (70.6%)	33 (76.7%)	
No	20 (26.0%)	10 (29.4%)	10 (23.3%)	
Side of seizure focus				0.41
Left	39 (50.6%)	19 (55.9%)	20 (46.5%)	
Right	38 (49.4%)	15 (44.1%)	23 (53.5%)	
MRI findings				0.35
Hippocampal sclerosis	26 (33.8%)	10 (29.4%)	16 (37.2%)	
Focal cortical dysplasia	14 (18.2%)	8 (23.5%)	6 (14.0%)	
Gliosis	1 (1.3%)	1 (2.9%)	0 (0.0%)	

**Table 1 (cont.)**

Characteristics	Total (N = 77)	Impaired performance (N = 34)	Epitrack	Intact performance (N = 43)	Epitrack	<i>p</i>
Tumor	14 (18.2%)	5 (14.7%)		9 (20.9%)		
Heteroropia	3 (3.9%)	3 (8.8%)		0 (0.0%)		
Cavernoma	6 (7.8%)	2 (5.9%)		4 (9.3%)		
Atrophy	1 (1.3%)	0 (0.0%)		1 (2.3%)		
Subcortical lesions	1 (1.3%)	0 (0.0%)		1 (2.3%)		
Encephalomalacia	1 (1.3%)	1 (2.9%)		0 (0.0%)		
Non-specific pathology	8 (10.4%)	4 (11.7%)		4 (9.3%)		
Type of surgery						0.28
With AH	39 (50.6%)	20 (58.8%)		19 (44.2%)		
Without AH	38 (49.4%)	14 (41.2%)		24 (55.8%)		
Post-surgical seizure control						0.85
Engel I	56 (72.4%)	24 (70.5%)		32 (74.4%)		
No Engel I	21 (27.3%)	10 (29.4%)		11 (23.43%)		

*Note.* AEDs: antiepileptic drugs; AH: amygdalohippocampectomy; FAS: Focal aware seizure; FBTCs: Focal to bilateral tonic-clonic seizures; FIAS: Focal impaired awareness seizure; FLE: frontal lobe epilepsy; ILE: insular lobe epilepsy; MRI: magnetic resonance imaging; OLE: occipital lobe epilepsy; PLE: parietal lobe epilepsy; TLE: temporal lobe epilepsy.

Additionally, higher epilepsy duration was associated with greater postsurgical decline in immediate verbal recall, long-term verbal recall, discriminability and immediate visual memory ( $r = -0.25$ ,  $p = 0.029$ ;  $r = -0.27$ ,  $p < 0.001$ ;  $r = -0.26$ ,  $p = 0.02$ ;  $r = -0.24$ ,  $p = 0.035$ , respectively). Only the correlation between epilepsy duration and postsurgical long-term verbal memory changes survived Bonferroni–Holm correction for multiple comparisons. No other demographical or clinical factors (e.g., number of AEDs or seizure frequency) were associated with postsurgical memory and QOL changes. Considering that type of surgery, side of seizure focus, and epilepsy duration were significantly related to postsurgical memory changes, these variables were controlled in further analyses. With this, possible effects of Epitrack on memory were isolated controlling other factors involved in memory.

### 3.2. Profiles of memory functioning and QOL after surgery in groups of patients depending on presurgical Epitrack performance

Considering RCI, frequencies, and percentages of patients who showed reliable changes in memory and QOL for groups depending on Epitrack scores are shown in Table 2.

Significant effects of ‘Eptrack group’ were found on immediate verbal recall, short-term verbal recall, long-term verbal recall, discriminability, and immediate visual memory ( $F(1,71) = 12.81, p = 0.001, \eta^2p = 0.15$ ;  $F(1,71) = 11.39, p = 0.001, \eta^2p = 0.14$ ;  $F(1,71) = 12.66, p = 0.001, \eta^2p = 0.15$ ;  $F(1,71) = 12.58, p = 0.001, \eta^2p = 0.15$ ;  $F(1,71) = 17.40, p < 0.0001, \eta^2p = 0.20$ , respectively). In all cases, patients with impaired Epitrack performance had significantly poorer scores overall than patients with intact Epitrack performance, regardless of the time point (for all,  $p < 0.0001$ ) (Figure 1). Table 3 shows correlations between presurgical and postsurgical memory scores.

**Table 2.** Frequencies and percentages of patients who showed reliable changes in verbal and visual memory and QOL for groups depending on Epitrack scores.

		Impaired Epitrack performance		Intact Epitrack performance	
		N	%	N	%
Immediate verbal recall	Improvements	4	11.8	9	20.9
	No changes	20	58.8	26	60.5
	Decline	10	29.4	8	18.6
Short-term verbal recall	Improvements	3	8.8	6	16.3
	No changes	21	61.8	30	69.8
	Decline	10	29.4	7	14.0
Long-term verbal recall	Improvements	8	23.5	10	23.3
	No changes	12	35.3	22	51.2
	Decline	14	41.2	11	25.6
Discriminability	Improvements	4	11.8	13	30.2
	No changes	14	41.2	21	48.8
	Decline	16	47.1	9	20.9
Immediate visual memory	Improvements	4	11.8	5	11.6
	No changes	26	76.5	35	81.4
	Decline	4	11.8	3	7.0
QOL composite score	Improvements	17	50.0	21	48.8
	No changes	13	38.2	19	44.2
	Decline	4	11.8	3	7.0

**Table 3.** Associations between presurgical and postsurgical memory scores.

	Postsurgical immediate verbal recall	Postsurgical short-term verbal recall	Postsurgical long-term verbal recall	Postsurgical discriminability	Postsurgical immediate visual memory
Presurgical immediate verbal recall	$r = 0.86, p < 0.0001^*$	$r = 0.81, p < 0.0001^*$	$r = 0.81, p < 0.0001^*$	$r = 0.72, p < 0.0001^*$	$r = 0.37, p < 0.001^*$
Presurgical short-term verbal recall	$r = 0.81, p < 0.0001^*$	$r = 0.81, p < 0.0001^*$	$r = 0.81, p < 0.0001^*$	$r = 0.69, p < 0.0001^*$	$r = 0.38, p < 0.001^*$
Presurgical long-term verbal recall	$r = 0.77, p < 0.0001^*$	$r = 0.77, p < 0.0001^*$	$r = 0.79, p < 0.0001^*$	$r = 0.71, p < 0.0001^*$	$r = 0.35, p = 0.002$
Presurgical discriminability	$r = 0.71, p < 0.0001^*$	$r = 0.71, p < 0.0001^*$	$r = 0.72, p < 0.0001^*$	$r = 0.63, p < 0.0001^*$	$r = 0.30, p = 0.008$
Presurgical immediate visual memory	$r = 0.29, p = 0.011$	$r = 0.37, p < 0.001^*$	$r = 0.34, p = 0.003$	$r = 0.37, p = 0.001^*$	$r = 0.67, p < 0.0001^*$

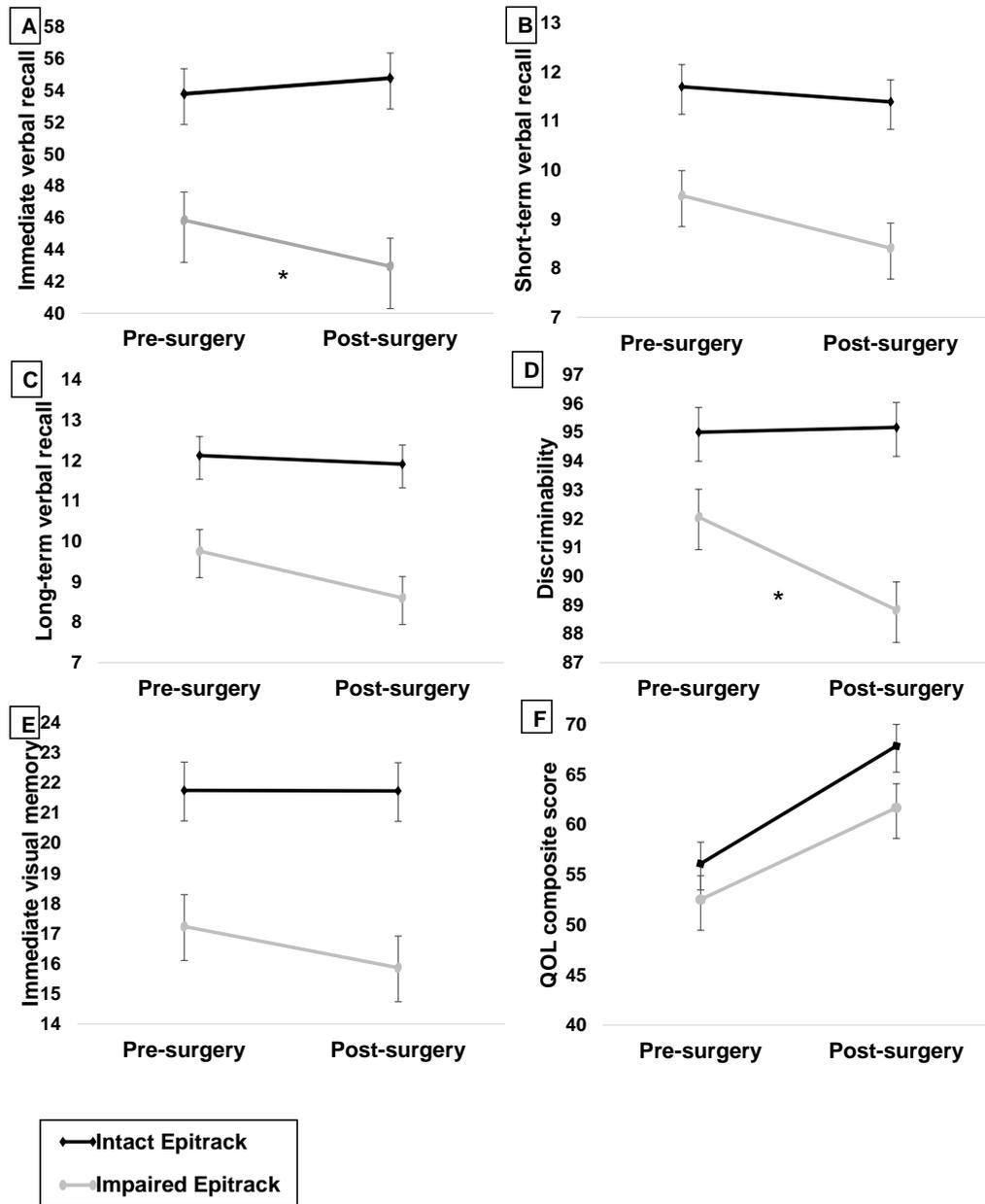
\*Significant regressions after Bonferroni–Holm adjustment for multiple tests.

Significant effects of ‘surgery\*Epitrack group’ were found on immediate verbal recall and discriminability ( $F(1,71)= 3.75$ ,  $p = 0.05$ ,  $\eta^2p = 0.05$ ;  $F(1,71)= 7.22$ ,  $p = 0.009$ ,  $\eta^2p = 0.09$ , respectively). Post hoc analyses showed that patients with impaired Epitrack performance had a postsurgical decline in immediate verbal recall and discriminability ( $p = 0.04$  and  $p = 0.001$ , respectively), whereas those with intact Epitrack performance had no postsurgical changes ( $p = 0.61$  and  $p = 0.84$ , respectively) (Figure 1).

Significant effects of ‘type of surgery’ were found on immediate verbal recall, short-term verbal recall, long-term verbal recall, discriminability, and immediate visual memory ( $F(1,71) = 13.88$ ,  $p < 0.0001$ ,  $\eta^2p = 0.16$ ;  $F(1,71) = 23.08$ ,  $p < 0.0001$ ,  $\eta^2p = 0.25$ ;  $F(1,71) = 17.35$ ,  $p < 0.0001$ ,  $\eta^2p = 0.20$ ;  $F(1,71) = 11.11$ ,  $p = 0.001$ ,  $\eta^2p = 0.14$ ;  $F(1,71) = 5.77$ ,  $p = 0.019$ ,  $\eta^2p = 0.08$ , respectively). In all cases, patients with AH had significantly poorer scores than patients without AH in general, regardless of the time point (for all,  $p < 0.019$ ). However, no significant effects of ‘surgery\*type of surgery’ or ‘surgery\*Epitrack group\*type of surgery’ were found (for all,  $p > 0.47$ ), so patients with AH and without AH did not differ in their change in memory functioning after surgery.

No significant effects of ‘Epitrack group’ or ‘type of surgery’ were found on QOL. However, we found a significant effect of ‘surgery’ on QOL ( $F(1,71) = 13.04$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta^2p = 0.16$ ), with both groups showing a significant postsurgical improvement in QOL (Table 2, Figure 1).

**Figure 1.** Memory and QOL scores before and after surgery depending on Epitrack groups. A) Immediate verbal recall; B) Short-term verbal recall; C) Long-term verbal recall; D) Discriminability; E) Immediate visual memory; and F) QOL composite score. *Note:* error bars represent 95% confidence intervals; \*:  $p < 05$  ('surgery\*Epitrack group' interaction).



### **3.3. Epitrack total score as a predictor of postsurgical memory and QOL changes, and relationships between postsurgical changes in memory and QOL**

The results of the hierarchical regressions with Epitrack total score as a predictor and postsurgical memory and QOL changes as dependent variables, controlling for the type of surgery, side of seizure focus, and epilepsy duration, are shown in Table 4. Without the inclusion of Epitrack, seizure-related factors contributed to 7% and 6% of the variance of postsurgical changes in immediate verbal recall and discriminability, respectively, with epilepsy duration as a significant predictor of postsurgical discriminability decline (after Bonferroni-Holm adjustment for multiple tests). With the inclusion of Epitrack as a predictor of the model, the percentage of explained variance increased to 13% for immediate verbal recall changes, and 11% for discriminability changes. After Bonferroni-Holm adjustment for multiple tests, Epitrack was a significant predictor of postsurgical improvements in immediate verbal recall and discriminability.

Epitrack was not a significant predictor for postsurgical QOL changes ( $p > 0.70$ ).

Postsurgical immediate verbal recall improvements were significantly related to postsurgical QOL improvements ( $r = 0.47$ ,  $p < 0.0001$ ), and this correlation survived Bonferroni-Holm correction for multiple comparisons. However, postsurgical discriminability changes were not significantly associated with postsurgical QOL changes ( $r = 0.19$ ,  $p = 0.09$ ).

**Table 4.** Hierarchical regressions analyses investigating the association of presurgical Epitrack total score with postsurgical memory and QOL changes, controlling for the type of surgery, side of seizure focus and duration of epilepsy.

Postsurgical immediate verbal recall changes								
Model 1	$\beta$	$p$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	$F$	$p$
<u>Block 1</u>								
Type of surgery	-0.13	0.25	-6.08	1.61				
Side of seizure focus	-0.19	0.07	-7.13	0.39				
Epilepsy duration	-0.19	0.11	-0.24	0.02	0.11	0.07	3.14	0.03
Model 2	$\beta$	$p$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	$F$	$p$
<u>Block 1</u>								
Type of surgery	-0.16	0.16	-6.40	1.10				
Side of seizure focus	-0.18	0.09	-6.76	0.56				
Epilepsy duration	-0.13	0.26	-0.21	0.05				
<u>Block 2</u>								
Epitrack total score	0.26	0.02*	0.06	0.75	0.06	0.13	3.83	0.007
Postsurgical short-term verbal recall changes								
Model 1	$\beta$	$p$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	$F$	$p$
<u>Block 1</u>								
Type of surgery	-0.11	0.32	-1.88	0.62				
Side of seizure focus	-0.08	0.52	-1.62	0.83				
Epilepsy duration	-0.10	0.37	-0.06	0.02	0.04	0.01	1.02	0.38
Model 2	$\beta$	$p$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	$F$	$p$
<u>Block 1</u>								
Type of surgery	-0.13	0.27	-1.95	0.55				
Side of seizure focus	-0.06	0.57	-1.57	0.88				
Epilepsy duration	-0.08	0.53	-0.05	0.03				
<u>Block 2</u>								
Epitrack total score	0.15	0.22	-0.04	0.19	0.02	0.01	1.15	0.34
Postsurgical long-term verbal recall changes								
Model 1	$\beta$	$p$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	$F$	$p$
<u>Block 1</u>								
Type of surgery	-0.12	0.28	-2.01	0.59				
Side of seizure focus	-0.23	0.04	-2.59	-0.04				
Epilepsy duration	-0.21	0.07	-0.08	0.00	0.14	0.10	3.84	0.01
Model 2	$\beta$	$p$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	$F$	$p$
<u>Block 1</u>								
Type of surgery	-0.13	0.22	-2.10	0.49				
Side of seizure focus	-0.21	0.05	-2.52	0.01				
Epilepsy duration	-0.17	0.14	-0.08	0.01				
<u>Block 2</u>								
Epitrack total score	0.17	0.13	-0.03	0.21	0.03	0.12	3.49	0.01
Postsurgical discriminability changes								
Model 1	$\beta$	$p$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	$F$	$p$
<u>Block 1</u>								
Type of surgery	0.15	0.19	-0.96	4.72				
Side of seizure focus	-0.04	0.73	-3.26	2.31				
Epilepsy duration	-0.30	0.01*	-0.22	-0.03	0.09	0.06	2.47	0.07

**Table 4 (cont.)**

Model 2	$\beta$	$p$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	$F$	$p$
Side of seizure focus	-0.02	0.84	-3.00	2.43				
Epilepsy duration	-0.24	0.04	-0.19	-0.00				
<u>Block 2</u>								
Epitrack total score	0.26	0.02*	0.04	0.56	0.06	0.11	3.30	0.01
Postsurgical immediate visual memory changes								
Model 1	$\beta$	$p$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	$F$	$p$
<u>Block 1</u>								
Type of surgery	-0.17	0.16	-4.76	0.78				
Side of seizure focus	0.03	0.79	-2.35	3.08				
Epilepsy duration	-0.20	0.09	-0.18	0.01	0.09	0.05	2.26	0.09
Model 2	$\beta$	$p$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	$F$	$p$
<u>Block 1</u>								
Type of surgery	-0.18	0.12	-4.95	0.56				
Side of seizure focus	0.04	0.71	-2.19	3.19				
Epilepsy duration	-0.16	0.17	-0.16	0.03				
<u>Block 2</u>								
Epitrack total score	0.18	0.11	-0.04	0.46	0.03	0.07	2.38	0.06
Postsurgical QOL changes								
Model 1	$\beta$	$p$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	$F$	$p$
<u>Block 1</u>								
Type of surgery	-0.07	0.54	-10.56	5.59				
Side of seizure focus	-0.15	0.20	-12.88	2.75				
Epilepsy duration	-0.07	0.59	-0.34	0.20	0.04	0.01	0.94	0.43
Model 2	$\beta$	$p$	Lower limit†	Upper limit†	$\Delta R^2$	Adj.R <sup>2</sup>	$F$	$p$
<u>Block 1</u>								
Type of surgery	-0.07	0.54	-10.56	5.59				
Side of seizure focus	-0.15	0.21	-12.92	2.85				
Epilepsy duration	-0.06	0.62	-0.35	0.21				
<u>Block 2</u>								
Epitrack total score	0.02	0.90	-0.70	0.80	0.00	-0.02	0.70	0.60

*Note.* †95% C.I. = confidence intervals; \*Significant regressions after Bonferroni–Holm adjustment for multiple tests.

#### 4. Discussion

The results of the current study revealed that Epitrack screening tool can differentiate memory profiles in patients with drug-resistant epilepsy who underwent surgery. Specifically, patients with impaired Epitrack performance have poorer verbal and visual memory than those with intact Epitrack performance, regardless of the time point. Epitrack groups also differ in postsurgical verbal memory changes, with patients with impaired Epitrack performance having a significant postsurgical decline. Epitrack groups do not differ in QOL profiles or changes, but postsurgical verbal memory changes are related to postsurgical QOL changes.

Patients with impaired Epitrack performance were taking more AEDs than those with intact Epitrack performance, according to previous studies (Helmstaedter et al., 2019; Samarasekera et al., 2015). This could reflect the adverse cognitive effects of AEDs, but could also reflect how patients taking more medications have more severe epilepsy, hence the greater cognitive impairment.

Epitrack was also sensitive to memory profile, with patients with impaired Epitrack performance having poorer immediate, short- and long-term verbal recall, verbal discriminability, and immediate visual memory than those with intact Epitrack performance. Our results are in line with those of Lutz and Helmstaedter (2005), and Jarčušková et al. (2020), who found a significant association between Epitrack total score and objective and subjective memory measures before surgery, without exploring this relationship after surgery, and point out the need to examine interactions among cognitive domains. Data from task-fMRI support the idea that functional connectivity among different regions of the brain as a network could be an underlying mechanism in which cognitive variables are interrelated (Bota et al., 2015; Dinkelacker et al., 2015). Moreover, fMRI and diffusion tensor imaging studies have shown that both decreased functional connectivity and structural alterations of white matter fibers between temporal and extra-temporal structures (i.e., frontotemporal connections) are linked to memory impairments in patients with epilepsy (García-Pallero et al., 2020; McDonald et al., 2008; Voets et al., 2009). This could explain, at least in part, the association found between executive function evaluated with Epitrack and memory function.

Regarding postsurgical memory changes, patients with AH, left hemisphere focus and higher epilepsy duration had a greater postsurgical decline, in line with previous studies (Ljunggren et al., 2019; Mathon et al., 2017; Tanriverdi et al., 2010), showing the relevance of considering seizure-related variables to predict memory changes. After controlling for these variables, our results showed that patients with impaired Epitrack performance had a significant postsurgical decline in immediate verbal recall and discriminability, against those with intact Epitrack performance, who had no significant postsurgical changes in these variables. Although patients who underwent an AH had poorer memory scores than those without AH, according to previous studies (de Souza et al., 2021; Ljunggren et al., 2019), no interactions were found between Epitrack and type of surgery on memory changes. When we considered Epitrack total score as a continuous variable, we found that it was a reliable predictor of postsurgical immediate verbal recall

improvements, and both lower epilepsy duration and higher Epitrack total score were reliable predictors of postsurgical discriminability improvement. It should be noted that the percentage of explained variance of the model (considering type of surgery, side of seizure focus, epilepsy duration, and Epitrack total score) was low (13% for immediate verbal recall and 11% for discriminability), suggesting the need to consider other factors in the prediction of the idea that functional connectivity among different regions of the brain as a network could be an underlying mechanism in which cognitive variables are interrelated (Bota et al., 2015; Dinkelacker et al., 2015). Moreover, fMRI and diffusion tensor imaging studies have shown that both decreased functional connectivity and structural alterations of white matter fibers between temporal and extra-temporal structures (i.e., frontotemporal connections) are linked to memory impairments in patients with epilepsy (García-Pallero et al., 2020; McDonald et al., 2008; Voets et al., 2009). This could explain, at least in part, the association found between executive function evaluated with Epitrack and memory function.

Regarding postsurgical memory changes, patients with AH, left hemisphere focus and higher epilepsy duration had a greater postsurgical decline, in line with previous studies (Ljunggren et al., 2019; Mathon et al., 2017; Tanriverdi et al., 2010), showing the relevance of considering seizure-related variables to predict memory changes. After controlling for these variables, our results showed that patients with impaired Epitrack performance had a significant postsurgical decline in immediate verbal recall and discriminability, against those with intact Epitrack performance, who had no significant postsurgical changes in these variables. Although patients who underwent an AH had poorer memory scores than those without AH, according to previous studies (de Souza et al., 2021; Ljunggren et al., 2019), no interactions were found between Epitrack and type of surgery on memory changes. When we considered Epitrack total score as a continuous variable, we found that it was a reliable predictor of postsurgical immediate verbal recall improvements, and both lower epilepsy duration and higher Epitrack total score were reliable predictors of postsurgical discriminability improvements.

It should be noted that the percentage of explained variance of the model (considering type of surgery, side of seizure focus, epilepsy duration, and Epitrack total score) was low (13% for immediate verbal recall and 11% for discriminability), suggesting the need to consider other factors in the prediction of memory changes after surgery. Despite this, our study emphasizes that Epitrack screening tool is sensitive to postsurgical changes in

verbal encoding and retention processes. Although it remains speculative, Epitrack performance may be considered as a cognitive reserve capacity indicator, since baseline cognitive reserve may serve as a resource for compensation of postsurgical memory decline in patients who underwent epilepsy surgery (Helmstaedter et al., 2003). Previous studies have found that memory decline depends on baseline structural and functional connectivity (Doucet et al., 2015; García-Pallero et al., 2020) and the activation of that extratemporal areas during memory encoding is relevant to predict adequate postsurgical memory changes (Sidhu et al., 2015), justifying the relationship found between executive functions and memory changes.

Although Epitrack predicted different verbal memory change patterns after surgery, we found no differences in postsurgical visual memory change profiles depending on Epitrack performance. This could be due to the type of task used to assess visual memory. Although the ROCFT is the most popular nonverbal memory test across European centers (Vogt et al., 2017), previous studies have questioned the use of figural reproduction tests (Barr et al., 1997; Helmstaedter et al., 1995; Vaz, 2004), suggesting that they may be confounded by impairments in motor functions, higher-level constructional impairments, or the verbalization of the test stimuli (Lee et al., 1989). Future studies should contrast this finding using different visual memory tests.

We found meaningful improvements in QOL after surgery (in 49% of patients), in line with previous studies (Fiest et al., 2014; Ives-Deliperi & Butler, 2017; Seiam et al., 2011). However, our results showed no differences in postsurgical QOL changes depending on presurgical Epitrack performance. These results complement those found by Lozano-García et al. (2021), which showed significant associations between Epitrack and QOL assessed at the same moment (before surgery). A plausible explanation for our findings is that many other variables have been demonstrated to affect postsurgical QOL changes in patients who have undergone epilepsy surgery (e.g., psychological function) (Seiam et al., 2011). Future studies should consider these variables in the prediction of postsurgical QOL change. It should be noted that, although postsurgical QOL changes did not differ depending on Epitrack performance, we found that postsurgical immediate verbal recall improvements were significantly related to postsurgical QOL improvements. This may suggest that better Epitrack performance may be related to postsurgical QOL improvements via postsurgical verbal memory improvements.

Some limitations should be considered. First, although all patients presented drug-resistant epilepsy, the group is heterogeneous in terms of seizure-related factors. Considering this, the influence of clinical variables related to postsurgical memory changes has been controlled, but future research should replicate these results with subgroups of patients. Second, Epitrack groups differed in the number of AEDs. Although the number of AEDs was not associated with postsurgical memory changes, causal relationships between these variables should not be established and the results should be interpreted with caution. Third, we only use the ROCF to evaluate visual memory because the task of this test minimizes verbal labeling, although the use of other visual memory tests is needed to establish if these preliminary results can be extrapolated. Additionally, although some studies have found no differences in memory scores with the 3-minute or 30-minute delay administration of the ROCF (Meyers & Meyers, 1995), 30-minute delayed recall may be a purer measure of visual memory, so future studies should consider this measure. Fourth, larger sample sizes could provide more information, ensuring statistical total power. Fifth, neuropsychological evaluation has only been done once after the surgery, and longitudinal studies that consider long-term progress are needed. Finally, the percentage of explained variance of Epitrack total score for postsurgical verbal memory changes was small (11 to 13% depending on the variable considered), limiting the potential clinical validity of the results.

Despite these limitations, as far as we know, this is the first study to explore whether Epitrack screening tool is sensitive to different postsurgical memory change patterns. Our findings underline the utility of Epitrack screening tool to detect different patterns of verbal and visual memory dysfunction, as well as to predict postsurgical verbal memory decline. Considering that verbal memory decline is the main complaint of patients undergoing epilepsy surgery (Thompson et al., 2016), our results may have implications for clinical decision-making with this population. Thus, the inclusion of Epitrack in the presurgical neuropsychological assessment of patients with epilepsy could contribute to the prediction of their risk of postsurgical memory decline, improving the quality of the evaluation. Despite this, Epitrack must not replace thorough testing of episodic long-term memory, especially in patients where resections of memory-relevant structures are intended.

## **CAPÍTULO 5**

### **Estudio 3**

# **Impact of polytherapy on memory functioning in patients with drug-resistant epilepsy: the role of attention and executive functions**

Under review in *The Clinical Neuropsychologist*: Lozano-García, A., Hampel, K. G., Catalán-Aguilar, J., Tormos-Pons, P., Villanueva, V., Cano-López, I., & González-Bono, E. Impact of polytherapy on memory functioning in patients with drug-resistant epilepsy: the role of attention and executive functions.



## 1. Introduction

Epilepsy is one of the most common chronic neurological diseases and affects more than 70 million people worldwide (Thijs et al., 2019). Patients with epilepsy require long-term treatment with anti-seizure medications (ASMs), usually receiving polytherapy (Laxer et al., 2014). In these patients, cognitive impairments are frequent (Elger et al., 2004) and may affect their quality of life (Cano-López et al., 2018; Giovagnoli et al., 2014; Lozano-Garcia et al., 2021).

Despite its efficiency in seizure remission, ASMs treatment may impact cognitive functions (Motamedi and Meador, 2003). The risk of suffering cognitive side effects with ASMs treatment has been found to increase with a higher drug load and with each additional drug in polytherapy (Mula and Trimble, 2009; Witt and Helmstaedter, 2017; Witt et al., 2015b), since negative cognitive effects may be enhanced by ASMs interactions (Witt et al., 2015b). Attention, vigilance, psychomotor speed, and executive functions have been the most frequently cognitive domains affected by ASMs polytherapy in previous studies (Aldenkamp, 2001; Loring et al., 2007; Quon et al., 2020; Witt and Helmstaedter, 2013). Furthermore, memory is one of the most common cognitive domains affected in patients with epilepsy (Cano-López et al., 2017; Helmstaedter and Kurthen, 2001), and one of their most frequent complaints (Helmstaedter and Witt, 2013; Hoppe et al., 2007; Lee et al., 2002; Thompson et al., 2016), so side effects of polytherapy on memory have also been studied. A higher number of ASMs has been associated with poorer memory (Alessio et al., 2004; DeGeorge et al., 2021; Durwen and Elger, 1993; Giovagnoli et al., 1997; Höller et al., 2020; Kunić et al., 2022; Thompson and Trimble, 1983; Wang et al., 2020). It has been suggested that side effects of polytherapy in memory may be influenced by primary impairment of attention and executive functions (Bolocan et al., 2021; Jokeit et al., 2005; Witt and Helmstaedter, 2017), but, to our knowledge, no consistent evidence exists about this assertion.

Efforts to assess how ASMs may affect cognitive functioning in patients with epilepsy have led to the development of EpiTrack, a brief screening test sensitive to the adverse effects of ASMs on attention and executive functions (Lutz and Helmstaedter, 2005). Some studies have shown that a higher number of ASMs is associated with poorer EpiTrack performance (Helmstaedter et al., 2019; Helmstaedter and Witt, 2013; Lutz and Helmstaedter, 2005; Samarasekera et al., 2015; Witt et al., 2015b). Additionally,

EpiTrack scores have been associated with objective and subjective memory functioning (Jarčušková et al., 2020; Lutz and Helmstaedter, 2005). These results agree with our previous findings, in which patients with impaired EpiTrack performance had poorer memory functioning than patients with intact EpiTrack performance (Lozano-García et al., 2022). Interestingly, patients with impaired EpiTrack performance showed a memory decline after epilepsy surgery, which contrasts with the lack of postsurgical changes in patients with intact EpiTrack performance (Lozano-García et al., 2022). However, as far as we know, no studies have examined the interaction between attentional and executive performance and the number of ASMs, and its impact on memory functioning along with the postsurgical memory changes.

Therefore, this study aims to examine the effect of polytherapy, measured by the number of administered ASMs, on memory functioning, and whether the interaction between the number of ASMs and attentional and executive functioning (measured by EpiTrack) significantly impacts presurgical memory functioning in patients with drug-resistant epilepsy. Furthermore, the interaction between the number of ASMs and attentional and executive functioning on postsurgical memory changes will be assessed.

## **2. Material and methods**

### **2.1. Participants**

Patients were recruited from the Refractory Epilepsy Unit, Hospital Universitario y Politecnico La Fe (Valencia, Spain), between 2015 and 2022. Two studies were carried out. Study 1 consisted of a presurgical assessment of 125 adult patients, having a cross-sectional design. Of them, 72 patients performed a second evaluation (after surgery) giving place to a longitudinal study (study 2).

The inclusion criteria comprised patients: (a) with a diagnosis of focal drug-resistant epilepsy who were candidates for epilepsy surgery (study 1) and underwent resective epilepsy surgery (study 2); (b) with focal aware seizures, focal impaired awareness seizures, and/or focal to bilateral tonic-clonic seizures; (c) with a chronological age of at least 18 years; and (d) who were on polytherapy treatment with ASMs. Excluded were patients who: (a) were older than 65 years; (b) had not completed primary education; (c) in whom the assessment could not be carried out with a minimum of reliability due to their high level of cognitive impairment; (d) with a history of severe psychiatric conditions; and (e) were not fluent Spanish speakers.

## 2.2. Procedure

Both studies were carried out according to the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Signed informed consent was obtained from all participants.

Demographic characteristics (i.e., age, sex, and educational level) and clinical data (age at epilepsy onset, epilepsy duration in years, presurgical seizures per month, seizure type, number of ASMs; epilepsy type; side of seizure focus; magnetic resonance imaging (MRI) findings, hippocampal sclerosis (HS) (yes/no) and type of ASMs) were registered. ASM types were classified into one of the following categories based on their mechanisms of action: a) selective non-competitive antagonist of AMPA receptors (i.e., perampanel); b) sodium channel blocker (i.e., carbamazepine, lacosamide, lamotrigine, oxcarbazepine, phenytoin, and eslicarbazepine acetate); c) synaptic vesicle protein 2A binding (i.e., levetiracetam and brivaracetam); d) gamma-aminobutyric acid analog (i.e., clonazepam, phenobarbital, gabapentin, tiagabine, pregabalin, and clobazam); and e) multiple mechanisms (i.e., valproic acid and zonisamide) (Laliberté et al., 2021; Margolis et al., 2014; Neal et al., 2018). For study 2, the type of surgery and the postsurgical seizure control with the Engel Epilepsy Surgery Outcome Scale (Engel et al., 1993) were registered.

The presurgical assessment included the diagnosis of the epilepsy type and the side of the epileptogenic area. The assessment was made by staff members of the multidisciplinary team based on a comprehensive evaluation that included seizure history and semiology, neurologic examination, long-term video-EEG monitoring, 3-Tesla, MRI, fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT), psychiatric assessment, and a standard broad neuropsychological assessment. This neuropsychological evaluation included the following cognitive domains: attention, executive function, memory, language, and motor function, following the recommendations of the International League Against Epilepsy (ILAE) (Vogt et al., 2017). From this assessment, the EpiTrack screening tool and memory tests were selected.

Surgery was carried out after the evaluation—the most frequent type of intervention being temporal lobectomy (TL) plus amygdalohippocampectomy (AH) (51.4%), followed by lesionectomy guided with intraoperative electrocorticography (43.1%).

In both studies, the neuropsychological evaluation was performed before the surgery. In Study 2, the neuropsychological assessment was also carried out 12 months after surgery.

### **2.3. Neuropsychological assessment**

EpiTrack (Lutz and Helmstaedter, 2005). This is a 15-minute screening tool that includes six subtests requiring attention, cognitive tracking, and working memory: an interference test; a test of response inhibition; digit span backward; word fluency; and a maze test. A total age-adjusted EpiTrack score was computed (9 to 49 points). Cutting scores for different cognitive functioning were: 9–31 for impaired performance, and 32–49 for intact performance (Helmstaedter et al., 2016).

The Spanish version (Pereña et al., 2004) of the Wechsler Memory Scale-Third Edition (WMS-III) (Wechsler, 1997) was used to evaluate immediate and delayed recall, as well as recognition of verbal and visual information. We used the following scales of the WMS-III: Logical Memory I and II (immediate and delayed recall for a short story); Verbal Paired Associates I and II (immediate and delayed recall for eight-word pairs); Faces I and II (immediate and delayed recognition of faces); and Family Scenes I and II (immediate and delayed recall for family scenes). These scales provide two general memory indices (immediate memory and delayed memory) and material-specific memory indices (immediate auditory memory, delayed auditory memory, immediate visual memory, and delayed visual memory) expressed in age-adjusted scalar scores.

The Spanish Complutense Verbal Learning Test (TAVEC) (Benedet and Alejandre, 1998) was used to assess episodic verbal memory. This is a Spanish version of the California Verbal Learning Test (Delis et al., 1987) and consists of three shopping lists: a learning list (list A), an interference list (list B), of 16 words each, and a recognition list (list C). The test begins with five trials of list A, and words correctly recalled in these trials were computed as an index of immediate verbal recall. Subsequently, in only one trial, patients were told to recall words from list B. Immediately thereafter, the short-term verbal recall of list A was assessed, followed by the short-term verbal recall with semantic cues. After 20 minutes, the long-term verbal recall test was evaluated, followed by the long-term verbal recall with semantic cues. Finally, the long-term recognition test was administered (discriminability index). All indices were expressed in direct scores.

## 2.4. Statistical analyses

The Kolmogorov–Smirnov test was carried out to examine data normality. Patients were distributed into groups based on EpiTrack performance and the number of ASMs. Regarding EpiTrack performance, patients with age-adjusted EpiTrack scores between 9–31 were classified in the group “impaired EpiTrack performance”, whereas those who scored between 32–49 were classified in the group “intact EpiTrack performance” (Helmstaedter et al., 2016). Regarding the number of ASMs, patients were also divided into three groups depending on the number of administered ASMs (i.e., two, three, or four). Differences in categorical demographic and clinical variables between groups depending on EpiTrack performance and the number of ASMs were explored using the chi-square test. Univariate ANOVAs were carried out to explore differences in quantitative demographic and clinical variables depending on EpiTrack groups and number of ASMs, and post-hoc analyses with Bonferroni adjustment were performed. When significant differences were found in these variables, they were included as covariates in further analyses.

In study 1, to test the impact of EpiTrack performance and number of ASMs on presurgical memory scores, and its possible interaction, univariate ANCOVAs were carried out, with “EpiTrack groups” (impaired or intact EpiTrack performance), “number of ASMs” and “EpiTrack groups x number of ASMs” as between-subject factors, “memory scores” as within-subject factor, and presurgical seizures per month, and type of ASMs (i.e., selective non-competitive antagonist of AMPA receptors and gamma-aminobutyric acid analog; dummy variables coded as 1 = yes, 0 = no) as covariates. Bonferroni tests were performed as post-hoc analyses.

In study 2, to describe postsurgical meaningful memory changes, the reliable change index (RCI) was computed (Jacobson and Truax, 1992), that account for reliable alteration in test performance that cannot be attributed to common sources of measurement error inherent in the test-retest protocols - such as the practice effect or regression to the mean (Davies et al., 2005). This index was derived from the SD and reliability data of the tests, following the test manuals. The SDs were extracted separately for each memory score, and one test-retest reliability score was obtained for each memory test. Regarding WMS-III, the test-retest reliability was 0.87, and the SD for a similar age group to the mean of our sample was 8.97 for immediate memory, 11.37 for delayed

memory, 5.35 for immediate auditory memory, 4.93 for immediate visual memory, 5.26 for delayed auditory memory, and 4.93 for delayed visual memory (Pereña et al., 2004). In the case of TAVEC, the test-retest reliability was 0.94, and the SD was 9.17 for immediate verbal recall, 2.95 for short-term verbal recall, 2.75 for long-term verbal recall, 2.48 for short-term verbal recall with semantic cues, 2.50 for long-term verbal recall with semantic cues, and 4.31 for the discriminability (Benedet and Alejandre, 1998). Then, to test the impact of EpiTrack performance and number of ASMs on postsurgical memory changes, and its possible interaction, repeated-measures ANCOVAs were carried out with “EpiTrack groups”, “number of ASMs” and “EpiTrack groups x number of ASMs” as the between-subject factors, “surgery” (pre-/post-surgery) as the within-subject factor, and presurgical seizures per month, postsurgical seizure control (Engel 1 or no Engel 1) and the type of ASMs (selective non-competitive antagonist of AMPA receptors and gamma-aminobutyric acid analog; dummy variables coded as 1 = yes, 0 = no) as covariates. Bonferroni tests were performed as post-hoc analyses.

All analyses were carried out with the SPSS 22.0 software and a  $p < 0.05$  was considered significant.

### **3. Results**

#### **3.1. Study 1**

##### **3.1.1. Preliminary analyses**

The sample was composed of 125 adults with drug-resistant epilepsy (mean age = 39.08 years, SD = 11.37). Patients' characteristics are summarized in Table 1.

Groups depending on EpiTrack performance differed in the number of ASMs ( $F_{(1,124)} = 9.83$ ,  $p = 0.002$ ,  $\eta^2_p = 0.07$ ), with patients with impaired EpiTrack performance taking more ASMs than those with intact EpiTrack performance ( $p = 0.002$ ).

Groups of patients distributed according to the number of ASMs differed in the number of presurgical seizures per month ( $F_{(2,124)} = 4.37$ ,  $p = 0.015$ ,  $\eta^2_p = 0.07$ ). Patients taking four ASMs suffered more seizures per month than patients taking two or three ASMs ( $p = 0.02$ ). Furthermore, patients taking four or three ASMs took more frequently selective non-competitive antagonist of AMPA receptors ASMs ( $X^2 = 10.66$ ,  $p = 0.005$ ) and gamma-aminobutyric acid analog ASMs ( $X^2 = 19.7$ ,  $p = 0.0001$ ).

No other significant differences were found in demographic and clinical variables.

### 3.1.2. Impact of EpiTrack performance and number of ASMs on memory functioning before surgery

A significant effect of “EpiTrack group x number of ASMs” was found on immediate memory, delayed memory, immediate auditory memory, and delayed auditory memory (WMS-III), as well as short-term verbal recall, long-term verbal recall, long-term verbal recall with semantic cues and discriminability (TAVEC) ( $F_{(2,124)} = 5.71, p = 0.004, \eta^2_p = 0.09$ ;  $F_{(2,124)} = 4.48, p = 0.01, \eta^2_p = 0.08$ ;  $F_{(2,124)} = 7.92, p = 0.001, \eta^2_p = 0.12$ ;  $F_{(2,124)} = 5.04, p = 0.008, \eta^2_p = 0.08$ ;  $F_{(2,124)} = 4.06, p = 0.02, \eta^2_p = 0.07$ ;  $F_{(2,124)} = 3.07, p = 0.05, \eta^2_p = 0.06$ ;  $F_{(2,124)} = 3.78, p = 0.03, \eta^2_p = 0.06$ ,  $F_{(2,124)} = 3.18, p = 0.04, \eta^2_p = 0.05$ , respectively) (Fig. 1). Post-hoc analyses showed that patients with impaired EpiTrack performance taking three ASMs had poorer memory scores than patients with intact EpiTrack performance taking three ASMs (for all,  $p < 0.005$ ). Likewise, patients with impaired EpiTrack performance taking four ASMs had poorer memory scores than patients with intact EpiTrack performance taking four ASMs (for all,  $p < 0.003$ ). Differences in memory depending on EpiTrack groups were not significant for patients taking two ASMs (for all  $p > 0.22$ ).

A significant effect of “EpiTrack group” was found on immediate memory, delayed memory, immediate auditory memory, delayed auditory memory, immediate visual memory, delayed visual memory (WMS-III), as well as immediate verbal recall, short-term verbal recall, long-term verbal, short-term verbal recall with semantic cues, long-term verbal recall with semantic cues and discriminability (TAVEC) ( $F_{(1,124)} = 14.34, p < 0.0001, \eta^2_p = 0.11$ ;  $F_{(1,124)} = 17.96, p < 0.0001, \eta^2_p = 0.14$ ;  $F_{(1,124)} = 11.75, p = 0.001, \eta^2_p = 0.09$ ;  $F_{(1,124)} = 16.07, p < 0.0001, \eta^2_p = 0.12$ ;  $F_{(1,124)} = 8.59, p = 0.004, \eta^2_p = 0.07$ ;  $F_{(1,124)} = 10.53, p = 0.002, \eta^2_p = 0.08$ ;  $F_{(1,124)} = 15.14, p < 0.0001, \eta^2_p = 0.12$ ;  $F_{(1,124)} = 11.55, p = 0.001, \eta^2_p = 0.09$ ;  $F_{(1,124)} = 14.04, p < 0.0001, \eta^2_p = 0.11$ ;  $F_{(1,124)} = 7.06, p = 0.009, \eta^2_p = 0.06$ ;  $F_{(1,124)} = 16.02, p < 0.0001, \eta^2_p = 0.12$ ;  $F_{(1,124)} = 5.84, p = 0.02, \eta^2_p = 0.05$ , respectively). Post-hoc analyses revealed that patients with impaired EpiTrack performance had significantly poorer memory functioning than patients with intact EpiTrack in all variables (for all,  $p < 0.0001$ ).

A significant effect of the “number of ASMs” was found only on delayed visual memory from WMS-III ( $F_{(2,124)} = 3.15, p = 0.04, \eta^2_p = 0.05$ ), with patients taking four ASMs having poorer scores than patients taking two ASMs ( $p = 0.05$ ).

No other significant effects were found.

## **3.2. Study 2**

### **3.2.1. Preliminary analyses**

The sample was composed of 72 adult patients with drug-resistant epilepsy (mean age = 39.04 years, SD = 11.07). Patients' characteristics are summarized in Table 2.

Significant differences were found in presurgical seizures per month ( $F_{(2,71)} = 9.32, p < 0.0001, \eta^2_p = 0.21$ ) and postsurgical seizure control ( $X^2 = 8.71, p = 0.01$ ) depending on the number of ASMs. Specifically, patients taking four ASMs have higher presurgical seizure frequency and lower postsurgical seizure control compared to patients taking two and three ASMs (for both,  $p < 0.01$ ). Moreover, significant differences were found in the type of ASMs between groups who consumed two, three, or four ASMs. Specifically, patients taking three or four ASMs consumed more frequently selective non-competitive antagonist of AMPA receptors ASMs ( $X^2 = 8.55, p = 0.01$ ) and gamma-aminobutyric acid analog ASMs than patients taking two ASMs ( $X^2 = 13.31, p = 0.001$ ).

No other significant differences were found in demographic and clinical variables.

Considering RCI, percentages of patients who showed reliable changes in memory scores are shown in Table 3.

### **3.2.2. Impact of interaction between presurgical EpiTrack performance and presurgical number of ASMs on postsurgical memory changes**

A significant effect of “Surgery x EpiTrack group x number of ASMs” interaction (Fig. 2) was found on delayed auditory memory (WMS-III) and immediate verbal recall, short-term verbal recall, long-term verbal recall, and short-term verbal recall with semantic cues (TAVEC) ( $F_{(2,71)} = 3.02, p = 0.05, \eta^2_p = 0.09$ ;  $F_{(2,71)} = 4.10, p = 0.02, \eta^2_p = 0.12$ ;  $F_{(2,71)} = 3.14, p = 0.05, \eta^2_p = 0.09$ ;  $F_{(2,71)} = 3.20, p = 0.04, \eta^2_p = 0.09$ ;  $F_{(2,71)} = 3.45, p = 0.03, \eta^2_p = 0.10$ , respectively). Post-hoc analyses showed that patients with intact EpiTrack performance taking four ASMs had a significant postsurgical improvement on delayed auditory memory (WMS-III) and short-term verbal recall with semantic cues

scores (TAVEC) (for both,  $p < 0.05$ ), in contrast with patients with impaired EpiTrack performance taking four ASMs, who had no significant postsurgical memory changes (for both,  $p > 0.40$ ). Furthermore, patients with intact EpiTrack performance taking four ASMs had no significant postsurgical changes in immediate verbal recall and long-term verbal recall (for all,  $p > 0.11$ ), in contrast with those with impaired EpiTrack performance taking four ASMs, who had a significant postsurgical decline in these variables (for all,  $p < 0.032$ ). Moreover, patients with intact EpiTrack performance taking three ASMs had no significant postsurgical changes in short-term verbal recall and short-term verbal recall with semantic cues (TAVEC) (for both,  $p > 0.64$ ), in contrast with those with impaired EpiTrack performance taking three ASMs, who had a significant postsurgical decline in these variables (for both,  $p < 0.01$ ). No significant differences in postsurgical memory changes were found between patients with impaired EpiTrack performance taking two ASMs and patients with intact EpiTrack performance taking two ASMs ( $p > 0.44$ ). No significant interactions of “Surgery x EpiTrack group x number of ASMs” were found in other memory variables.

**Table 1.** Characteristics of the total sample and groups depending on EpiTrack performance and number of ASMs in study 1 (M ± SD or n (%)).

Characteristics	Total (N = 125)	EpiTrack group		<i>p</i>	Number of ASMs			<i>p</i>
		Impaired performance (N = 62)	EpiTrack Intact performance (N = 63)		Two (N = 44)	Three (N = 51)	Four (N = 30)	
Age (years)	39.08 ± 11.37	37.89 ± 11.16	40.25 ± 11.54	0.25	39.81 ± 12.05	37.75 ± 11.52	40.27 ± 10.15	0.55
Sex				0.12				0.38
Female	58 (46.4%)	25 (40.3%)	33 (52.4%)		17 (38.6%)	27 (52.9%)	14 (46.7%)	
Male	67 (53.6%)	37 (59.7%)	30 (47.6%)		27 (61.4%)	24 (47.1%)	16 (53.3%)	
Education level				0.37				0.67
Primary	52 (41.6%)	30 (48.4%)	22 (34.9%)		16 (36.4%)	25 (49.0%)	11 (36.7%)	
Secondary	45 (36.0%)	21 (33.9%)	24 (38.1%)		17 (38.6%)	18 (35.3%)	10 (33.3%)	
Lower-university	7 (5.6%)	2 (3.2%)	5 (7.9%)		2 (4.5%)	3 (5.9%)	2 (6.7%)	
University	21 (16.8%)	9 (14.5%)	12 (12.0%)		9 (20.5%)	5 (9.8%)	7 (23.3%)	
Age at epilepsy onset (years)	17.97 ± 11.36	18.28 ± 11.00	17.64 ± 11.79	0.76	21.05 ± 11.16	17.16 ± 11.32	14.89 ± 11.14	0.06
Epilepsy duration (years)	20.84 ± 13.64	19.80 ± 11.95	21.84 ± 15.13	0.41	18.03 ± 14.92	20.56 ± 12.60	25.41 ± 12.54	0.07
Presurgical seizures per month	21.61 ± 40.43	27.96 ± 43.54	15.36 ± 36.38	0.08	14.31 ± 40.70	17.08 ± 39.92	40.01 ± 36.32	0.02*
Seizure type				0.41				0.60
FAS	4 (3.2%)	3 (4.8%)	1 (1.6%)		2 (4.5%)	1 (2.0%)	1 (3.3%)	
FIAS	46 (36.8%)	23 (37.1%)	23 (36.2%)		17 (38.6%)	18 (35.3%)	11 (36.7%)	
FBTCS	3 (2.4%)	3 (4.8%)	0 (0.0%)		1 (2.3%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)	
FAS + FIAS	20 (16.0%)	7 (11.3%)	13 (20.6%)		8 (18.2%)	10 (19.6%)	2 (6.7%)	
FIAS + FBTCS	3 (2.4%)	2 (3.2%)	1 (1.6%)		2 (4.5%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)	
FAS + FBTCS	37 (29.6%)	18 (29.0%)	19 (30.2%)		10 (22.7%)	16 (31.4%)	11 (36.7%)	
FAS + FIAS + FBTCS	12 (9.6%)	6 (9.7%)	6 (9.5%)		4 (9.1%)	6 (11.8%)	2 (6.7%)	
Number of ASMs	2.89 ± 0.76	3.10 ± 0.76	2.68 ± 0.71	0.002*	2.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	0.99
Epilepsy type				0.20				0.23
TLE	90 (72.0%)	42 (67.7%)	48 (76.2%)		34 (77.6%)	38 (74.5%)	18 (60.0%)	
ETLE	35 (28.0%)	20 (32.3%)	15 (23.8%)		10 (22.7%)	13 (25.5%)	12 (40.0%)	
Side of the seizure focus				0.73				0.58
Left	58 (46.4%)	31 (50.0%)	27 (42.9%)		23 (52.3%)	22 (43.1%)	13 (43.3%)	
Right	56 (44.8%)	26 (41.9%)	30 (27.6%)		17 (38.6%)	23 (45.1%)	16 (53.3%)	
Bilateral	11 (8.8%)	5 (8.1%)	6 (9.5%)		4 (9.1%)	6 (11.8%)	1 (3.3%)	
MRI findings				0.19				0.22
Hippocampal sclerosis	35 (28.0%)	14 (22.6%)	21 (33.3%)		15 (34.1%)	16 (31.4%)	4 (13.3%)	
Focal cortical dysplasia	22 (17.6%)	12 (19.4%)	10 (15.9%)		7 (15.9%)	6 (11.8%)	9 (30.0%)	
Gliosis	1 (0.8%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	

**Table 1 (cont.)**

Characteristics	Total (N = 125)	EpiTrack group		<i>p</i>	Number of ASMs			<i>p</i>
		Impaired performance (N = 62)	EpiTrack Intact performance (N = 63)		Two (N = 44)	Three (N = 51)	Four (N = 30)	
Heteropia	6 (4.8%)	6 (9.7%)	0 (0.0%)		1 (2.3%)	1 (2.0%)	4 (13.3%)	
Tumor	15 (12.0%)	7 (11.3%)	8 (12.7%)		7 (15.9%)	6 (11.8%)	2 (6.7%)	
Cavernoma	10 (8.0%)	5 (8.1%)	5 (7.9%)		3 (6.8%)	5 (9.8%)	2 (6.7%)	
Atrophy	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)		0 (0.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	
Encephalomalacia	1 (0.8%)	1 (1.6%)	0 (0.0%)		1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Hypothalamic hamartoma	2 (1.6%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)		0 (0.0%)	2 (3.9%)	0 (0.0%)	
Meningocele	1 (0.8%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)		1 (2.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Non-specific pathology	31 (24.8%)	16 (25.8%)	15 (23.8%)		9 (20.5%)	13 (25.5%)	9 (30.0%)	
HS				0.18				0.12
Yes	35 (28.0%)	14 (22.6%)	21 (33.3%)		15 (34.1%)	16 (31.4%)	4 (13.3%)	
No	90 (72.0%)	48 (77.4%)	42 (66.7%)		29 (65.9%)	35 (68.6%)	26 (86.7%)	
Type of ASMs								
SNAA	36 (28.8%)	21 (33.9%)	15 (23.8%)	0.15	5 (11.4%)	18 (35.3%)	13 (43.3%)	0.005*
SC	118 (94.4%)	58 (93.5%)	60 (95.2%)	0.49	42 (95.5%)	47 (92.2%)	29 (96.7%)	0.65
SV2	65 (52.0%)	31 (50.0%)	34 (54.0%)	0.40	25 (56.8%)	25 (49.0%)	15 (50.0%)	0.73
G	34 (27.2%)	19 (30.6%)	15 (23.8%)	0.26	3 (6.8%)	15 (29.4%)	16 (53.3%)	0.001*
MM	36 (28.8%)	22 (35.5%)	14 (22.2%)	0.08	10 (22.7%)	13 (25.5%)	14 (46.7%)	0.06

Note. ASMs: antiseizure medications; HS: hippocampal sclerosis; FAS: Focal aware seizure; FBTCs: Focal to bilateral tonic-clonic seizures; FIAS: Focal impaired awareness seizure; TLE: temporal lobe epilepsy; ETLE: extratemporal lobe epilepsy; SNAA: selective non-competitive antagonist of AMPA receptors; SC: sodium channel blocker; SV2: synaptic vesicle protein 2A binding; G: gamma-aminobutyric acid analog; MM: multiple mechanisms; \*: significant.

**Table 2.** Characteristics of the total sample and groups depending on EpiTrack performance and number of ASMs in study 2 (M ± SD or n (%)).

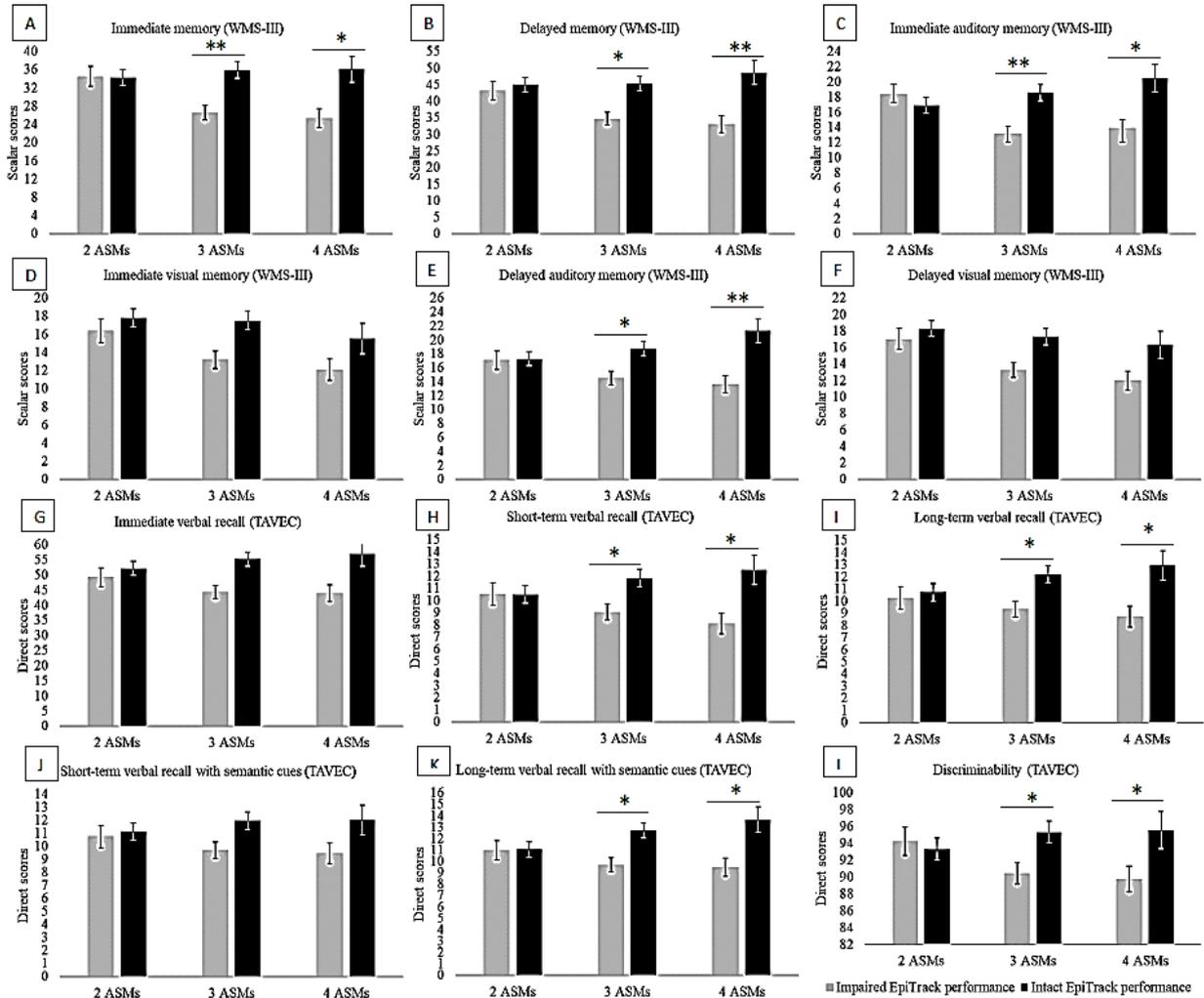
Characteristics	Total (N = 72)	EpiTrack group		<i>p</i>	Number of ASMs			<i>p</i>
		Impaired performance (N = 33)	Intact EpiTrack performance (N = 39)		Two (N = 21)	Three (N = 36)	Four (N = 15)	
Age (years)	39.04 ± 11.07	38.75 ± 11.71	39.29 ± 10.64	0.84	38.89 ± 13.78	38.08 ± 10.62	41.57 ± 7.64	0.60
Sex				0.08				0.11
Female	34 (47.2%)	19 (57.2%)	15 (38.5%)		14 (66.7%)	14 (38.9%)	6 (40.0%)	
Male	38 (52.8%)	14 (42.4%)	24 (61.5%)		7 (33.3%)	22 (61.1%)	9 (60.0%)	
Education level				0.69				0.45
Primary	28 (38.9%)	14 (42.4%)	14 (35.9%)		9 (42.9%)	12 (33.3%)	7 (46.7%)	
Secondary	29 (40.3%)	12 (36.4%)	17 (43.6%)		8 (38.1%)	16 (44.4%)	5 (33.3%)	
Lower-university	4 (5.6%)	1 (3.0%)	3 (7.7%)		0 (0.0%)	4 (11.1%)	0 (0.0%)	
University	11 (15.3%)	6 (18.2%)	5 (12.8%)		4 (19.0%)	4 (11.1%)	3 (20.0%)	
Age at epilepsy onset (years)	15.46 ± 10.71	15.37 ± 9.71	15.53 ± 11.62	0.95	16.62 ± 9.14	16.19 ± 11.69	12.06 ± 9.96	0.39
Epilepsy duration (years)	24.09 ± 14.71	24.98 ± 11.40	23.34 ± 16.49	0.63	22.99 ± 15.62	21.99 ± 15.06	30.68 ± 7.94	0.13
Presurgical seizures per month	16.32 ± 17.89	20.14 ± 29.02	13.08 ± 26.85	0.29	9.55 ± 26.73	9.89 ± 26.43	12.06 ± 9.96	0.001*
Seizure type				0.35				0.59
FAS	3 (4.2%)	2 (6.1%)	1 (2.6%)		1 (4.8%)	1 (2.8%)	1 (6.7%)	
FIAS	28 (38.9%)	13 (39.4%)	15 (38.5%)		9 (42.9%)	11 (30.6%)	8 (53.3%)	
FAS + FIAS	12 (16.7%)	6 (18.2%)	6 (15.4%)		5 (23.8%)	6 (16.7%)	1 (6.7%)	
FAS + FBTCs	24 (33.3%)	8 (24.2%)	16 (41.0%)		5 (23.8%)	14 (38.9%)	5 (33.3%)	
FAS + FIAS + FBTCs	5 (6.9%)	4 (12.1%)	1 (2.6%)		1 (4.8%)	4 (11.1%)	0 (0.0%)	
Number of ASMs	2.92 ± 0.71	3.06 ± 0.70	2.79 ± 0.70	0.11	2.00 ± 0.00	3.00 ± 0.00	4.00 ± 0.00	0.99
Epilepsy type				0.44				0.70
TLE	54 (75.0%)	24 (72.7%)	30 (76.9%)		16 (76.2%)	28 (77.8%)	10 (66.7%)	
ETLE	18 (25.0%)	9 (27.3%)	9 (23.1%)		5 (23.8%)	8 (22.2%)	5 (33.3%)	
Side of the seizure focus				0.23				0.52
Left	37 (51.4%)	19 (57.6%)	18 (46.2%)		13 (61.9%)	17 (47.2%)	7 (46.7%)	
Right	35 (48.6%)	14 (42.4%)	21 (53.8%)		8 (38.1%)	19 (52.8%)	8 (53.3%)	
MRI findings				0.53				0.21
Hippocampal sclerosis	29 (40.3%)	12 (36.4%)	17 (43.6%)		10 (47.6%)	16 (44.4%)	3 (20.0%)	
Focal cortical dysplasia	14 (19.4%)	7 (21.2%)	7 (17.9%)		4 (19.0%)	4 (11.1%)	6 (40.0%)	
Tumor	10 (13.9%)	4 (12.1%)	6 (15.4%)		3 (14.3%)	6 (16.7%)	1 (6.7%)	

**Table 2 (cont.)**

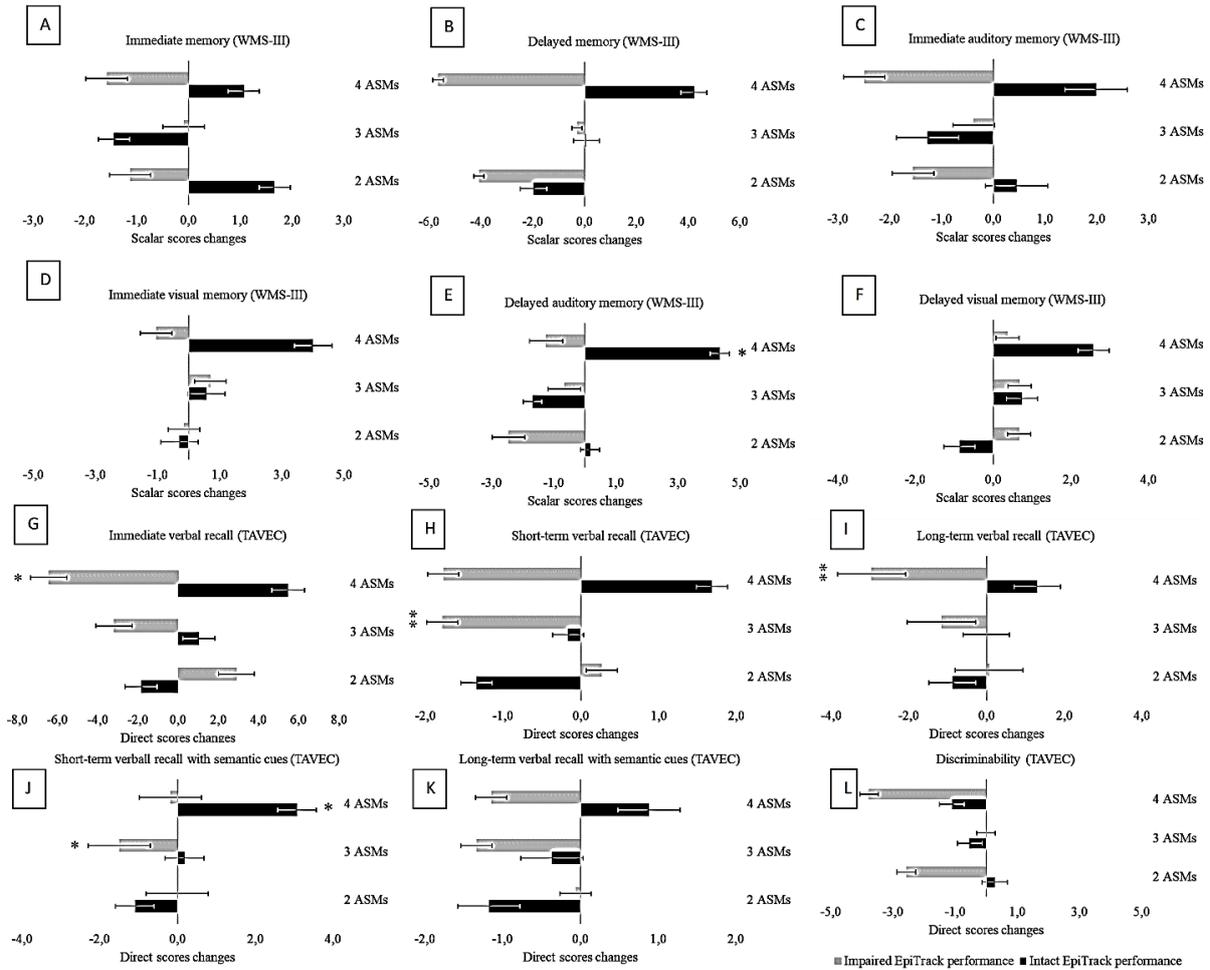
Characteristics	Total (N = 72)	EpiTrack group		<i>p</i>	Number of ASMs			<i>p</i>
		Impaired performance (N = 33)	Intact EpiTrack performance (N = 39)		Two (N = 21)	Three (N = 36)	Four (N = 15)	
Heteroropia	3 (4.2%)	3 (9.1%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	1 (2.8%)	2 (13.3%)	
Cavernoma	5 (6.9%)	2 (6.1%)	3 (7.7%)		2 (9.5%)	3 (8.3%)	0 (0.0%)	
Atrophy	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)		0 (0.0%)	1 (2.8%)	0 (0.0%)	
Diffuse signal intensity	1 (1.4%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	
Subcortical lesions	1 (1.4%)	0 (0.0%)	1 (2.6%)		0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (6.7%)	
Encephalomalacia	1 (1.4%)	1 (3.0%)	0 (0.0%)		1 (4.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Non-specific pathology	9 (12.2%)	4 (12.1%)	5 (12.8%)		1 (4.8%)	5 (13.9%)	3 (20.0%)	
HS				0.35				0.19
Yes	29 (40.3%)	12 (36.4%)	17 (43.6%)		10 (47.6%)	16 (44.4%)	3 (20.0%)	
No	44 (59.5%)	21 (63.6%)	22 (56.4%)		11 (52.4%)	20 (55.6%)	12 (80.0%)	
Type of surgery				0.12				0.09
With AH	37 (51.4%)	14 (42.4%)	23 (59.0%)		12 (57.1%)	21 (58.3%)	4 (26.7%)	
Without AH	35 (48.6%)	19 (57.6%)	16 (41.0%)		9 (42.9%)	15 (41.7%)	11 (73.3%)	
Postsurgical seizure control				0.46				0.01*
Engel 1	53 (73.6%)	25 (75.8%)	28 (71.8%)		19 (90.5%)	27 (75.0%)	7 (46.7%)	
No Engel 1	19 (26.4%)	8 (24.2%)	11 (28.2%)		2 (9.5%)	9 (25.0%)	8 (53.3%)	
Type of ASMs								
SNAA	19 (26.4%)	10 (30.3%)	9 (23.1%)	0.34	1 (4.8%)	11 (30.6%)	7 (46.7%)	0.01*
SC	70 (97.2%)	32 (97.0%)	38 (97.4%)	0.71	21 (100.0%)	34 (94.4%)	15 (100.0%)	0.35
SV2	43 (59.7%)	20 (60.6%)	23 (59.0%)	0.54	13 (61.9%)	21 (58.3%)	9 (60.0%)	0.96
G	25 (34.7%)	12 (36.4%)	13 (33.3%)	0.49	1 (4.8%)	15 (41.7%)	9 (60.0%)	0.01*
MM	21 (29.2%)	10 (30.3%)	11 (28.2%)	0.52	5 (23.8%)	11 (30.6%)	5 (33.3%)	0.79

Note. ASMs: antiseizure medications; AH: amygdalohippocampectomy; HS: hippocampal sclerosis; FAS: Focal aware seizure; FBTCS: Focal to bilateral tonic-clonic seizures; FIAS: Focal impaired awareness seizure; TLE: temporal lobe epilepsy; ETLE: extratemporal lobe epilepsy; SNAA: selective non-competitive antagonist of AMPA receptors; SC: sodium channel blocker; SV2: synaptic vesicle protein 2A binding; G: gamma-aminobutyric acid analog; MM: multiple mechanisms, \*: significant.

**Fig. 1** Memory scores depending on EpiTrack performance and the number of ASMs (Study 1). (A) Immediate memory (WMS-III); (B) Delayed memory (WMS-III); (C) Immediate auditory memory (WMS-III); (D) Immediate visual memory (WMS-III); (E) Delayed auditory memory (WMS-III); (F) Delayed visual memory (WMS-III); (G) Immediate verbal recall (TAVEC); (H) Short-term verbal recall (TAVEC); (I) Long-term verbal recall (TAVEC); (J) Short-term verbal recall with semantic cues (TAVEC); (K) Long-term verbal recall with semantic cues (TAVEC); (L) Discriminability (TAVEC). Note: \*  $p < 0.05$  and \*\*  $p < 0.0001$  (“EpiTrack groups x number of ASMs” interaction). Error bars represent 95% confidence intervals.



**Fig. 2** Memory changes scores after surgery depending on EpiTrack performance and the number of ASMs (Study 2). (A) Immediate memory (WMS-III); (B) Delayed memory (WMS-III); (C) Immediate auditory memory (WMS-III); (D) Immediate visual memory (WMS-III); (E) Delayed auditory memory (WMS-III); (F) Delayed visual memory (WMS-III); (G) Immediate verbal recall (TAVEC); (H) Short-term verbal recall (TAVEC); (I) Long-term verbal recall (TAVEC); (J) Short-term verbal recall with semantic cues (TAVEC); (K) Long-term verbal recall with semantic cues (TAVEC); (L) Discriminability (TAVEC) \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  (“surgery x EpiTrack groups x number of ASMs” interaction). Error bars represent 95% confidence intervals.



**Table 3.** Frequencies and percentages of patients who showed reliable changes in memory scores for the total sample.

Variable	Type of change	Total sample	
		N	%
Immediate verbal recall	Improvements	14	19.4
	No changes	39	54.2
	Decline	19	26.4
Short-term verbal recall	Improvements	12	16.7
	No changes	37	51.4
	Decline	23	31.9
Long-term verbal recall	Improvements	17	23.6
	No changes	33	45.8
	Decline	22	30.6
Short-term verbal recall with semantic cues	Improvements	14	19.4
	No changes	37	51.4
	Decline	21	29.2
Long-term verbal recall with semantic cues	Improvements	17	23.6
	No changes	31	43.1
	Decline	24	33.3
Discriminability	Improvements	10	13.9
	No changes	36	50.0
	Decline	26	36.1
Immediate memory	Improvements	9	12.5
	No changes	53	73.6
	Decline	10	13.9
Delayed memory	Improvements	7	9.7
	No changes	55	76.4
	Decline	10	13.9
Immediate auditory memory	Improvements	9	12.5
	No changes	53	73.6
	Decline	10	13.9
Immediate visual memory	Improvements	14	19.4
	No changes	48	66.7
	Decline	10	13.9
Delayed auditory memory	Improvements	7	9.7
	No changes	56	77.8
	Decline	9	12.5
Delayed visual memory	Improvements	13	18.1
	No changes	48	66.7
	Decline	11	15.3

#### 4. Discussion

The results of the current study revealed that the interaction between the number of ASMs and attentional/executive functioning (measured by EpiTrack) significantly impacts memory functioning before surgery in patients with drug-resistant epilepsy. Specifically, patients with impaired EpiTrack performance who take three or four ASMs had poorer memory scores than those with intact EpiTrack performance who take the same number of ASMs, without finding this difference in patients taking two ASMs. Furthermore, the interaction between the number of ASMs and the attentional/executive functioning impact on postsurgical memory changes, patients with impaired EpiTrack performance taking three or four ASMs having higher postsurgical memory decline than those with intact EpiTrack performance taking three or four ASMs, without differences depending on EpiTrack performance in patients taking two ASMs. Overall, our results suggest an impact of the attentional/executive functions on presurgical memory functioning and postsurgical memory changes, depending on the number of ASMs.

Patients with impaired EpiTrack performance took more ASMs than patients with intact EpiTrack performance before surgery, according to previous studies (Helmstaedter and Witt, 2008; Helmstaedter et al., 2019; Lozano-García et al., 2022; Lutz & Helmstaedter, 2005; Samarasekera et al., 2015). Additionally, patients with higher presurgical seizure frequency and lower postsurgical seizure control took more ASMs. Groups depending on the number of ASMs also differed in the frequency of intake of some ASMs types (i.e., selective non-competitive antagonist of AMPA receptors; and gamma-aminobutyric acid analog), and previous studies have found that ASMs with these mechanisms of action may impact attentional and executive functions (Meschede et al., 2018; Ortinski and Meador, 2004). Consequently, these types of ASMs, together with seizure frequency and postsurgical seizure control were controlled in further analyses to avoid possible overlapping effects.

In study 1, before the surgery, we found a significant interaction between the number of ASMs and attentional and executive functions on memory performance in patients taking three or four ASMs, but not in patients taking two ASMs. Thus, patients with impaired EpiTrack performance had poorer presurgical memory scores, but only when consuming a higher number of ASMs (three or four). Our findings support the idea that polytherapy interacts with the effect of attentional and executive functions on memory

functioning in these patients, as some authors have hypothesized (Bolocan et al., 2021; Jokeit et al., 2005; Witt and Helmstaedter, 2017). Certain controversy exists about the relationships between polytherapy and memory functioning in patients with epilepsy, with the attentional and executive functions, directly affected by polytherapy, being proposed as relevant factors in this relationship. However, to our knowledge, no studies have detailed to what extent polytherapy can modulate the relationship between these cognitive processes. Our results represent an advance over previous studies and provide evidence about the relevance of the number of ASMs as a valid parameter to modulate the relationship among these cognitive domains, allowing us to determine a critical number of ASMs in this relationship.

Apart from this interaction with ASMs, effects of attentional and executive functions on memory performance before surgery were found, according to previous studies (Jarčušková et al., 2020; Lozano-García et al., 2022; Lutz and Helmstaedter, 2005). Although research on this issue is scarce, previous studies employing fMRI and diffusion tensor imaging have found structural and functional frontotemporal connections associated with poor memory performance in patients with epilepsy (García-Pallero et al., 2020; McDonald et al., 2008; Voets et al., 2009). Our results support the idea that connected networks are involved in attentional, executive and memory processes.

Our findings are strengthened by the fact that the number of ASMs itself does not directly affect most memory indices. Only significant differences depending on the number of ASMs were found in delayed visual memory, with patients who took four ASMs having poorer delayed visual memory functioning than patients who took two ASMs. Although with inconsistent results and different methodologies, polytherapy has been reported as a relevant risk factor for memory impairments (Alessio et al., 2004; Durwen and Elger, 1993; Giovagnoli et al., 1997; Höller et al., 2020; Kunić et al., 2022; Thompson and Trimble, 1983; Wang et al., 2020). However, our findings suggest that other cognitive functions, such as attention and executive function, directly affected by the number of ASMs, exert a significant role in the side effects of polytherapy.

Our results from study 2 highlight the relevance of attentional and executive functions as well as the number of ASMs in the postsurgical memory changes. Specifically, patients with impaired EpiTrack performance taking three or four ASMs had a postsurgical memory decline in some memory indices (i.e., immediate, short-term, and

long-term verbal recall from TAVEC) that contrast with the lack of significant changes in patients with intact EpiTrack performance taking three or four ASMs. Furthermore, patients with intact EpiTrack performance taking four ASMs had even a significant postsurgical improvement in delayed auditory memory (WMS-III) that contrasted with the lack of significant changes of patients with impaired EpiTrack performance taking four ASMs. No differences in postsurgical memory changes were found depending on EpiTrack performance in patients taking two ASMs. Although there is a significant gap in the literature on the effects of chronic exposure to ASMs in patients with epilepsy, especially concerning polytherapy, long-term exposure to certain ASMs has been associated with cognitive decline, with special attention to attentional and executive functions (Breuer et al., 2016). This is coupled with the inherent impairment of cognitive functions in long-term epilepsies (Elger et al., 2004; Oyegbile et al., 2004). It is worth mentioning the impact of ASMs, especially when they become chronic, at a functional level in the brain (Beltramini et al., 2015; Hermann et al., 2006). Taking it together, the chronic exposition to the disease along with polytherapy may significantly affect the prognosis at the cognitive level after surgery. Previous studies have proposed that the general cognitive functioning before surgery, including good preoperative memory performance, is the best predictor of memory functioning and memory changes after the intervention (Alpherts et al., 2006; Baxendale et al., 2006; Binder et al., 2008; Helmstaedter et al., 2003; Lozano-García et al., 2022). Considering that cognitive impairments by polytherapy have been found in previous studies, with special attention to the number of ASMs (Aldenkamp, 2001; Höller et al., 2020; Kunić et al., 2022; Loring et al., 2007; Quon et al., 2020; Witt and Helmstaedter, 2013), the impact that the number of ASMs that patients took (as an indicator of polytherapy) on attentional/executive functions and the predictive clinical capacity of the interaction of these factors in postsurgical memory changes may be especially relevant. Consequently, our findings provide relevant information about how the presurgical number ASMs and other presurgical cognitive domains impact on postsurgical memory changes.

Some limitations should be considered. First, the sample is composed of patients with different types of drug-resistant epilepsy, although most of the patients suffered from temporal lobe epilepsy (72% in study 1 and 75% in study 2). Future research is needed about the extrapolation of the results to patients according to the location of the epileptogenic area. Second, the results are based on the effects of polytherapy (i.e.,

number of ASMs that patients take), but other parameters such as total drug load have not been considered since, although the ASMs load did not ever increase with an increase in the number of ASMs, these parameters may share part of the variance. However, it would be interesting for future studies to replicate the results with total drug load. Third, greater samples could favor a greater control of variables and the categorization of patients according to clinical issues, ensuring statistical power. Finally, neuropsychological evaluation has only been done once after the surgery in study 2, so studies that consider long-term progress are needed.

Despite these limitations, to our knowledge, this is the first study to explore the effect of polytherapy, considering the number of administered ASMs, on memory functioning, through its primary effect on attentional and executive functions in patients with drug-resistant epilepsy. Our findings have relevant implications in the prediction of postsurgical memory changes, through the bidirectional relationship between attentional and executive functions and the number of ASMs that patients took. Furthermore, the results point out the utility of EpiTrack screening test, together with the clinical information on the number of ASMs the patients took, to corroborate the impact of polytherapy on memory functioning and to optimize the prediction of postsurgical memory changes in these patients.

## **CAPÍTULO 6**

### **Estudio 4**

# **The number of anti-seizure medications mediates the relationship between cognitive performance and quality of life in temporal lobe epilepsy**

Published in: Lozano-Garcia, A., Hampel, K. G., Villanueva, V., Gonzalez-Bono, E., & Cano-Lopez, I. (2021). The number of anti-seizure medications mediates the relationship between cognitive performance and quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 115, 107699.



## 1. Introduction

Among patients with epilepsy, drug-resistant patients suffer from poor quality of life (QOL) (Aydemir et al., 2004; Meldolesi et al., 2006; Pulsipher et al., 2006), being TLE the most common type of drug-resistant epilepsy (Télliez-Zenteno & Hernández-Ronquillo, 2012). QOL is a complex construct integrated by a diversity of components of the daily life of the patient. With this rationale, Baker et al. (Baker et al., 1993) proposed the patient-based health-related QOL model for epilepsy, including physical, social, and psychological (emotional and cognitive) domains.

From this framework, various studies have found that QOL is significantly associated with seizure-related factors such as the seizure frequency (Aydemir et al., 2004; Canuet et al., 2009) and epilepsy duration (Guekht et al., 2007; Hermann et al., 2000). Studies have also considered social factors such as work status (Chen et al., 2018). Regarding psychological factors, emotional factors such as anxiety (Cano-López et al., 2018; Johnson et al., 2004; Meldolesi et al., 2006) and depression (Boylan et al., 2004; Cano-López et al., 2018; Canuet et al., 2009; Hermann et al., 2000) have also been related to a poor QOL. Finally, cognitive impairments in this population have been proposed as relevant for QOL, although the results are far from consistent. Some results have found that poor memory (Cano-López et al., 2018; Giovagnoli & Avanzini, 2000) and poor executive functioning (Ehrlich et al., 2019; Giogvanoli et al., 2014) are associated with poor QOL in patients with TLE, whereas others have reported that QOL is related to poor general cognitive functioning, but not to executive function performance (Chen et al., 2018).

The inter-relationships between cognitive functioning and QOL are complex, which points to the existence of mediating factors of this association. One of the factors that may be critical in understanding the relationship between cognitive functioning and QOL is pharmacological treatment, a relevant aspect in the daily life of patients that has been frequently misleading or relegated to descriptive purposes. On the one hand, anti-seizure medications (ASMs) have been related to cognitive side-effects (Quon et al., 2020; Witt et al., 2015b), using two measures: the number of ASMs, which more strongly emphasizes polypharmacy, and the defined daily dose (DDD), which obviates differences between the nature of drugs. Among them, the number of ASMs is more strongly related to cognitive functioning (Witt et al., 2015b). On the other hand, research shows that the

number and serum levels of ASMs are related to poor QOL (George et al., 2015; Lin et al., 2016; Moran et al., 2020; Yue et al., 2011). Therefore, an important question is whether cognitive functioning is associated with QOL due to their relationship with ASMs.

According to the biopsychosocial model of health, the aim of epilepsy treatment is not only seizure control, but also to improve the QOL by minimising the effects of the disease and the cognitive side-effects of ASMs (Chen et al., 2018). The impact of these side-effects could affect the QOL to such an extent that they are included as a subscale in QOL assessment (Cramer et al., 1998). Thus, the study of the role of ASMs in the relationship between cognition and QOL emerges as relevant, but, to the best of our knowledge, no studies have examined this issue. The present study aims to evaluate whether the cognitive functioning evaluated with a tool that has been shown to be sensitive to ASM effects (Helmstaedter et al., 2010; Helmstaedter et al., 2016; Lutz & Helmstaedter, 2005; Witt et al., 2014a) predicts QOL in patients with drug-resistant TLE, considering the possible mediating role of ASMs (number and DDD), and controlling for seizure-related, social, and emotional factors following the Baker et al. (1993) model.

## **2. Materials and methods**

### **2.1 Participants**

This is a cross-sectional study. Patients were recruited from the Refractory Epilepsy Unit, Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, Spain), between April 2015 and November 2018. Our reporting followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology Statement Guidelines (Erik von Elm et al., 2007).

The inclusion criteria of the study comprised: 1) patients with a diagnosis of drug-resistant TLE; 2) candidates for epilepsy surgery; 3) chronological age of at least 18 years; and 4) a neuropsychological assessment performed before surgery. Excluded were patients who: 1) were older than 60 years; 2) had not completed primary education; 3) suffered severe psychiatric conditions; 4) had severe cognitive impairment that prevented a reliable neuropsychological assessment; and 5) were not fluent Spanish speakers.

## **2.2. Procedure**

The study was conducted following the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Signed informed consent was obtained from all participants.

Medical history provided demographic characteristics of the patients (sex, age, educational level, marital status, and social insertion as active employment or education) and clinical data (age at epilepsy onset, duration of epilepsy in years, frequency of seizures per month, seizure type, drug load, and type of seizures).

The drug load of ASMs was calculated in two different ways: a) the number of concurrent ASMs; and b) DDD according to the ATC index of the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOCC) reported for the drugs in use (WHO, 2018). For polytherapy, DDD of the individual concurrent drugs were summed to the total DDD, which enables for interindividual comparisons of total drug loads, irrespective of specific ASM combinations (Hampel et al., 2018; Witt et al., 2015b).

Presurgical assessment was performed by members of a multidisciplinary team and based on a comprehensive evaluation that included seizure history and semiology, neurologic examination, long-term video-EEG monitoring, 3-Tesla magnetic resonance imaging (MRI), psychiatric assessment, and neuropsychological evaluation for all patients. Fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET), single-photon emission computed tomography (SPECT), and intracranial EEG recording were performed selectively. This assessment established the diagnosis of TLE and the lateralisation of the epileptogenic area.

The neuropsychological evaluation session was performed before surgery, including the assessment of cognitive performance, negative affectivity, and QOL.

## **2.3. Neuropsychological assessment**

Cognitive functioning. This was examined using the Epitrack (Lutz & Helmstaedter, 2005): a 15-min screening tool explicitly designed to track the cognitive side-effects of ASMs in epilepsy. It comprises six subtests requiring attention, cognitive tracking, and working memory: an interference test; the Trail-Making Test (parts A and B); a test of response inhibition; digit span backward; word fluency; and a maze test. A total age-

adjusted Epitrack score was computed, ranged from 9 to 49 points. Cutting scores for different cognitive functioning were: 39-49 for excellent cognitive performance; 32-38 for average adjusted performance; 29-31 for minor impairment; and 9-28 for severe impairment (Lutz & Helmstaedter, 2005).

**QOL.** This was assessed using the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31) (Cramer et al., 1998). It includes 31 items distributed in seven scales: seizure worry; overall QOL; emotional well-being; energy; cognitive self-rating; medication effects; and social functioning. Raw pre-coded numeric values of items were converted to 0-100 scores for each scale, higher scores indicating better QOL in all cases (including seizure worry and medication effects, which were scored on an inverse scale). A QOL composite score was computed by using a weighted average of the different scales. The Spanish adaptation of this inventory has a Cronbach's alpha of 0.92 (Torres et al., 1999).

**Depression.** This was examined using the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) (Beck et al., 1996) with 21 items rated on a four-point scale. Cutting scores for different depression levels were as follows: 0-13 for minimum depression; 14-19 for mild depression; 20-28 for moderate depression; and 29-63 for severe depression (Beck et al., 1996). Considering the frequent variations in the cutting scores in the literature and the consequent difficulties in comparing studies, we used total score as an indicator of depression level, but not the classification of depression levels. Cronbach's alpha of the Spanish adaptation of this instrument is 0.89 (Sanz et al., 2014).

**Trait anxiety.** The trait anxiety scale (STAI-T) of the State-Trait Anxiety Inventory (STAI) (Spielberger, 1989) was used to evaluate relatively stable aspects of anxiety. It is composed of 20 items rated on a four-point scale. Cronbach's alpha of the Spanish adaptation of this inventory is 0.94 (Guillén-Riquelmeé & Buéla-Casal, 2011).

## **2.4. Statistical analyses**

The Kolmogorov-Smirnov test was carried out to examine the data normality of the study variables. Outliers were defined as values  $\pm 2.5$  SD and winsorized by replacing their values with values equal to the mean  $\pm 2.5$  SD, to control for the possible effect of extreme values in the further analyses (Dixon & Tukey, 1968). One outlier was detected

for DDD, emotional well-being, and energy, and two outliers for frequency of seizures, Epitrack total score, overall QOL, and depression.

Hierarchical regressions were carried out to evaluate the role of Epitrack total scores on QOL, controlling for seizure-related (Aydemir et al., 2004; Canuet et al., 2009; Guekht et al., 2007; Hermann et al., 2000), social (Chen et al., 2018), and emotional factors (Boylan et al., 2004; Canuet et al., 2009; Hermann et al., 2000; Meldolesi et al., 2006). QOL composite score and subscales were included as dependent variables in the regression analyses. We sequentially entered four separate blocks of independent variables. Block 1 included frequency of seizures and epilepsy duration. Block 2 included social insertion (active employment and education). Block 3 was comprised of trait anxiety and depression. Block 4 included the Epitrack total score. After the entry of each block, we evaluated the R<sup>2</sup> and the adjusted R<sup>2</sup> to determine the proportion of variance explained. Multicollinearity was assessed using variance inflation factor (VIF) (Kutner et al., 2015), which measures the inflation in the variances of the parameter estimates due to multicollinearity potentially caused by the correlated predictors, considering that there was evidence of multicollinearity with values of VIF higher than 10 (Kleinbaum et al., 1988).

Then, mediation analyses were performed to test the indirect effect of Epitrack on the QOL composite score via the number and DDD of ASMs using the PROCESS macro (v3.4). In the mediation models, QOL composite score and QOL subscales were included as the dependent variables, the Epitrack total score as the independent variable, and the number and DDD of ASMs as the mediator variables, adjusting for covariates (frequency of seizures, epilepsy duration, social insertion, trait anxiety, and depression). A bias-corrected 95% bootstrap-confidence interval CI (10,000 iterations) was used to determine the statistical significance of the mediators and generated 95% confidence intervals. The omission of zero from the CI indicates significant indirect effects ( $p < 0.05$ ). To estimate the effect sizes of significant indirect effects, we used the Completely Standardized Indirect Effect (abcs) index (Preacher & Kelley, 2011). We also used the percent mediation (PM) index for the indirect and direct effects, which indicates the proportion of the indirect/direct effect compared to the total effect (Preacher & Kelley, 2011).

To control any potential effects of drugs other than ASMs, all analyses were repeated without including four patients who were on concomitant psychiatric medications.

Statistical analyses were carried out using SPSS 22.0 and two-tailed tests with p set to .05 considered as significant.

### 3. Results

#### 3.1. Patient's characteristics

The sample was composed of 75 adult patients with drug-resistant TLE (mean age = 39.76 years, SD = 11.66; mean epilepsy duration (years) = 22.4, SD = 11.6; mean number of ASMs = 2.63, SD = 0.80). The demographic and clinical characteristics of the sample and the neuropsychological assessment scores are summarised in Table 1.

**Table 1.** Characteristics of the total sample and neuropsychological assessment scores (N = 75).

Characteristics	<i>M</i> ± <i>SD</i> or n(%)	Range
Age	39.76 ± 11.66	18.00-63.00
Sex		
Female	34 (45.3%)	
Male	41 (54.7%)	
Educational level		
Primary education	27 (36.0%)	
Secondary education	31 (41.3%)	
Lower university education	6 (8.0%)	
Upper university education	11 (14.7%)	
Side of the seizure focus		
Left	41 (54.7%)	
Right	34 (45.3%)	
Age at epilepsy onset	17.40 ± 11.24	1.00-39.00
Seizures per month	8.19 ± 11.46	0.00-135.00
Seizure type		
FAS	3 (4.3%)	
FIAS	32 (42.7%)	
FBTCS	2 (2.7%)	
FAS+FIAS	14 (18.7%)	
FAS+FBTCS	1 (1.3%)	
FIAS+FBTCS	18 (24.0%)	

**Table 1 (cont.)**

Characteristics	<i>M ± SD or n(%)</i>	Range
FAS+FIAS+FTBCS	5 (6.7%)	
Epilepsy duration	22.40 ± 15.77	0.00-58.00
Number of ASMs	2.63 ± 0.80	1.00-4.00
Distributions for number of ASMs		
1	6 (8.0%)	
2	25 (3.3%)	
3	35 (46.7%)	
4	9 (12.0%)	
DDD of ASMs	3.05 ± 1.21	0.70-6.50
Type of ASM therapy		
Monotherapy	6 (8.0%)	
Polytherapy	69 (92.0%)	
Concomitant psychiatric medications		
No other drugs	71 (94.7%)	
Antidepressants (SSRI)	4 (5.3%)	
Etiology of pathology		
Hippocampal sclerosis	34 (45.3%)	
Focal cortical dysplasia	4 (5.3%)	
Gliosis	4 (5.3%)	
Tumour	10 (13.3%)	
Heterotopia	3 (4.0%)	
Cavernoma	6 (8.0%)	
Non-specific pathology	13 (17.3%)	
Hippocampal atrophy	1 (1.3%)	
Marital status		
Single	34 (45.3%)	
Married	36 (48.0%)	
Divorced	5 (6.7%)	
Active education		
Yes	14 (18.7%)	
No	61 (81.3%)	
Active employment		
Yes	30 (40.0%)	
No	45 (60.0%)	
QOL (QOLIE-31)		
Composite score	52.80 ± 13.77	22.00-87.00
Seizure worry	47.14 ± 25.45	0.00-100.00
Overall QOL	62.15 ± 14.89	24.30-95.00
Emotional well-being	61.00 ± 17.60	16.90-96.00
Energy	57.55 ± 18.65	10.40-100.00
Cognitive self-rating	46.32 ± 21.49	7.00-100.00
Medication effects	44.08 ± 28.97	0.00-100.00
Social functioning	49.88 ± 22.97	0.00-100.00
Trait anxiety (STAI)	26.08 ± 10.68	0.00-49.00
Depression (BDI-II)	12.72 ± 8.52	0.00-34.90
Cognitive performance (EpiTrack)	31.99 ± 4.80	19.20-41.00

Note: ASMs: antiseizure medications, DDD: defined daily dose; FAS = Focal aware seizure, FIAS = Focal impaired awareness seizure, FBTCs = Focal to bilateral tonic-clonic seizures; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

### 3.2. Relationships between Epitrack total score and QOL composite score, and the mediating role of ASMs

To estimate the predictive strength of the Epitrack total score on the QOL composite score, we conducted a hierarchical regression analysis. In this model, the QOL composite score was significantly predicted by the highest Epitrack total score (Table 2), controlling for other clinical, social, and emotional factors. Some of these factors were also significant for the QOL composite score, such as trait anxiety and depression. This model accounted for 47% of the accumulated variance. The VIF was less than 10 for all variables, which suggests that they exerted independent effects without redundancy (Kleinbaum et al., 2011).

**Table 2.** Hierarchical regression analyses investigating the effect of the Epitrack total score on QOL composite score and seizure worry and social functioning subscales, controlling seizure-related, social, and emotional variables.

		QOL composite score						
	Std $\beta$	Lower limit <sup>1</sup>	Upper limit <sup>1</sup>	$\Delta R^2$	R <sup>2</sup>	Adj.R <sup>2</sup>	F	VIF
<u>Block 1</u>				0.04				
Frequency of seizures	-0.14	-0.38	0.04					1.03
Epilepsy duration	0.07	-0.10	0.22					1.19
<u>Block 2</u>				0.06*				
Social insertion	-0.14	-8.96	1.35					1.24
<u>Block 3</u>				0.36**				
Trait anxiety	-0.44**	-0.84	-0.29					1.57
Depression	-0.20*	-0.66	0.03					1.58
<u>Block 4</u>				0.05*	0.5	1	0.47	11.79**
Epitrack total score	0.23*	0.15	1.17					1.11
		Seizure worry (inverse scale)						
	Std $\beta$	Lower limit <sup>1</sup>	Upper limit <sup>1</sup>	$\Delta R^2$	R <sup>2</sup>	Adj.R <sup>2</sup>	F	VIF
<u>Block 1</u>				0.02				
Frequency of seizures	-0.15	-0.85	0.20					1.03
Epilepsy duration	0.07	-0.30	0.52					1.19
<u>Block 2</u>				0.02				
Social insertion	-0.04	-14.87	11.31					1.24
<u>Block 3</u>				0.04				
Trait anxiety	-0.12	-0.98	0.41					1.57
Depression	-0.07	-1.09	0.66					1.58
<u>Block 4</u>				0.01	0.0	8	0.01	0.92
Epitrack total score	0.62	-0.68	1.91					1.11

**Table 2 (cont.)**

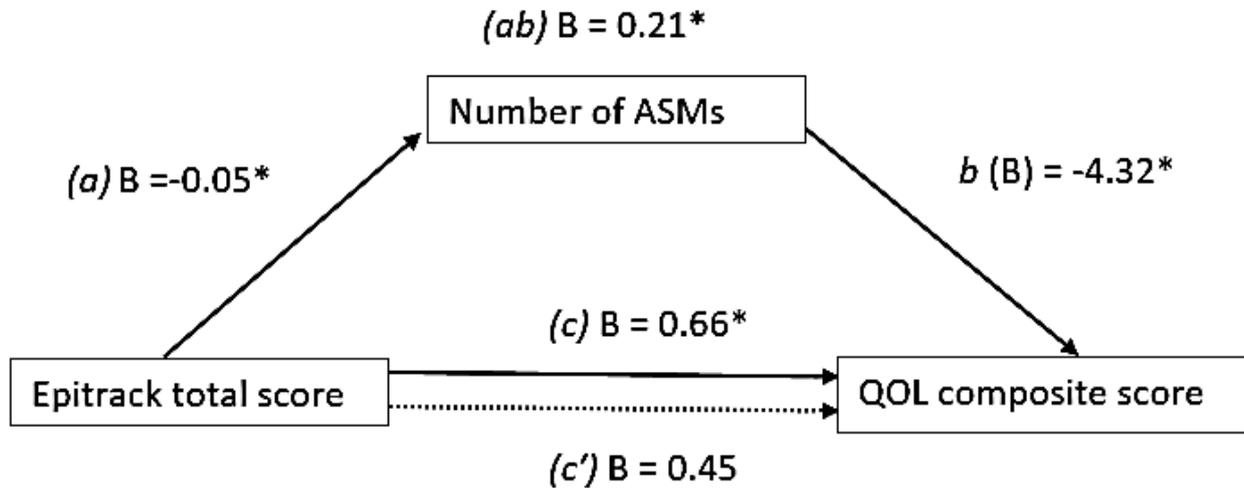
	Social functioning							
	Std $\beta$	Lower limit <sup>1</sup>	Upper limit <sup>1</sup>	$\Delta R^2$	R <sup>2</sup>	Adj.R <sup>2</sup>	F	VIF
<u>Block 1</u>				0.02				
Frequency of seizures	0.10	-0.20	0.62					1.03
Epilepsy duration	0.12	-0.14	0.50					1.19
<u>Block 2</u>				0.13*				
Social insertion	-0.29*	-23.58	-3.07					1.24
<u>Block 3</u>				0.15**				
Trait anxiety	-0.37	-0.92	0.17					1.57
Depression	-0.25*	-1.37	0.01					1.58
					0.3			
<u>Block 4</u>				0.01	0	0.24	4.91**	
Epitrack total score	0.43	-0.58	1.45					1.11

Note. \*,  $p < .05$ ; \*\*,  $p < .001$ ; <sup>1</sup>95% C.I. = confidence intervals.

When the number of ASMs was included as a mediator of the relationship between Epitrack total score and QOL composite score (adjusting for covariates), the explained variance of QOL composite score increased to 56% ( $R^2 = 0.56$ ,  $p < 0.001$ ). Mediation models show a significant indirect effect of the Epitrack total score on the QOL composite score via the number of ASMs (path ab:  $B = 0.21$ ,  $SE = 0.12$ , 95% CI = 0.02, 0.49; abcs = 0.07, 95% CI = 0.01, 0.16; PM ind = 0.32) (Figure 1). Specifically, the Epitrack total score was related to the number of ASMs (path a:  $B = -0.05$ ,  $SE = 0.02$ ,  $t = -2.53$ ,  $p = 0.01$ ) and the number of ASMs was associated with QOL composite score (path b:  $B = -4.32$ ,  $SE = 1.57$ ,  $t = -2.74$ ,  $p = 0.0078$ ). Additionally, a significant total effect of the Epitrack total score on QOL composite score was found (path c:  $B = 0.66$ ,  $SE = 0.26$ ,  $t = 2.58$ ,  $p = 0.01$ ), but not a significant direct effect (path c':  $B = 0.45$ ,  $SE = 0.26$ ,  $t = 1.78$ ,  $p = 0.08$ ).

When the DDD of ASMs was used as the mediator variable, no significant indirect effects of the Epitrack total score on QOL composite score were found (path ab:  $B = -0.04$ ,  $SE = 0.09$ , 95% CI = -0.22, 0.16; abcs = -0.01, 95% CI = -0.08, 0.05; PM ind = -0.06).

**Figure 1.** Model assessing the mediation effect of the number of ASMs in the association between the Epitrack total score and QOL composite score adjusted for covariates (frequency of seizures, epilepsy duration, social insertion, trait anxiety, and depression). The numerical values correspond to the unstandardised regression coefficients ( $*p < 0.05$ ).



In the model, the Epitrack total score was significantly related to the DDD of ASMs (path a:  $B = -0.08$ ,  $SE = 0.03$ ,  $t = -2.65$ ,  $p = 0.01$ ), but the DDD of ASMs was not related to QOL composite score (path b:  $B = 0.48$ ,  $SE = 1.09$ ,  $t = 0.44$ ,  $p = 0.66$ ). However, a total effect (path c:  $B = 0.66$ ,  $SE = 0.26$ ,  $t = 2.58$ ,  $p = 0.01$ ) and a direct effect of the Epitrack total score on QOL composite score was found in this model (path c':  $B = 0.70$ ,  $SE = 0.27$ ,  $t = 2.58$ ,  $p = 0.01$ ).

These models remained significant even when the four patients who were taking antidepressants were excluded.

### 3.3. Relationships between Epitrack total score and QOL subscales, and the mediating role of ASMs

As the number of ASMs mediated the cognitive-QOL composite score relationship, the next question to resolve was how different subscales were related to the Epitrack total score, considering the role of the ASMs in these relationships. To this aim, analyses were performed with QOL subscales separately and results showed that the number of ASMs only mediated the association of Epitrack total score with seizure worry and social functioning subscales.

In the case of seizure worry (Table 2), the Epitrack total score was not a significant predictor, but when the number of ASMs was included as a hypothetical mediator variable, the explained variance of seizure worry became significant and was 13% ( $R^2 = 0.13$ ,  $p = 0.009$ ). Specifically, a significant indirect effect of the Epitrack total score on seizure worry via the number of ASMs was found (path ab:  $B = 0.39$ ,  $SE = 0.28$ , 95% CI = 0.02, 1.08; abcs = 0.07, 95% CI = 0.01, 0.19; PM ind = 0.63). In this model, the Epitrack total score was related to the number of ASMs (path a:  $B = -0.05$ ,  $SE = 0.02$ ,  $t = -2.53$ ,  $p = 0.014$ ) and the number of ASMs was associated with seizure worry (path b:  $B = -8.27$ ,  $SE = 4.09$ ,  $t = -2.02$ ,  $p = 0.04$ ), but neither the total effect (path c:  $B = 0.62$ ,  $SE = 0.65$ ,  $t = 0.95$ ,  $p = 0.35$ ), nor the direct effect of the Epitrack total score on seizure worry were significant (path c':  $B = 0.22$ ,  $SE = 0.66$ ,  $t = 0.34$ ,  $p = 0.73$ ).

For social functioning, the hierarchical regression model was significant, accounting for 24% of explained variance (Table 2). In this model, social insertion and depression were significant predictors of social functioning, but not the Epitrack total score. However, when the number of ASMs was included, the explained variance of social functioning significantly increased to 37% ( $R^2 = 0.37$ ,  $p < 0.001$ ). Thus, social functioning showed a significant indirect effect of the Epitrack total score via the number of ASMs (path ab:  $B = 0.39$ ,  $SE = 0.24$ , 95% CI = 0.03, 0.96; abcs = 0.08, 95% CI = 0.01, 0.20; PM ind = 0.91). In this model, the Epitrack total score was associated with the number of ASMs (path a:  $B = -0.05$ ,  $SE = 0.02$ ,  $t = -2.53$ ,  $p = 0.01$ ) and the number of ASMs was related to social functioning (path b:  $B = -8.19$ ,  $SE = 3.14$ ,  $t = -2.60$ ,  $p = 0.01$ ), but neither the total effect (path c:  $B = 0.43$ ,  $SE = 0.51$ ,  $t = 0.85$ ,  $p = 0.40$ ), nor the direct effect of the Epitrack total score on social functioning were significant (path c':  $B = 0.04$ ,  $SE = 0.51$ ,  $t = 0.09$ ,  $p = 0.93$ ).

The subscales of energy, cognitive self-rating, overall QOL, emotional well-being, and medication effects did not show a mediating role of the number of ASMs, although they had some particularities. On the one hand, the energy and cognitive self-rating subscales were the most sensitive to the Epitrack total score after controlling for the other factors ( $B = 0.21$ ,  $p = 0.038$  and  $B = 0.31$ ,  $p = 0.005$ , respectively), and these models accounted for 35% and 24% of the explained variance, respectively (for all,  $p < 0.0001$ ). Among the controlled factors, trait anxiety was significant for the energy subscale ( $B = -0.44$ ,  $p < 0.0001$ ). On the other hand, the Epitrack total score was not a significant predictor of overall QOL, emotional well-being, and medication effects. However, the

hierarchical regression models were significant for overall QOL and emotional well-being (accounting for 25% of explained variance for overall QOL and 40% for emotional well-being) (for all,  $p < 0.0001$ ). Controlled factors had a greater weight on QOL than cognition, as depression for overall QOL ( $B = -0.33$ ,  $p = 0.01$ ), and the frequency of seizures, epilepsy duration, social insertion, and trait anxiety for emotional well-being ( $B = -0.21$ ,  $p = 0.028$ ;  $B = -0.23$ ,  $p = 0.021$ ;  $B = 0.28$ ,  $p = 0.006$ ; and  $B = -0.45$ ,  $p < 0.0001$ , respectively). The regression model was not significant for medication effects.

These results were maintained even when the four patients who were taking antidepressants were excluded.

#### **4. Discussion**

The results of the current study indicate that a higher Epitrack total score significantly contributes to QOL composite score, and energy and cognitive self-rating subscales. Our findings show that the number of ASMs mediates the relationship between cognitive deficits evaluated with the Epitrack total score and QOL.

Emotional variables (trait-anxiety and depression) were the strongest predictors of QOL, in line with previous studies (Cano-López et al., 2018; Johnson et al., 2004). However, cognitive performance remained a significant predictor of QOL, even after controlling for clinical, social, and emotional domains. We found that the number of ASMs mediates the relationship between cognitive deficits evaluated with Epitrack total score and QOL. Specifically, the variance of QOL explained by the mediation model was 56%, and the effect size shows that QOL increases by 0.07 standard deviations for every 1 SD increase in cognitive functioning indirectly via number of ASMs. Thus, the Epitrack total score was negatively related to the number of ASMs (Helmstaedter et al., 2016; Witt et al., 2014a), and patients treated with a higher number of ASMs scored lower in the QOL composite score (Alexander et al., 2018; Baker et al., 1993; George et al., 2015; Moran et al., 2020; Yue et al., 2011). It should be noted that, although the number of ASMs was significantly related to QOL, these correlations were weak (Kwan et al., 2009; Piazzini et al., 2008; Yue et al., 2011). However, the presence of such dynamic interrelationships suggests that these factors should not be assessed in isolation, but simultaneously.

Surprisingly, we found that the DDD does not mediate the association between cognitive deficits and QOL. At first glance, this finding seems counterintuitive as both variables (number and DDD of ASMs) represent a marker for drug load. However, the number of ASMs more strongly emphasizes polypharmacy (and, indirectly, the potential effects of interactions) than the whole DDD (which obviates differences between the nature of drugs). In a previous study, Witt et al. (Witt et al., 2015b) found that the number of ASMs is more strongly correlated with Epitrack performance than the total DDD. As the number of drugs grows, potential drug-drug interaction increases and this may potentiate non-desirable effects and, therefore, affect cognition and QOL. In this sense, the lowest possible number of ASMs for improving patient care can be a key aspect in clinical decision-making (Louis & Erik, 2009). Additionally, adverse effects ASMs and poor QOL have been related to worse ASM compliance and adherence to treatment (Eatock & Baker, 2007; Lin et al., 2016).

As far as we know, our study is the first to explore the mediating effect of ASMs in the association between cognitive performance (primarily attention and executive function) and QOL in TLE patients. Previous studies have also found significant effects of cognitive, social, and emotional domains on QOL in TLE patients without exploring the possible mediating effect of ASMs (Cano-López et al., 2018; Chen et al., 2018; Giovagnoli & Avanzini, 2000; Ehrlich et al., 2019). Among them, Ehrlich et al. (2019) found that executive function was a significant predictor for QOL, whereas Chen et al. (Chen et al., 2018) found a lack of relationship between these variables. The lack of exploration of the possible mediation effect of ASMs in the relationship between cognitive performance and QOL could explain the variability of results.

It should be noted that QOL is a multidimensional concept (Spilker, 1990), so QOLIE-31 includes various domains of concern of adults with epilepsy that have different weights in their global QOL (Cramer et al., 1998). Therefore, it is not surprising that the subscales of QOL show different sensitivities to the investigated variables such as cognitive performance. Specifically, we found that energy and cognitive self-rating subscales were the most sensitive to Epitrack total score. Our results are partially in agreement with the Chen et al. (Chen et al., 2018) study, in which performance in memory and attention domains was positively related to cognitive self-rating, but no to the energy subscale. Additionally, our results show that Epitrack total score was significantly related to seizure worry and social functioning subscales through the number of ASMs, but the

number of ASMs did not mediate the relationship between cognitive performance and the rest of the QOL subscales. Our results suggest that attentional deficits associated with ASMs may favour selective attention toward information related to seizure worry (Zeitlin et al., 1995), being a marker of emotional vulnerability in patients with TLE (Lanteaume et al., 2009). Additionally, reductions in processing speed, and attentional and executive deficits favoured by ASMs could act as a risk factor for poor social integration (Steiger & Jokeit, 2017). Devinsky et al. (1995) found that seizure worry and social functioning subscales are the most powerful discriminators between groups of different epilepsy severity, and this could explain why these are the subscales most sensitive to the mediating role of the number of ASMs. Thus, although seizures are brief, the social and psychological sequelae of seizures and epilepsy and adverse ASM effects are persistent (Devinsky et al., 1995).

Some limitations should be considered. Firstly, patients were treated with polytherapy, and the ASM combination was individualised for each patient. Larger sample sizes could provide more information, ensuring statistical total power, about the effect of different types of ASMs on QOL. In this regard, the number of variables to be included in the regression analysis as potential predictors is reduced to maintain an acceptable statistical power (VanVoorhis & Morgan, 2007). Secondly, although the relationship between cognitive functioning and QOL and the mediating role of the number of ASMs in this relationship remained significant even when the four patients who were taking antidepressants were excluded, these drugs may affect QOL in patients with epilepsy (Alsaadi et al., 2017), so future studies should explore its role in these relationships. Thirdly, the cross-sectional design of our study does not allow the demonstration of causal relationships between variables, so further longitudinal studies are needed for this purpose. Fourthly, it should be noted that anxiety and depression scores are not clinical measures (since we considered anxiety as a trait, and depression was only measured once), and so this does not enable establishing a diagnostic criterion (Kendall et al., 1987). Finally, future studies should consider functionality and autonomy measurements, since the instrument of QOL used in this report is only based on the perceptions of patients.

## **5. Conclusions**

In summary, our findings underline the relevance of cognitive functioning on QOL, after controlling for other seizure-related, social, and emotional factors that could influence QOL. The present study goes a step beyond previous research, proving that not only do ASMs influence QOL – but also the relationship between cognitive functioning and QOL is mediated by the number of ASMs. This may be especially relevant, considering that the cognitive side effects of ASM treatment may cause dynamic and reversible cognitive changes, and so management and control of cognitive evolution in the treatment of drug-resistant TLE patients could help to improve their QOL. Additionally, our findings highlight the clinical utility of the Epitrack objective screening tool to track the cognitive side effects of ASMs and, consequently, to predict and manage QOL in drug-resistant TLE patients. Finally, the relevance of emotional variables in QOL shows the need to implement and perform psychological interventions in specialised units to improve QOL in this population.



## **CAPÍTULO 7**

### **Discusión general**



Los principales resultados de la presente Tesis Doctoral apuntan a que el impacto de los FAEs sobre la calidad de vida obedece, por un lado, a un efecto del indicador cognitivo (i.e., impacto de los FAEs sobre la atención y las funciones ejecutivas) y, por otro lado, a un efecto directo medido a través del impacto del número de fármacos sobre la memoria.

En primer lugar, se ha comprobado el efecto farmacológico sobre la memoria en un contexto experimental con manipulación de la actividad neural, como es el IAP (Estudio 1). Aunque el uso de esta técnica es controvertido, ofrece una oportunidad de estudio, ya que los pacientes candidatos al procedimiento del IAP son tratados frecuentemente con FAEs en régimen de politerapia. Hasta dónde sabemos, no existe ningún estudio que haya examinado los posibles efectos adversos de la politerapia en el rendimiento de la memoria en el IAP, aunque sí se han encontrado alteraciones de memoria en pacientes tratados con fármacos con propiedades inhibitoras de la anhidrasa carbónica (CAI) en régimen de monoterapia, como el topiramato (Kipervasser et al., 2004; McCabe & Eslinger, 2000). De acuerdo con estos estudios previos, los resultados del Estudio 1 revelaron que la DDD de los FAEs se asoció con un menor rendimiento en la puntuación total de la memoria en el IAP, incluso controlando las variables demográficas y clínicas, pudiéndose considerar como una variable de confundido. Esta relación fue especialmente prominente en los pacientes que tenían el foco epiléptico en el hemisferio dominante izquierdo.

Para contrastar nuestros resultados en situaciones de politerapia, debemos recurrir a estudios en contextos de evaluación rutinaria sin manipulación neural, en los que los indicadores farmacológicos se han asociado a un pobre funcionamiento cognitivo (Helmstaedter y Witt, 2010; Lutz y Helmstaedter, 2005; Samarasekera et al., 2015; Witt et al., 2013). Nuestros resultados no avalan esta conclusión, ya que no se ha encontrado una asociación significativa entre la DDD y el número de fármacos con las puntuaciones de memoria en la evaluación neuropsicológica rutinaria realizada fuera del IAP. En resumen, los resultados del Estudio 1 avalan que la DDD en politerapia es un confundente para el rendimiento en memoria en situación de drástica disminución de la actividad neural (inactivación hemisférica), pero no cuando ambos hemisferios colaboran en la tarea, debido posiblemente a mecanismos de compensación hemisférica. En términos de hipótesis propuestas, éstas se confirman parcialmente, ya que sí se ha encontrado una asociación negativa entre la DDD y el funcionamiento de la memoria durante el IAP. No obstante, a pesar de que se ha encontrado una asociación positiva entre el rendimiento en tareas de memoria en el IAP y en la evaluación neuropsicológica rutinaria, la asociación

entre los indicadores farmacológicos y el funcionamiento de la memoria en la evaluación neuropsicológica rutinaria no ha sido significativa.

Dada la escasa utilidad de la DDD a la hora de predecir la memoria funcional durante la evaluación neuropsicológica rutinaria, en posteriores estudios se ha recurrido a otros indicadores como el número de fármacos (politerapia) y su impacto cognitivo sobre las funciones atencionales y ejecutivas (EpiTrack). La siguiente cuestión a dilucidar es si estos indicadores inciden sobre la memoria, sobre la calidad de vida o sobre ambas, antes y después de la cirugía (Estudios 2 y 3). La relevancia de esta cuestión radica en la búsqueda de predictores de calidad de vida y memoria tras los diferentes tratamientos de la epilepsia, farmacológico y quirúrgico.

Los resultados del estudio 2 revelan que el impacto cognitivo de los fármacos (EpiTrack) se asocia con la memoria prequirúrgica y predice los cambios en memoria postquirúrgica, controlando otras variables clínicas relevantes como el tipo de cirugía, la duración de la epilepsia y el hemisferio más afectado. En este estudio los pacientes con un deterioro en el rendimiento en el EpiTrack toman más FAEs que los pacientes con un rendimiento preservado, en consonancia con estudios previos (Helmstaedter et al., 2019; Samarasekera et al., 2015), y tienen peor memoria verbal y visual. Estos resultados concuerdan con la asociación encontrada por Lutz y Helmstaedter (2005) y Jarčušková et al. (2020) entre la puntuación total del EpiTrack y las medidas objetivas y subjetivas de memoria antes de la cirugía. Tras la cirugía, la puntuación total del EpiTrack es un predictor de la evolución de la memoria postquirúrgica, ya que los pacientes con un rendimiento deteriorado en el EpiTrack mostraban una disminución del recuerdo verbal inmediato y del reconocimiento verbal demorado después de la cirugía, en comparación con los que tenían un rendimiento preservado en el EpiTrack.

En el estudio 3 hemos encontrado que el número de FAEs, por sí solo, no impacta significativamente sobre el funcionamiento de la memoria a nivel prequirúrgico ni sobre su evolución tras la cirugía. Solo la interacción con el EpiTrack es un predictor significativo de las funciones mnésicas, demostrando la relación existente entre la politerapia (medido por el número de FAEs) y las funciones cognitivas evaluadas con el EpiTrack (evidenciándose como un potente indicador cognitivo) y su impacto final sobre las funciones mnésicas de los pacientes. En general, los pacientes que toman tres o más FAEs y, además, presentan un rendimiento deteriorado en el EpiTrack, tienen peor

funcionamiento mnésico que los pacientes que toman tres o más FAEs y presentan un rendimiento intacto en el EpiTrack. En pacientes que toman dos FAEs no se observa esta interacción entre politerapia y el rendimiento en el EpiTrack. Asimismo, esta interacción entre los indicadores farmacológicos (número de FAEs) y cognitivos (EpiTrack) también impacta significativamente en la evolución mnésica postquirúrgica. De esta manera, los pacientes con deterioro en la prueba EpiTrack que toman tres o cuatro FAEs presentan mayor declive postquirúrgico de memoria que aquellos con rendimiento intacto en el EpiTrack que toman tres o cuatro FAEs. Sin embargo, no existen diferencias en la evolución postquirúrgica de la memoria dependiendo del rendimiento en el EpiTrack en pacientes que toman dos FAEs. Estos resultados son especialmente valiosos, ya que sugieren que no solo el número de FAEs que toman los pacientes es un factor relevante para predecir el impacto de la politerapia sobre la memoria, sino que resulta clave la interacción de este indicador con el impacto atencional y en función ejecutiva de los FAEs (EpiTrack) para una mejor predicción del funcionamiento de la memoria en esta población.

De manera global, los presentes resultados de los estudios 2 y 3 avalan las hipótesis formuladas sobre la interacción entre la politerapia, el EpiTrack y la memoria de esta población.

Cabe señalar que el rendimiento en el EpiTrack ha sido considerado tanto de manera continua como de manera discreta mediante clasificaciones diagnósticas basadas en las puntuaciones de los pacientes. En ambos casos se constata una relación con la memoria, pero difiere el papel del número de fármacos en la relación. Mientras que no existe una relación con el número de fármacos cuando se consideran las puntuaciones del EpiTrack de manera continua, el número de fármacos sí que interactúa con el EpiTrack a la hora de predecir la memoria cuando se considera el criterio diagnóstico de deterioro o funcionamiento intacto a nivel atencional y ejecutivo. En este contexto, parece que la decisión clínica de administrar tres o más fármacos es crítica para la predicción de la memoria antes de la cirugía y de los cambios en memoria tras la intervención. Es importante tener en cuenta que, la exposición a largo plazo a determinados FAEs se ha asociado a un marcado deterioro cognitivo, con especial atención a las funciones atencionales y ejecutivas, además de su impacto a nivel funcional en el cerebro (Breuer et al., 2016; Beltramini et al., 2015; Hermann et al., 2006). Considerando los resultados globalmente, la exposición crónica a la enfermedad junto con la politerapia puede afectar

significativamente al pronóstico a nivel mnésico tras la cirugía. De hecho, el rendimiento en la prueba EpiTrack puede ser considerado como un indicador de la capacidad de reserva cognitiva, recurso que compensaría el declive de la memoria postquirúrgica en pacientes sometidos a cirugía (Helmstaedter et al., 2003). En este sentido, el declive de la memoria depende de la conectividad estructural y funcional basal (Doucet et al., 2015; García-Pallero et al., 2020) y la activación de áreas extratemporales durante la codificación es relevante para predecir una adecuada evolución de la memoria postquirúrgica (Sidhu et al., 2015), lo que justificaría la relación encontrada entre las funciones atencionales y ejecutivas y su evolución en la memoria.

A pesar de la existencia de una relación entre el rendimiento en el EpiTrack y la memoria, no sucede lo mismo con la calidad de vida, al menos en una muestra de pacientes con epilepsia farmacorresistente con el área epileptógena localizada en diferentes lóbulos. Es el rendimiento en memoria verbal inmediata, y no el rendimiento en el EpiTrack, el que se asocia positivamente a la calidad de vida. En este sentido, se cumple la hipótesis que apuntaba a que la puntuación total del EpiTrack se asociaría significativamente a la evolución mnésica postquirúrgica y que dicha evolución mnésica se asociará a la evolución de la calidad de vida tras la cirugía. Además, se ha encontrado una mejora de la calidad de vida tras la cirugía, en consonancia con estudios previos (Fiest et al., 2014; Ives-Deliperi & Butler, 2017; Seiam et al., 2011).

Es posible que otros factores como el grado de control de las crisis o una reducción de los efectos no deseados de los fármacos tras la cirugía expliquen, al menos en parte, la ausencia de relaciones entre el EpiTrack y la calidad de vida (Seiam et al., 2011). Otra posible causa es la heterogeneidad en el lóbulo más afectado en los pacientes. Dado que el EpiTrack es un indicador cognitivo de funciones atencionales y ejecutivas, es posible que la coexistencia de pacientes con ELF y ELT en los estudios haya podido ejercer un efecto de confundido. Por ello, en el siguiente estudio (Estudio 4), se examina el posible efecto mediador de los FAEs en la relación entre el funcionamiento cognitivo (EpiTrack) y la calidad de vida en una muestra más depurada de pacientes con ELT, por ser la localización más frecuente.

Así, en el Estudio 4 se aborda la cuestión de si el EpiTrack tiene impacto en la calidad de vida en pacientes con ELT, y el posible efecto mediador de la politerapia en esta relación. Los resultados muestran que el rendimiento en el EpiTrack es un predictor

significativo de la calidad de vida, incluso después de controlar los dominios clínicos, sociales y psicológicos, mediando el número de FAEs esta relación. De hecho, la varianza de la calidad de vida explicada por el modelo de mediación fue del 56%. Además, la puntuación total del EpiTrack se asoció significativamente con el número de FAEs que toman los pacientes, en consonancia con otros estudios (Helmstaedter et al., 2010; Helmstaedter et al., 2016; Lutz y Helmstaedter, 2005; Witt et al., 2014a) y los pacientes tratados con un mayor número de FAEs mostraron una menor puntuación total de la calidad de vida (Alexander et al., 2018; Baker et al., 1993; George et al., 2015; Moran et al., 2020; Yue et al., 2011). Las variables psicológicas (ansiedad-rasgo y depresión) también fueron predictores relevantes de la calidad de vida, en línea con estudios anteriores (Cano-López et al., 2018; Johnson et al., 2004), por lo que fueron controladas en el análisis de mediación. En lo que respecta al cumplimiento de nuestras hipótesis, éstas se cumplen parcialmente, dado que las funciones atencionales y ejecutivas evaluadas con la prueba EpiTrack predicen significativamente la calidad de vida de estos pacientes antes de la cirugía, evidenciándose un papel mediador del número de los FAEs en esta relación. Sin embargo, cuando se emplea la DDD de los FAEs como mediador en la relación entre el rendimiento en la prueba EpiTrack y la calidad de vida, no se encuentran efectos indirectos significativos. Esto podría deberse a que el número de FAEs es un indicador más relacionado con la politerapia (e, indirectamente, con los efectos potenciales de las interacciones) que la DDD (que obvia las diferencias entre las características de los fármacos). Así, a medida que aumenta el número de FAEs, las interacciones potenciales entre ellos aumentan y esto podría potenciar efectos no deseados y, consecuentemente, afectar a la cognición y a la calidad de vida.

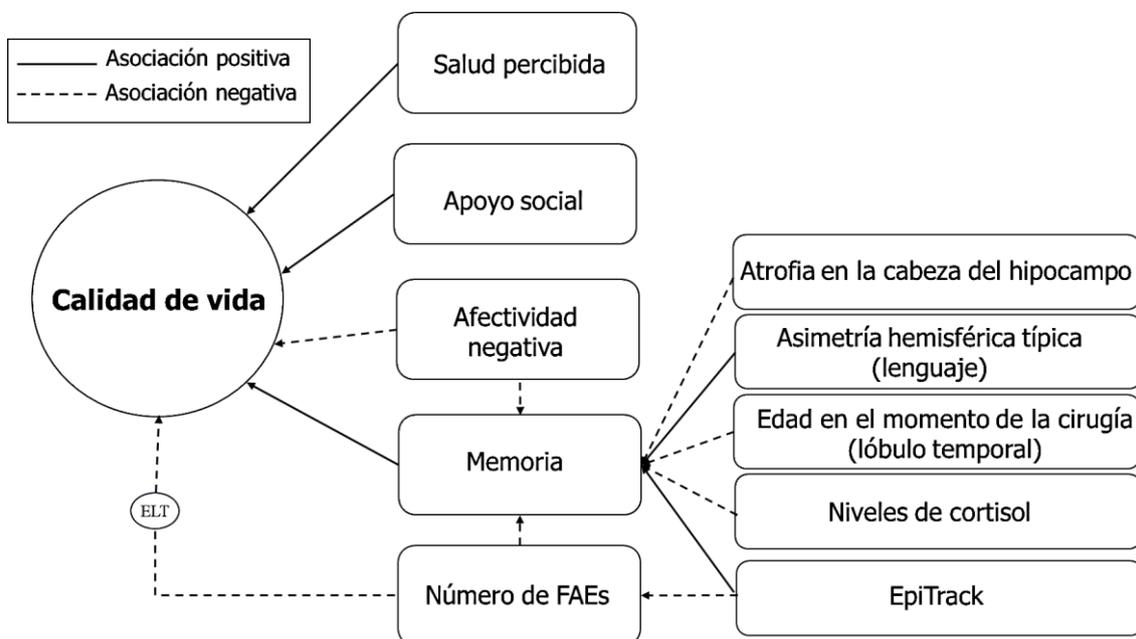
Entre las subescalas de calidad de vida, los resultados muestran que la puntuación total del EpiTrack está significativamente asociada a las subescalas de preocupación por las crisis y el funcionamiento social a través del número de FAEs, pero el número de FAEs no medió en la relación entre el rendimiento cognitivo y el resto de las subescalas de la calidad de vida. Estos resultados sugieren que los déficits atencionales pueden sesgar la atención selectiva hacia la información relacionada con la preocupación por las crisis (Zeitlin et al., 1995), siendo un marcador de vulnerabilidad emocional en pacientes con ELT (Lanteaume et al., 2009) y actuar como un factor de riesgo para una pobre integración social (Steiger y Jokeit, 2017). Las subescalas de preocupación por las crisis y de funcionamiento social se han propuesto como los discriminadores más potentes de

diferentes grupos en función de la gravedad de epilepsia (Devinsky et al., 1995), lo que podría explicar la sensibilidad de estas subescalas al papel mediador de la politerapia.

Hasta donde sabemos, este estudio es el primero que explora el efecto mediador de la politerapia en la asociación entre el EpiTrack y la calidad de vida en pacientes con ELT. Estudios anteriores también encontraron efectos significativos de los dominios cognitivos sociales y emocionales en la calidad de vida de los pacientes con ELT, pero sin explorar el posible efecto mediador de los FAEs (Cano-López et al., 2018; Ehrlich et al., 2019; Giovagnoli y Avanzini, 2000) y los resultados están lejos de ser homogéneos (Chen et al., 2018).

En su conjunto, los estudios de la presente Tesis Doctoral complementan el modelo propuesto por Cano-López (2019) y modificado de Baker et al. (1993) sobre la calidad de vida en personas con epilepsia, incluyendo el papel de la politerapia y su efecto sobre las funciones atencionales y ejecutivas en el conjunto de interacciones. Un esquema del modelo completo puede observarse en la Figura 2.

**Figura 2:** Modelo de calidad de vida en pacientes con epilepsia farmacorresistente basado en Cano-López (2019) y en los resultados de la Tesis.



### 7.1. Limitaciones generales de los estudios y direcciones futuras

Aunque las limitaciones de cada estudio han sido descritas en la correspondiente sección de discusión de cada uno de ellos, a continuación, se presentan algunas limitaciones generales a tener en cuenta para interpretar y generalizar adecuadamente los resultados de esta Tesis.

En primer lugar, el tamaño de la muestra determina, en muchas ocasiones, una selección de variables a considerar y no permite realizar análisis específicos en subgrupos de pacientes basados en el tipo de epilepsia (e.g., ELF), clasificando a los pacientes en dos grupos generales: ELT y epilepsia extratemporal. Un mayor tamaño de la muestra permitiría obtener información sobre estos subgrupos, asegurando la potencia estadística. En segundo lugar, el instrumento EpiTrack, a pesar de haber demostrado su capacidad predictiva, no aborda todos los dominios cognitivos sugeridos por la ILAE (Vogt et al., 2017). Por ello, sería especialmente interesante contar con instrumentos que evalúen el impacto de los fármacos en la evaluación neuropsicológica integral del paciente. En tercer lugar, otro aspecto a tener en cuenta es que el EpiTrack, aunque se haya considerado en la presente Tesis Doctoral como un indicador cognitivo del impacto de los fármacos, no deja de ser un instrumento para la evaluación de procesos atencionales y funciones ejecutivas, relacionados *per se* con la memoria. Además, los fármacos inciden sobre todos estos procesos cognitivos y median la relación entre ellos. Por ello, es posible que parte de los efectos de los fármacos se encuentren solapados entre ellos, dificultando su separación sobre los diferentes dominios cognitivos. En cuarto lugar, los indicadores farmacológicos con los que se cuenta (número de FAEs y DDD) solapan el impacto dramático que algunos fármacos tienen sobre la cognición. En este sentido, sería interesante desarrollar indicadores farmacológicos que ponderen las dosis de fármacos concretos. A este respecto, dado el tamaño muestral y la alta variabilidad en la posología de los diferentes FAEs entre los pacientes, no se han llevado a cabo análisis en función de fármacos concretos. En quinto lugar, aunque la realización de estudios longitudinales permite obtener un conocimiento más profundo de los aspectos explorados, parte de los estudios de la presente Tesis fueron transversales. También sería deseable examinar el efecto de la politerapia sobre la calidad de vida antes y después de la introducción de un nuevo FAE en el protocolo farmacológico, así como los efectos del reajuste de fármacos tras la cirugía. En muchas ocasiones, los tiempos de las decisiones clínicas no hacen posible un seguimiento tan exhaustivo en estos estudios. Por último, por razones éticas

obvias, no es posible tampoco manipular la dosis ni el protocolo farmacológico o quirúrgico con fines experimentales. También por razones éticas y deontológicas, no es posible contar con grupos de control sin tratamiento con los que comparar adecuadamente desde un punto de vista experimental. Esto nos lleva a considerar que la presente Tesis tiene un planteamiento experimental, en la que se extraen conclusiones a partir de estadísticos de grupos de pacientes. Este planteamiento, necesario para el avance en el conocimiento, no puede obviar la amplia variabilidad existente desde un punto de vista clínico y que enfatiza la evaluación y el tratamiento del caso único. En este sentido, podría decirse que hay tantas patologías como pacientes, haciéndose necesaria la evaluación e intervención individualizada desde una perspectiva integral del individuo.

## *7.2. Implicaciones clínicas*

A pesar de sus limitaciones, la presente Tesis Doctoral supone un avance en el conocimiento de la Neuropsicología en la epilepsia farmacorresistente, ya que apunta a la relevancia de la politerapia sobre los aspectos cognitivos y la calidad de vida de estos pacientes. En este sentido, se enfatiza la necesidad de considerar datos farmacológicos en la evaluación neuropsicológica pre y postquirúrgica de cara a desarrollar valoraciones integrales del estatus del paciente antes de la intervención y pronosticar su situación posterior. Además, proporciona un criterio de riesgo para valorar el impacto cognitivo y sobre la calidad de vida, fácilmente registrable en la práctica clínica como es el número de fármacos (tres o más). Este resultado puede ser especialmente relevante, teniendo en cuenta que los efectos adversos cognitivos del tratamiento con FAEs pueden causar cambios cognitivos dinámicos y reversibles, por lo que la gestión y el control de la evolución cognitiva de los pacientes podría ayudar a mejorar su calidad de vida.

En términos metodológicos, los diferentes estudios apuntan a que el EpiTrack es sensible al impacto cognitivo de la politerapia sobre la memoria y a los cambios postquirúrgicos de esta, por tanto, es un recurso valioso, aunque con limitaciones, en la evaluación neuropsicológica prequirúrgica de los pacientes con epilepsia. Su inclusión en los protocolos de evaluación contribuiría a la predicción del riesgo de deterioro de la memoria postquirúrgica, mejorando definitivamente la calidad de la evaluación. Otro aspecto metodológico importante hace referencia al procesamiento de los diferentes fármacos en cada uno de los pacientes mediante variables como la DDD, parámetro que

refleja la carga farmacológica, y no únicamente el número de fármacos. En la presente Tesis, esta variable ha sido tratada de manera que unificaba todos los fármacos que toma un paciente con el objetivo de aumentar la potencia estadística de los análisis. No obstante, ofrece la oportunidad de ser calculada para diferentes tipos de fármacos en función de sus mecanismos de acción y esta información puede ser valiosa para la valoración neuropsicológica de los pacientes neurológicos en general y en los pacientes con epilepsia en particular.

De manera global, los estudios que componen esta Tesis incluyen variables sociodemográficas, clínicas, neuropsicológicas y farmacológicas. La necesidad de unificar el estudio de variables de naturaleza tan diferente en una misma muestra enfatiza la necesidad de abordar el tratamiento de estos pacientes desde una perspectiva integral en unidades multidisciplinarias, en las que diferentes profesionales aportan su visión sobre un mismo caso. Este enfoque se ha mantenido tanto en el desarrollo de los diferentes estudios como en la interpretación de los resultados y, de manera más formal, en la Dirección de esta Tesis.

Por todo ello, se entiende que la presente Tesis contribuye al desarrollo del rol profesional en el campo de la Neuropsicología de la epilepsia, mejorando los estándares de calidad de la evaluación neuropsicológica desde una perspectiva integral del paciente.



## **CAPÍTULO 8**

### **Conclusiones**



A partir de los resultados de la presente Tesis Doctoral se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. La DDD de los FAEs se asocia con el rendimiento en tareas de memoria en el IAP, convirtiéndose en una posible variable de confusión. Sin embargo, el número de FAEs no se asocia significativamente con dicho rendimiento.
2. Existe una asociación positiva y significativa entre el rendimiento en tareas de memoria en el IAP y en la evaluación neuropsicológica rutinaria. No obstante, los indicadores farmacológicos (número y DDD de los FAEs) no se asocian significativamente con el rendimiento en tareas de memoria en la evaluación neuropsicológica rutinaria.
3. Los pacientes que tienen un deterioro significativo en las funciones atencionales y ejecutivas evaluadas con el EpiTrack presentan un funcionamiento mnésico más pobre que los que presentan un rendimiento intacto en el EpiTrack, independientemente del momento temporal (antes y después de la cirugía).
4. El rendimiento en el EpiTrack interactúa con el número de FAEs antes de la cirugía, de manera que los pacientes con deterioro significativo en el EpiTrack que toman tres o cuatro FAEs presentan peor funcionamiento de la memoria que aquellos con un rendimiento intacto en el EpiTrack. Sin embargo, no se observan diferencias en el funcionamiento de la memoria dependiendo del rendimiento en el EpiTrack en pacientes que toman dos FAEs.
5. Los pacientes que presentan un deterioro significativo en la prueba EpiTrack presentan un declive postquirúrgico en la memoria. El rendimiento en el EpiTrack interactúa con el número de FAEs en la evolución mnésica tras la cirugía, de manera que los pacientes con deterioro en la prueba EpiTrack que toman tres o cuatro FAEs presentan mayor declive postquirúrgico de memoria que aquellos con rendimiento intacto en el EpiTrack que toman tres o cuatro FAEs. No existen diferencias en la evolución postquirúrgica de la memoria dependiendo del rendimiento en el EpiTrack en pacientes que toman dos FAEs.
6. Las funciones atencionales y ejecutivas evaluadas con el EpiTrack son capaces de predecir diferentes patrones de evolución de memoria verbal después de la cirugía, y las mejorías postquirúrgicas en memoria se asocian con mejorías en calidad de vida.

7. Las funciones atencionales y ejecutivas evaluadas con la prueba EpiTrack predicen significativamente la calidad de vida de estos pacientes antes de la cirugía, evidenciándose un papel mediador del número de los FAEs en esta relación. Sin embargo, cuando se emplea la DDD de los FAEs como mediador en la relación entre el rendimiento en la prueba EpiTrack y la calidad de vida, no se encuentran efectos indirectos significativos.

## **CAPÍTULO 9**

### **Resumen general**



## 1. Introducción

La epilepsia es una enfermedad neurológica que afecta a 70 millones de personas en el mundo (Thijs et al., 2019). Esta enfermedad se caracteriza por una predisposición persistente a presentar crisis epilépticas, además de sus consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de la recurrencia de las crisis (Fisher et al., 2005). Dado el grave impacto de las crisis en la vida del paciente, los tratamientos priorizan su control, aunque no están exentos de efectos no deseados.

El primer abordaje terapéutico de la epilepsia es el farmacológico, basado en el uso de fármacos antiepilépticos (FAEs). Aunque los FAEs son eficaces para controlar las crisis epilépticas a través de sus efectos sobre la excitabilidad neuronal, pueden producir efectos adversos (Ben-Menachem et al., 2019; Bittencourt et al., 1993; Dam et al., 1989; De Silva et al., 1996; Ismael, 1990; Knoester et al., 2005; Li et al., 2012; Marson et al., 2007; Mattson et al., 1985; Nieto-Barrera et al., 2001; Privitera et al., 2003; Rastogi et al., 1991; Trinkka et al., 2018).

Los FAEs pueden emplearse tanto en monoterapia como en politerapia. En general, dentro de los efectos adversos a nivel cognitivo, los más comunes son la disminución de la velocidad de procesamiento de la información, el deterioro de la atención y las funciones ejecutivas (Eddy et al., 2011; Quon et al., 2020; Witt y Helmstaedter, 2013). En politerapia se enfatiza la importancia de estudiar detenidamente su posología, resultando especialmente interesante examinar los indicadores generales de farmacología, como son el número de FAEs que toma el paciente, la dosis diaria definida (DDD), y su relación con el funcionamiento cognitivo, afectivo y la calidad de vida. En diferentes estudios se ha encontrado que un mayor número de FAEs y una DDD mayor tienen un impacto negativo en el funcionamiento cognitivo de los pacientes, especialmente en lo que respecta a las funciones atencionales y ejecutivas (Martin et al., 2005; Witt et al., 2015b).

No obstante, en relación a los indicadores farmacológicos, existen discrepancias entre los estudios acerca de qué indicador es más relevante a efectos de su impacto en el funcionamiento cognitivo, si el número de fármacos, la dosis o las concentraciones de fármaco en sangre (Deckers et al., 1997; Helmstaedter et al., 2019; witt et al 2015). Desde el punto de vista del desempeño funcional del paciente en su vida cotidiana, el impacto cognitivo de los fármacos podría ser más relevante. Por ello, los esfuerzos en evaluar

cómo los FAEs pueden afectar al funcionamiento cognitivo en pacientes con epilepsia han dado lugar al desarrollo de un instrumento de cribado específico denominado EpiTrack (Lutz y Helmstaedter, 2005). Este, junto con el cuestionario de Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31), en pacientes con epilepsia, son dos de las escasas pruebas existentes que han sido diseñadas y validadas específicamente en esta población.

Aunque el impacto de la politerapia es especialmente relevante en las funciones atencionales y ejecutivas del paciente, en algunos estudios se ha encontrado que, cuanto mayor es el número de FAEs concomitantes que toma el paciente, peor es el funcionamiento mnésico (Alessio et al., 2004; DeGeorge et al., 2021; Durwen and Elger, 1993; Giovagnoli et al., 1997; Höller et al., 2020; Kunić et al., 2022; Thompson and Trimble, 1983; Wang et al., 2020). Todos estos estudios sobre el impacto de los FAEs en la memoria se han realizado en el contexto de una evaluación neuropsicológica rutinaria en reposo. Otros contextos clínicos como el procedimiento amobarbital intracarotideo (IAP) ofrecen una oportunidad de estudio muy valiosa sobre el impacto directo de los FAEs en la memoria, siendo un procedimiento prequirúrgico que permite un mayor control farmacológico que la evaluación neuropsicológica rutinaria.

En resumen, la investigación en farmacología de la epilepsia es incesante, aunque la amplia variabilidad individual en el tipo, número y dosis de FAEs administrados supone un reto para el estudio de los efectos cognitivos de los fármacos. Por ello, es de vital importancia el desarrollo de indicadores cognitivos del impacto de los fármacos sobre la memoria y la calidad de vida de estos pacientes.

La mayoría de los pacientes con epilepsia logran un adecuado control de las crisis epilépticas con los FAEs (Kwan et al., 2011). Sin embargo, en la actualidad, todavía el 30% de los pacientes presentan una epilepsia farmacorresistente (Kwan et al., 2011). Los pacientes con epilepsias farmacorresistentes focales pueden ser valorados en una unidad multidisciplinar, especializada en epilepsia farmacorresistente. Tras la valoración los posibles riesgos y beneficios para el paciente, pueden optar a ser sometidos a cirugía de la epilepsia, consistente en la resección de la zona epileptógena (Wiebe, 2003; Kwan, 2011). Tras la cirugía, de demostrada eficacia en el control de las crisis, alrededor de un tercio de los pacientes pueden padecer efectos cognitivos adversos, especialmente en el funcionamiento mnésico (Baxendale et al., 2019). Todo ello ha favorecido que el papel de la evaluación neuropsicológica en la valoración prequirúrgica de los pacientes con

epilepsia haya evolucionado con el tiempo, hasta convertirse en una parte esencial en los protocolos de evaluación multidisciplinar con estos pacientes (Vogt et al., 2017).

En último término, tanto los tratamientos de la epilepsia como la evaluación neuropsicológica persiguen mejorar la calidad de vida del paciente y su funcionalidad en la vida cotidiana. Entre los pacientes con epilepsia, aquellos que son resistentes a los fármacos informan de una peor calidad de vida (Aydemir et al., 2004; Meldolesi et al., 2006; Pulsipher et al., 2006). Con este razonamiento, los estudios de Baker et al. (1993) y de nuestro laboratorio (Cano-López et al., 2018) han permitido concretar un modelo de calidad de vida y salud en personas con epilepsia, incluyendo los dominios físico, social y psicológico (emocional y cognitivo).

Entre los factores que modulan la calidad de vida de los pacientes se encuentra la politerapia y el rendimiento en memoria. Respecto a la politerapia, en general, se ha hallado una asociación negativa y significativa (Alexander et al., 2018; Azuma y Akechi, 2014; Mosaku et al., 2006; Wang et al., 2022). Respecto a la memoria, en general, se ha encontrado que el funcionamiento mnésico, evaluado mediante pruebas objetivas e informado subjetivamente, se asocia significativamente con la calidad de vida de los pacientes, existiendo cierto consenso al respecto (Alonso-Vanegas et al., 2013; Cano-López et al., 2018; da Silva et al., 2007; Dias et al., 2017; de la Loge et al., 2016; Giovagnoli y Avanzini, 2000; Leidy et al., 1999; Perrine et al., 1995).

Sin embargo, los diferentes estudios abordan los efectos de los FAEs sobre la calidad de vida o sobre la memoria separadamente sin que existan, hasta donde sabemos, estudios que examinen la interrelación entre calidad de vida, memoria y el impacto de los FAEs en una misma muestra. Tampoco existen estudios que consideren el papel de los efectos adversos de los FAEs sobre otros dominios cognitivos como las funciones atencionales y ejecutivas, este último como indicador cognitivo de los FAEs.

Por todo ello, el objetivo de la presente Tesis Doctoral radica en clarificar las interrelaciones entre politerapia, memoria y calidad de vida en una misma muestra. El conocimiento de estos mecanismos permitiría diseñar protocolos farmacológicos y psicosociales que optimicen la calidad de vida de los pacientes con epilepsia farmacorresistente.

## 2. Objetivos e hipótesis

Así pues, el objetivo general de la presente Tesis puede desglosarse en los siguientes objetivos específicos e hipótesis que se abordan a través de cuatro estudios:

**Objetivo específico 1:** Determinar si existe una asociación entre los indicadores farmacológicos (número y DDD de los FAEs) y el funcionamiento de la memoria en una prueba neuropsicológica como es el IAP, especialmente útil para la predicción de la evolución mnésica tras la cirugía (Trener y Loring, 1995), dependiendo de la integridad funcional de cada uno de los hemisferios en pacientes con epilepsia farmacorresistente. Además, queremos analizar el impacto de los indicadores farmacológicos en el funcionamiento mnésico en la evaluación neuropsicológica rutinaria y estudiar su correspondencia con la evaluación del IAP.

La evaluación de la memoria es una parte esencial de la evaluación neuropsicológica rutinaria en estos pacientes (Vogt et al., 2017; Witt y Helmstaedter, 2015; Helmstaedter, 2013). El IAP es un procedimiento que permite estudiar el funcionamiento de la memoria en un contexto más controlado farmacológicamente que la evaluación neuropsicológica rutinaria. Sin embargo, hasta donde sabemos, no existe ningún estudio que haya examinado los posibles efectos de los FAEs en el rendimiento de la memoria en el IAP, considerando el número de FAEs y la DDD de los pacientes en su conjunto, y analizando su correspondencia con los resultados de la evaluación neuropsicológica rutinaria. La literatura previa describe que la politerapia se ha asociado a un pobre funcionamiento cognitivo (Helmstaedter y Witt, 2010; Lutz y Helmstaedter, 2005; Samarasekera et al., 2015), especialmente en las funciones verbales (Witt et al., 2013).

Por ello, hipotetizamos que un mayor número de FAEs y una mayor DDD se asociarán con un peor funcionamiento de la memoria en el IAP. A su vez, se espera que exista una asociación positiva entre el rendimiento de memoria en el IAP y en la evaluación neuropsicológica rutinaria. No obstante, hipotetizamos que la relación entre los indicadores farmacológicos y el funcionamiento de la memoria será menos potente en la evaluación neuropsicológica rutinaria que en el IAP, por ser un contexto menos controlado en el que pueden ponerse en marcha mecanismos de compensación hemisférica que podrían suavizar los efectos de los FAEs sobre la memoria.

Este objetivo se abordará en el Estudio 1.

**Objetivo específico 2:** Conocer la capacidad predictiva de los indicadores farmacológicos (número de FAEs) y su efecto secundario sobre la atención y función ejecutiva (EpiTrack) en diferentes perfiles de memoria y su evolución tras el tratamiento quirúrgico, así como la asociación entre estos perfiles y la calidad de vida en pacientes con epilepsia farmacorresistente.

La calidad de vida es un constructo multidimensional para cuya evaluación es necesaria una valoración neuropsicológica integral. Esta evaluación permite establecer el funcionamiento cognitivo prequirúrgico, especialmente el funcionamiento mnésico, y el nivel de calidad de vida, así como predecir la evolución cognitiva y de calidad de vida tras la cirugía (Baxendale et al., 2019; Lee, 2010). Dicha capacidad predictiva gana especial relevancia por el impacto de la cirugía en la cognición, en el funcionamiento mnésico en particular, y en la calidad de vida (Baxendale et al., 2019; Fiest et al., 2014; Ives-Deliperi y Butler, 2017; Malmgren et al., 1997; Pauli et al., 2017; Seiam et al., 2011; Selai et al., 1999; Spencer et al., 2007).

La atención y el funcionamiento ejecutivo son habilidades cognitivas básicas necesarias para las funciones cognitivas de orden superior como la memoria verbal o visual (Stuss y Alexander, 2000) y estudios previos han mostrado que los déficits en la atención y la función ejecutiva tienen un impacto negativo en el funcionamiento de la memoria en varias poblaciones clínicas (Busch et al. 2005; Temple et al. 2006; Tremont et al. 2000). Los resultados de los estudios de neuroimagen apoyan esta asociación entre dominios cognitivos, mostrando una conectividad funcional entre diferentes regiones del cerebro (Bota et al., 2015; Dinkelacker et al., 2015; Garcia-Ramos et al., 2016). Para evaluar los déficits atencionales y en función ejecutiva de manera específica en pacientes con epilepsia se ha desarrollado la prueba EpiTrack (Lutz y Helmstaedter, 2005), que se ha mostrado sensible al efecto adverso de la politerapia en estas funciones (Helmstaedter et al., 2019; Helmstaedter y Witt, 2013; Lutz and Helmstaedter, 2005; Samarasekera et al., 2015; Witt et al., 2015b). Sin embargo, hasta donde sabemos, no existen estudios que hayan analizado la interacción entre los indicadores farmacológicos (número de FAEs) y cognitivo, mediante la evaluación de la atención y función ejecutiva (EpiTrack), y su impacto en el funcionamiento mnésico en esta población. Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, hipotetizamos que los pacientes que tienen un deterioro significativo en las funciones atencionales y ejecutivas evaluadas con el EpiTrack presentarán un

funcionamiento mnésico más pobre que los que presentan un rendimiento intacto en el EpiTrack, especialmente cuando toman un mayor número concurrente de FAEs.

Además, estudios previos han encontrado que el deterioro de la memoria depende de la conectividad estructural y funcional del cerebro (Doucet et al., 2015; Garcia-Pallero et al., 2020) y que la activación de las áreas extratemporales durante la codificación de la memoria es relevante para predecir una adecuada evolución de la memoria postquirúrgica (Sidhu et al., 2015). En las epilepsias de larga duración, el pronóstico cognitivo tras la cirugía está unido al inherente deterioro de las funciones cognitivas (Elger et al., 2004; Oyegbile et al., 2004), al que se añade el impacto cognitivo de la politerapia (Beltramini et al., 2015; Hermann et al., 2006).

Por ello, hipotetizamos que los pacientes que presentan un deterioro significativo en la prueba EpiTrack tendrán un declive en la memoria postquirúrgica, especialmente cuando toman mayor número de FAEs, aspecto que no sucederá en los pacientes que presentan un rendimiento intacto en la prueba EpiTrack.

El deterioro mnésico se ha asociado a una pobre calidad de vida en pacientes con epilepsia (Cano-López et al., 2018; de la Loge et al., 2016; Giovagnoli y Avanzini, 2000; Welton et al., 2020) y los pacientes informan de que las alteraciones en esta función cognitiva resultan altamente disruptivas para su funcionalidad en la vida cotidiana. Teniendo en cuenta la estrecha relación entre las funciones atencionales y ejecutivas y el funcionamiento mnésico encontradas en previos estudios y expuestas anteriormente (Busch et al. 2005; Temple et al. 2006; Tremont et al. 2000), hipotetizamos que la puntuación total del EpiTrack se asociará significativamente con la evolución mnésica postquirúrgica y que dicha evolución mnésica se asociará con la evolución de la calidad de vida tras la cirugía.

Este objetivo se abordará en los estudios 2 y 3.

**Objetivo específico 3:** Analizar el impacto cognitivo, evaluado con el EpiTrack, sobre la calidad de vida en pacientes con ELT, considerando la posible influencia de la politerapia, mediante el uso de indicadores farmacológicos (i.e., número y DDD de los FAEs).

A partir de estudios anteriores con pacientes diagnosticados de epilepsia, puede deducirse que la politerapia se relaciona tanto con el rendimiento en el EpiTrack como

con la calidad de vida. Por un lado, se ha probado la sensibilidad del EpiTrack al efecto adverso de la politerapia (Helmstaedter et al., 2019; Helmstaedter y Witt, 2013; Lutz y Helmstaedter, 2005; Samarasekera et al., 2015; Witt et al., 2015b), ya que un mayor número de FAEs y DDD se ha asociado a un peor rendimiento en esta prueba (Helmstaedter et al., 2019; Helmstaedter y Witt, 2013; Lutz y Helmstaedter, 2005; Martin et al., 2005; Samarasekera et al., 2015; Witt et al., 2015b). Por otro lado, los datos apuntan a un posible impacto significativo de la politerapia, directamente, sobre la calidad de vida de estos pacientes (Yue et al., 2011; George et al., 2015; Lin et al., 2016; Moran et al., 2020).

A su vez, existen estudios que relacionan positiva y significativamente el rendimiento en el EpiTrack con la calidad de vida (Witt y Helmstaedter, 2012; Witt et al., 2014a), lo que nos hace plantearnos si la politerapia, que se asocia tanto al EpiTrack como a la calidad de vida, media también esta relación entre ambos.

Por ello, hipotetizamos que las funciones atencionales y ejecutivas evaluadas con la prueba EpiTrack predicen significativamente la calidad de vida de estos pacientes, evidenciándose un papel mediador del número y de la DDD de los FAEs en esta asociación.

Este objetivo se abordará en el estudio 4.

### **3. Estudios desarrollados**

#### **3.1. Estudio 1**

Este estudio se realizó con el objetivo de dilucidar si existe una asociación entre la politerapia (número y DDD de los FAEs) y el funcionamiento de la memoria en el IAP, así como analizar el impacto de la politerapia sobre el funcionamiento mnésico en la evaluación neuropsicológica rutinaria y estudiar su correspondencia con la evaluación mnésica del IAP. Para ello, 59 pacientes con epilepsia farmacorresistente fueron sometidos a una evaluación neuropsicológica prequirúrgica. Una de las evaluaciones fue mediante el procedimiento del IAP y la otra mediante una evaluación neuropsicológica rutinaria realizada fuera del IAP. En las dos se analizó la memoria verbal y visual. Los resultados indicaron que la DDD de los FAEs se asoció con un menor rendimiento en la

puntuación total de la memoria en el IAP, incluso controlando las variables demográficas y clínicas, por lo que la DDD puede considerarse una variable de confundido. Esta relación fue especialmente prominente en los pacientes que tenían el foco epiléptico en el hemisferio dominante izquierdo. Sin embargo, no se ha encontrado una asociación significativa entre la DDD y el número de fármacos con las puntuaciones de memoria en la evaluación neuropsicológica rutinaria realizada fuera del IAP. Estos resultados apuntan a que la DDD en politerapia es un confundente para el rendimiento en memoria en situación de drástica disminución de la actividad neural (inactivación hemisférica), pero no cuando ambos hemisferios colaboran en la tarea, debido posiblemente a mecanismos de compensación hemisférica. En términos de hipótesis propuestas, éstas se confirman parcialmente, ya que sí se ha encontrado una asociación negativa entre la DDD y el funcionamiento de la memoria durante el IAP, pero la asociación entre los indicadores farmacológicos y el funcionamiento de la memoria en la evaluación neuropsicológica rutinaria no ha sido significativa.

### **3.2. Estudio 2**

El segundo estudio se realizó con el objetivo de evaluar si el rendimiento en atención y funciones ejecutivas evaluado con el instrumento de cribado EpiTrack, sensible al efecto secundario cognitivo de la politerapia, puede diferenciar perfiles de memoria y de calidad de vida antes de la cirugía. También se pretendía detectar diferentes patrones de cambio posquirúrgicos de memoria y calidad de vida, teniendo en cuenta otros factores clínicos. Para ello, se realizó una evaluación neuropsicológica a 77 pacientes con epilepsia farmacorresistente que se sometieron a cirugía antes y 12 meses después. La muestra de pacientes se dividió en dos grupos en función de su rendimiento en el EpiTrack: un grupo con deterioro en el EpiTrack y otro con un rendimiento en el EpiTrack relativamente preservado. En general, los resultados indicaron que el instrumento EpiTrack puede diferenciar perfiles de memoria en pacientes con epilepsia farmacorresistente que se van a someter a un procedimiento quirúrgico. En concreto, los pacientes con un rendimiento de EpiTrack deteriorado tienen peor memoria verbal y visual que aquellos con un rendimiento en EpiTrack preservado, independientemente del momento. Por otra parte, los grupos formados con el rendimiento en el EpiTrack también difieren en los cambios postquirúrgicos de la memoria verbal, donde los pacientes con un rendimiento en el EpiTrack deteriorado presentan un declive postquirúrgico significativo. Esto no sucede con los pacientes con un rendimiento preservado en el EpiTrack. Además,

no hubo diferencias entre grupos en los perfiles o cambios posquirúrgicos de la calidad de vida, pero una mejoría en la memoria verbal inmediata se correspondía con una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Estos resultados subrayan la utilidad del EpiTrack para detectar diferentes patrones de disfunción de la memoria verbal y visual, así como para predecir el deterioro de la memoria verbal posquirúrgica. Así, la inclusión del EpiTrack en la evaluación neuropsicológica prequirúrgica de pacientes con epilepsia podría contribuir a la predicción de su riesgo de declive de memoria posquirúrgico, mejorando la calidad de la evaluación.

### **3.3. Estudio 3**

El objetivo es examinar el efecto de la interacción entre politerapia y funciones ejecutivo-atencionales sobre la memoria, tanto antes como después de la cirugía. Para ello, realizamos dos experimentos: en el primero, se evaluó a 125 pacientes antes de la cirugía, y; en el segundo, a 72 pacientes al año de la cirugía. Los resultados previos a la cirugía indican que el número de FAEs, por sí solo, no tiene un efecto significativo sobre el funcionamiento de la memoria a nivel prequirúrgico ni sobre su evolución tras la cirugía. Solo la interacción con el EpiTrack y el número de FAEs es un predictor significativo de las funciones mnésicas, demostrando la relación existente entre el número de FAEs y el EpiTrack y su efecto sobre la memoria. En general, los pacientes que toman tres o más FAEs y, además, presentan un rendimiento deteriorado en el EpiTrack tienen peor funcionamiento mnésico que los pacientes que toman tres o más FAEs y presentan un rendimiento preservado en el EpiTrack. En pacientes que toman dos FAEs no se observa esta interacción entre politerapia y el rendimiento en el EpiTrack. Tras la cirugía, los pacientes con un deterioro en el EpiTrack y que toman tres o cuatro FAEs presentan mayor declive postquirúrgico de memoria que aquellos con rendimiento intacto en el EpiTrack que toman tres o cuatro FAEs. Sin embargo, no existen diferencias en la evolución postquirúrgica de la memoria dependiendo del rendimiento en el EpiTrack en pacientes que toman dos FAEs. Estos resultados avalan las hipótesis formuladas sobre la interacción entre la politerapia, el EpiTrack y la memoria de esta población.

### **3.4. Estudio 4**

Finalmente, el estudio 4 analiza si el EpiTrack predice la calidad de vida en pacientes con ELT farmacorresistente, considerando el posible papel mediador de los FAEs (número y DDD) y controlando los factores clínicos y psicológicos (cognitivos y

emocionales). Para ello, se ha realizado una evaluación neuropsicológica prequirúrgica a 75 pacientes con ELT farmacorresistente. Para medir el impacto cognitivo sobre la calidad de vida, en este estudio hemos realizado el análisis con la puntuación total del EpiTrack entendida como una variable continua. Los resultados de este estudio 4 reflejan que la puntuación del EpiTrack es un predictor significativo de la calidad de vida de estos pacientes, incluso después de controlar los dominios clínicos y psicológicos, mediando el número de FAEs esta relación. De hecho, la varianza de la calidad de vida explicada por el modelo de mediación fue del 56%. En lo que respecta al cumplimiento de nuestras hipótesis, éstas se cumplen parcialmente, dado que las funciones atencionales y ejecutivas evaluadas con la prueba EpiTrack predicen significativamente la calidad de vida de estos pacientes antes de la cirugía, evidenciándose un papel mediador del número de los FAEs en esta relación. Sin embargo, no se encuentran efectos indirectos significativos cuando se emplea la DDD de los FAEs. Esto podría deberse a que el número de FAEs es un indicador más relacionado con la politerapia que la DDD. Así, a medida que aumenta el número de FAEs, las interacciones potenciales entre ellos aumentan y esto podría potenciar efectos no deseados y, consecuentemente, afectar a la cognición y a la calidad de vida.

#### **4. Conclusiones principales**

1. La DDD de los FAEs se asocia con el rendimiento en tareas de memoria en el IAP, convirtiéndose en una posible variable de confusión.
2. Los indicadores farmacológicos (número y DDD de los FAEs) no se asocian significativamente con el rendimiento en tareas de memoria en la evaluación neuropsicológica rutinaria.
3. Los pacientes que tienen un deterioro significativo en las funciones atencionales y ejecutivas evaluadas con el EpiTrack presentan un funcionamiento mnésico más pobre que los que presentan un rendimiento intacto en el EpiTrack.
4. El rendimiento en el EpiTrack interactúa con el número de FAEs antes de la cirugía, de manera que los pacientes con deterioro significativo en el EpiTrack que toman tres o cuatro FAEs presentan peor funcionamiento de la memoria que aquellos con un rendimiento intacto en el EpiTrack.

5. Los pacientes que presentan un deterioro significativo en la prueba EpiTrack presentan un declive postquirúrgico en la memoria. El rendimiento en el EpiTrack interactúa con el número de FAEs en la evolución mnésica tras la cirugía, de manera que los pacientes con deterioro en la prueba EpiTrack que toman tres o cuatro FAEs presentan mayor declive postquirúrgico de memoria que aquellos con rendimiento intacto en el EpiTrack que toman tres o cuatro FAEs.
6. Las funciones atencionales y ejecutivas evaluadas con el EpiTrack son capaces de predecir diferentes patrones de evolución de memoria verbal después de la cirugía, y las mejorías postquirúrgicas en memoria se asocian con mejorías en calidad de vida.
7. Las funciones atencionales y ejecutivas evaluadas con la prueba EpiTrack predicen significativamente la calidad de vida de estos pacientes antes de la cirugía, evidenciándose un papel mediador del número de los FAEs en esta relación.

## **5. Implicaciones clínicas**

La presente Tesis Doctoral supone un avance en el conocimiento de la Neuropsicología en la epilepsia farmacorresistente, ya que apunta a la relevancia de la politerapia sobre los aspectos cognitivos y la calidad de vida de estos pacientes. En este sentido, se enfatiza la necesidad de considerar datos farmacológicos en la evaluación neuropsicológica pre y postquirúrgica de cara a desarrollar valoraciones integrales del estatus del paciente antes de la intervención y pronosticar su situación posterior. Además, proporciona un criterio de riesgo para valorar el impacto cognitivo y sobre la calidad de vida, fácilmente registrable en la práctica clínica como es el número de fármacos (tres o más). Además, los diferentes estudios apuntan que el EpiTrack es sensible al impacto cognitivo de la politerapia sobre la memoria y a los cambios postquirúrgicos de esta, por tanto, es un recurso valioso en la evaluación neuropsicológica prequirúrgica de los pacientes con epilepsia. Su inclusión en los protocolos de evaluación contribuiría a la predicción del riesgo de deterioro de la memoria postquirúrgica, mejorando definitivamente la calidad de la evaluación.

## FINANCIACIÓN

Los estudios presentados en esta Tesis han formado parte de los proyectos número PSI2015-66600-P y PID2020-118992RB-I00, financiados por MCIN/AEI/10.13039/501100011033



También, esta Tesis se ha realizado en el marco de un convenio de colaboración entre el Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (ISS La Fe) y la Universitat de València.

## REFERENCIAS

- Abrahams, S., Pickering, A., Polkey, C. E., & Morris, R. G. (1997). Spatial memory deficits in patients with unilateral damage to the right hippocampal formation. *Neuropsychologia*, 35, 11-24. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(96\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(96)00051-6)
- Adebayo, P. B., Akinyemi, R. O., Ogun, S. A., & Ogunniyi, A. (2014). Seizure severity and health-related quality of life of adult Nigerian patients with epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*, 129, 102-108. <https://doi.org/10.1111/ane.12146>
- Aguilar, J. C., García, A. L., Bono, E. G., Villanueva, V., Hampel, K. G., & López, I. C. (2022). La inserción académica y laboral como un factor asociado a la calidad de vida en pacientes con epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal. *Revista de neurología*, 74, 219-227. <https://doi.org/10.33588/rn.7407.2020684>
- Ahmed, G. K., Elbeh, K., Elserogy, Y., & Mostafa, S. (2021). Effect of long-term administration of clonazepam, carbamazepine, and valproate on cognitive, psychological, and personality changes in adult epilepsy: a case-control study. *Middle East Current Psychiatry*, 28, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s43045-021-00161-1>
- Ahn, S. J., Kim, T. J., Cha, K. S., Jun, J. S., Byun, J. I., Shin, Y. W., ... & Jung, K. Y. (2021). Effects of perampanel on cognition and quantitative electroencephalography in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 115, 107514. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107514>
- Aikia, M., Salmenpera, T., Partanen, K., & Kalvianen, R. (2001). Verbal memory in newly diagnosed patients and patients with chronic left temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2, 20-27. <https://doi.org/10.1006/ebch.2000.0140>
- Akdemir, V., Sut, N., & Guldiken, B. (2016). Factors affecting the quality of life in drug-resistant epilepsy patients. *Acta Neurologica Belgica*, 116, 513-518. <https://doi.org/10.1007/s13760-016-0622-5>
- Alanis-Guevara, I., Pena, E., Corona, T., López-Ayala, T., Lopez-Meza, E., & López-Gómez, M. (2005). Sleep disturbances, socioeconomic status, and seizure control as main predictors of quality of life in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 7, 481-485. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.06.010>

- Aldenkamp, A. P. (1997). Effect of seizures and epileptiform discharges on cognitive function. *Epilepsia*, 38, S52-S55. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb04520.x>
- Aldenkamp, A. P. (2001). Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia*, 42, 46-49. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.00516.x>
- Aldenkamp, A. P., De Krom, M., & Reijns, R. (2003). Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia*, 44, 21-29. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.44.s4.3.x>
- Alessio, A., Damasceno, B. P., Camargo, C. H. P., Kobayashi, E., Guerreiro, C. A. M., & Cendes, F. (2004). Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy & Behavior*, 5, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.10.010>
- Alessio, A., Pereira, F. R., Sercheli, M. S., Rondina, J. M., Ozelo, H. B., Bilevicius, E., ... & Cendes, F. (2013). Brain plasticity for verbal and visual memories in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: an fMRI study. *Human brain mapping*, 34, 186-199. <https://doi.org/10.1002/hbm.21432>
- Alexander, H. B., Broshek, D. K., & Quigg, M. (2018). Quality of life in adults with epilepsy is associated with anticonvulsant polypharmacy independent of seizure status. *Epilepsy & Behavior*, 78, 96-99. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.006>
- Alexandratou, I., Patrikelis, P., Messinis, L., Alexoudi, A., Verentzioti, A., Stefanatou, M., ... & Gatzonis, S. (2021). Long-Term Neuropsychological Outcomes Following Temporal Lobe Epilepsy Surgery: An Update of the Literature. *Healthcare*, 9, 1156. <https://doi.org/10.3390/healthcare9091156>
- Alonso-Vanegas, M. A., Cisneros-Franco, J. M., Castillo-Montoya, C., Martínez-Rosas, A. R., Gómez-Pérez, M. E., & Rubio-Donnadieu, F. (2013). Self-reported quality of life in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy: correlation with clinical variables and memory evaluation. *Epileptic disorders*, 15, 263-271. <https://doi.org/10.1684/epd.2013.0590>

- Alpherts, W. C. J., Vermeulen, J., & Van Veelen, C. W. M. (2000). The Wada test: prediction of focus lateralization by asymmetric and symmetric recall. *Epilepsy research*, 39, 239-249. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(00\)00097-8](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(00)00097-8)
- Alpherts, W. C. J., Vermeulen, J., Van Rijen, P. C., Da Silva, F. L., & Van Veelen, C. W. M. (2006). Verbal memory decline after temporal epilepsy surgery? A 6-year multiple assessments follow-up study. *Neurology*, 67, 626-631. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000230139.45304.eb>
- Alsaadi, T., Kassie, S., El Hammasi, K., Shahrour, T. M., Shakra, M., Turkawi, L., ... & Raoof, M. (2017). Potential factors impacting health-related quality of life among patients with epilepsy: results from the United Arab Emirates. *Seizure*, 53, 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.10.017>
- Amir, M., Roziner, I., Knoll, A., & Neufeld, M. Y. (1999). Self-efficacy and social support as mediators in the relation between disease severity and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 40, 216-224. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02078.x>
- Andelman, F., Fried, I., & Neufeld, M. Y. (2001). Quality of life self-assessment as a function of lateralization of lesion in candidates for epilepsy surgery. *Epilepsia*, 42, 549-555. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.19100.x>
- Andersson-Roswall, L., Engman, E., Samuelsson, H., & Malmgren, K. (2010). Cognitive outcome 10 years after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective controlled study. *Neurology*, 74, 1977-1985. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e39684>
- Army Individual Test Battery. (1944). *Manual of directions and scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.
- Arrotta, K., Reyes, A., Kaestner, E., McDonald, C. R., Hermann, B. P., Barr, W. B., ... & Busch, R. M. (2022). Cognitive phenotypes in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 63, 1671-1681. <https://doi.org/10.1111/epi.17260>
- Asadi-Pooya, A. A., & Sperling, M. R. (2016). *Antiepileptic drugs: a clinician's manual*. Oxford University Press.

- Asadi-Pooya, A. A., & Rostami, C. (2017). History of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 70, 57-60. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.02.020>
- Aydemir, N., Özkara, Ç., Canbeyli, R., & Tekcan, A. (2004). Changes in quality of life and self-perspective related to surgery in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 5, 735-742. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.06.022>
- Azuma, H., & Akechi, T. (2014). Effects of psychosocial functioning, depression, seizure frequency, and employment on quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 41, 18-20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.025>
- Baker, G. A., Smith, D. F., Dewey, M., Jacoby, A., & Chadwick, D. W. (1993). The initial development of a health-related quality of life model as an outcome measure in epilepsy. *Epilepsy Research*, 16, 65-81. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(93\)90041-5](https://doi.org/10.1016/0920-1211(93)90041-5)
- Barr, W. B., & Morrison, C. (2014). *Handbook on the neuropsychology of epilepsy*. New York: Springer.
- Barr, W. B., Chelune, G. J., Hermann, B. P., Loring, D. W., Perrine, K., Strauss, E., Trenerry, M. R., & Westerveld, M. (1997). The use of figural reproduction tests as measures of nonverbal memory in epilepsy surgery candidates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 435-443. <https://doi.org/10.1017/S1355617797004359>
- Barr, W. B. (2019). Understanding the cognitive side effects of antiepileptic drugs: can functional imaging be helpful? *Epilepsy Currents*, 19, 22-23. <https://doi.org/10.1177/1535759718822032>
- Bauman, K., Devinsky, O., & Liu, A. A. (2019). Temporal lobe surgery and memory: Lessons, risks, and opportunities. *Epilepsy & Behavior*, 101, 106596. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106596>
- Bautista, R. E. D., & Glen, E. T. (2009). Seizure severity is associated with quality of life independent of seizure frequency. *Epilepsy & Behavior*, 16, 325-329. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.07.037>

- Baxendale, S., Thompson, P., Harkness, W., & Duncan, J. (2006). Predicting memory decline following epilepsy surgery: a multivariate approach. *Epilepsia*, *47*, 1887-1894. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00810.x>
- Baxendale, S. (2008). The impact of epilepsy surgery on cognition and behavior. *Epilepsy & Behavior*, *12*, 592-599. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.12.015>
- Baxendale, S., Thompson, P. J., & Duncan, J. S. (2008). Improvements in memory function following anterior temporal lobe resection for epilepsy. *Neurology*, *71*, 1319-1325. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319699.04265.fd>
- Baxendale, S., Thompson, P. J., & Sander, J. W. (2013). Neuropsychological outcomes in epilepsy surgery patients with unilateral hippocampal sclerosis and good preoperative memory function. *Epilepsia*, *54*, 131-134. <https://doi.org/10.1111/epi.12319>
- Baxendale, S., Wilson, S. J., Baker, G. A., Barr, W., Helmstaedter, C., Hermann, B. P., ... & Smith, M. L. (2019). Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults: Executive summary of the report of the ILAE Neuropsychology Task Force Diagnostic Methods Commission: 2017-2021. *Epilepsia*, *60*, 1794-1796. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1065>
- Baxendale, S. A., & Thompson, P. J. (2021). The clinical utility of a memory specialization index in epilepsy surgery patients with unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, *62*, 1584-1593. <https://doi.org/10.1111/epi.16919>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Manual for the beck depression inventory-II. *San Antonio, TX: Psychological Corporation*, *1*, 10-1037.
- Beltramini, G. C., Cendes, F., & Yasuda, C. L. (2015). The effects of antiepileptic drugs on cognitive functional magnetic resonance imaging. *Quantitative imaging in medicine and surgery*, *5*, 238. doi: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.01.04
- Benedet, M. J., & Alejandre, M. A. (1998). TAVEC: *test de aprendizaje verbal España-Complutense*. TEA Ediciones.
- Ben-Menachem, E., Grebe, H. P., Terada, K., Jensen, L., Li, T., De Backer, M., ... & Biton, V. (2019). Long-term safety and efficacy of lacosamide and controlled-

- release carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*, *60*, 2437-2447. <https://doi.org/10.1111/epi.16381>
- Benton, A. L., Varney, N. R., & Hamsher, K. D. (1978). Visuospatial judgment: A clinical test. *Archives of neurology*, *35*, 364-367. doi:10.1001/archneur.1978.00500300038006
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., ... & Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, *51*, 676–685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
- Binder, J. R., Sabsevitz, D. S., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Raghavan, M., & Mueller, W. M. (2008). Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*, *49*, 1377-1394. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01625.x>
- Bittencourt, P. R. M., Antoniuk, S. A., Bigarella, M. M., Da Costa, J. C., Doro, M. P., Ferreira, A. S., ... & Tedros, G. M. A. S. (1993). Carbamazepine and phenytoin in epilepsies refractory to barbiturates: efficacy, toxicity and mental function. *Epilepsy research*, *16*, 147-155. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(93\)90029-7](https://doi.org/10.1016/0920-1211(93)90029-7)
- Bolocan, M., Iacob, C. I., & Avram, E. (2021). Working Memory and Language Contribution to Verbal Learning and Memory in Drug-Resistant Unilateral Focal Temporal Lobe Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, *12*, 780086. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.780086>
- Bookheimer, S., Schrader, L. M., Rausch, R., Sankar, R., & Engel Jr, J. (2005). Reduced Anesthetization during the Intracarotid Amobarbital (Wada) Test in Patients Taking Carbonic Anhydrase–Inhibiting Medications. *Epilepsia*, *46*, 236-243. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.23904.x>
- Bota, M., Sporns, O., & Swanson, L. W. (2015). Architecture of the cerebral cortical association connectome underlying cognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *112*, 2093-2101. <https://doi.org/10.1073/pnas.1504394112>
- Boylan, L. S., Flint, L. A., Labovitz, D. L., Jackson, S. C., Starner, K., & Devinsky, O. (2004). Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-

resistant epilepsy. *Neurology*, 62, 258-261.  
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000103282.62353.85>

Brandt, C., Lahr, D., & May, T. W. (2015). Cognitive adverse events of topiramate in patients with epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy & Behavior*, 45, 261-264. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.043>

Breuer, L. E. M., Boon, P., Bergmans, J. W. M., Mess, W. H., Besseling, R. M. H., De Louw, A., ... & Aldenkamp, A. P. (2016). Cognitive deterioration in adult epilepsy: Does accelerated cognitive ageing exist? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 64, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.004>

Brookes, R. L., Herbert, V., Paul, S., Hannesdottir, K., Markus, H. S., & Morris, R. G. (2014). Executive dysfunction, awareness deficits and quality of life in patients with cerebral small vessel disease: A structural equation model. *Neuropsychology*, 28, 247. <https://doi.org/10.1037/neu0000015>

Buck, D., Jacoby, A., Baker, G. A., Ley, H., & Steen, N. (1999). Cross-cultural differences in health-related quality of life of people with epilepsy: findings from a European study. *Quality of Life Research*, 8, 675-685. <https://doi.org/10.1023/A:1008916326411>

Busch, R. M., Booth, J. E., McBride, A., Vanderploeg, R. D., Curtiss, G., & Duchnick, J. J. (2005). Role of executive functioning in verbal and visual memory. *Neuropsychology*, 19, 171-180. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.2.171>

Campos-Castelló, J., & Campos-Soler, S. (2004). Neuropsicología y epilepsia. *Revista de Neurología*, 39, 166-177. <https://doi.org/10.33588/rn.3902.2004184>

Campos-Fernández, D., Fonseca, E., Olivé-Gadea, M., Quintana, M., Abaira, L., Seijo-Raposo, I., ... & Toledo, M. (2020). The mediating role of epileptic seizures, irritability, and depression on quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 113, 107511. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107511>

Cano-López, I., Vázquez, J. F., Campos, A., Gutiérrez, A., Garcés, M., Gómez-Ibáñez, A., ... & Villanueva, V. (2017). Age at surgery as a predictor of cognitive improvements in patients with drug-resistant temporal epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 70, 10-17. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.03.002>

- Cano-López, I., Hampel, K. G., Garcés, M., Villanueva, V., & González-Bono, E. (2018). Quality of life in drug-resistant epilepsy: relationships with negative affectivity, memory, somatic symptoms and social support. *Journal of Psychosomatic Research*, 114, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.09.001>
- Cano-López, I. (2019). *Understanding memory deficits in patients with drug-resistant epilepsy: key factors and impact on quality of life*. (Tesis doctoral). Universidad de Valencia, Valencia.
- Cano-López, I., Hidalgo, V., & González-Bono, E. (2019). *Evaluación neuropsicológica prequirúrgica mediante el test de Wada*. Madrid: Síntesis.
- Canuet, L., Ishii, R., Iwase, M., Ikezawa, K., Kurimoto, R., Azechi, M., ... & Takeda, M. (2009). Factors associated with impaired quality of life in younger and older adults with epilepsy. *Epilepsy research*, 83, 58-65. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2008.09.001>
- Chakravarty, K., Shukla, G., Poornima, S., Agarwal, P., Gupta, A., Mohammed, A., Ray, S., Pandey, R. M., Goyal, V., Srivastava, A., & Behari, M. (2019). Effect of sleep quality on memory, executive function, and language performance in patients with refractory focal epilepsy and controlled epilepsy versus healthy controls—A prospective study. *Epilepsy & Behavior*, 92, 176-183. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.028>
- Charyton, C., Elliott, J. O., Lu, B., & Moore, J. L. (2009). The impact of social support on health related quality of life in persons with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 16, 640-645. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.09.011>
- Chauvière, L. (2020). Potential causes of cognitive alterations in temporal lobe epilepsy. *Behavioural Brain Research*, 378, 112310. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112310>
- Chelune, G.J. (1995). Hippocampal adequacy versus functional reserve: predicting memory functions following temporal lobectomy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10, 413-432. <https://doi.org/10.1093/arclin/10.5.413>
- Chen, H. F., Tsai, Y. F., Hsi, M. S., & Chen, J. C. (2016). Factors affecting quality of life in adults with epilepsy in Taiwan: a cross-sectional, correlational study. *Epilepsy & Behavior*, 58, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.019>

- Chen, Y. Y., Huang, S., Wu, W. Y., Liu, C. R., Yang, X. Y., Zhao, H. T., ... & Xiao, B. (2018). Associated and predictive factors of quality of life in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 86, 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.025>
- Choi-Kwon, S., Chung, C., Kim, H., Lee, S., Yoon, S., Kho, H., ... & Lee, S. (2003). Factors affecting the quality of life in patients with epilepsy in Seoul, South Korea. *Acta Neurologica Scandinavica*, 108, 428-434. <https://doi.org/10.1046/j.1600-0404.2003.00151>
- Cramer, J. A., Perrine, K., Devinsky, O., Bryant-Comstock, L., Meador, K., & Hermann, B. (1998). Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*, 39, 81-88. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01278.x>
- da Silva, T. I., Ciconelli, R. M., Alonso, N. B., Azevedo, A. M., Westphal-Guitti, A. C., Pascalicchio, T. F., ... & Yacubian, E. M. T. (2007). Validity and reliability of the Portuguese version of the quality of life in epilepsy inventory (QOLIE-31) for Brazil. *Epilepsy & Behavior*, 10, 234-241. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.08.022>
- Dam, M., Ekberg, R., Løyning, Y., Waltimo, O., & Jakobsen, K. (1989). A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy research*, 3, 70-76. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(89\)90070-3](https://doi.org/10.1016/0920-1211(89)90070-3)
- Davies, K. G., Risse, G. L., & Gates, J. R. (2005). Naming ability after tailored left temporal resection with extraoperative language mapping: increased risk of decline with later epilepsy onset age. *Epilepsy & Behavior*, 7, 273-278. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.05.016>
- de la Loge, C., Dimova, S., Mueller, K., Phillips, G., Durgin, T. L., Wicks, P., & Borghs, S. (2016). PatientsLikeMe® Online Epilepsy Community: Patient characteristics and predictors of poor health-related quality of life. *Epilepsy & Behavior*, 63, 20-28. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.035>
- De Silva, M., MacArdle, B., McGowan, M., Hughes, E., Stewart, J., Reynolds, E. H., ... & Johnson, A. L. (1996). Randomised comparative monotherapy trial of

phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *The Lancet*, 347, 709-713. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)90074-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)90074-4)

de Souza, J.P., Pimentel-Silva, L.R., Ayub, G., Nogueira, M.H., Zanao, T., Yasuda, C.L., Campos, B.M., Rogerio, F., Tedeschi, H., Cendes, F., & Ghizoni, E. (2021). Transsylvian amygdalohippocampectomy for mesial temporal lobe epilepsy: Comparison of three different approaches. *Epilepsia*, 62, 439-449. <https://doi.org/10.1111/epi.16816>

Deckers, C. L. P., Hekster, Y. A., Keyser, A., Meinardi, H., & Renier, W. O. (1997). Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia*, 38, 570-575. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01142.x>

DeGeorge, E. G., Fullen, C., Gess, J., Kleiner, J., & Larson-Prior, L. (2021). Effects of age of onset and medication on cognitive performance and quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 121, 108008. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108008>

Delaney, R. C., Rosen, A. J., Mattson, R. H., & Novelly, R. A. (1980). Memory function in focal epilepsy: a comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex*, 16, 103-117. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(80\)80026-8](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(80)80026-8)

Delaney, R. C., Prevey, M. L., & Mattson, R. H. (1986). Short term retention with lateralized temporal lobe epilepsy. *Cortex*, 22, 591-600. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(86\)80018-1](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(86)80018-1)

De Renzi, A., & Vignolo, L. A. (1962). Token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain: a journal of neurology*, 85, 665-678. <https://doi.org/10.1093/brain/85.4.665>

Delev, D., Oehl, B., Steinhoff, B. J., Nakagawa, J., Scheiwe, C., Schulze-Bonhage, A., & Zentner, J. (2019). Surgical treatment of extratemporal epilepsy: results and prognostic factors. *Neurosurgery*, 84, 242-252. Doi: 10.1093/neuros/nyy099

Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (1987). *The California verbal learning test*. The Psychological Corporation.

- Derogatis, L. R. (1977). *The SCL-90 Manual I: Scoring, administration and procedures for the SCL-90*. Baltimore: Clinical Psychometric Research.
- Devinsky, O., Vickrey, B. G., Cramer, J., Perrine, K., Hermann, B., Meador, K., & Hays, R. D. (1995). Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*, *36*, 1089-1104. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb00467.x>
- Dias, L. A., de Angelis, G., Teixeira, W. A., & Casulari, L. A. (2017). Long-term seizure, quality of life, depression, and verbal memory outcomes in a controlled mesial temporal lobe epilepsy surgical series using portuguese-validated instruments. *World Neurosurgery*, *104*, 411-417. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.05.004>
- DiFrancesco, J. C., Labate, A., Romoli, M., Chipi, E., Salvadori, N., Galimberti, C. A., ... & Costa, C. (2022). Clinical and Instrumental Characterization of Patients With Late-Onset Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, *13*, 851897. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.851897>
- Dinkelacker, V., Valabregue, R., Thivard, L., Lehericy, S., Baulac, M., Samson, S., & Dupont, S. (2015). Hippocampal-thalamic wiring in medial temporal lobe epilepsy: enhanced connectivity per hippocampal voxel. *Epilepsia*, *56*, 1217-1226. <https://doi.org/10.1111/epi.13051>
- Dixon, W. J., & Tukey, J. W. (1968). Approximate behavior of the distribution of Winsorized t (Trimming/Winsorization 2). *Technometrics*, *10*, 83-98. <https://doi.org/10.1080/00401706.1968.10490537>
- Djibuti, M., & Shakarishvili, R. (2003). Influence of clinical, demographic, and socioeconomic variables on quality of life in patients with epilepsy: findings from Georgian study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *74*, 570-573. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.74.5.570>
- Doucet, G. E., Rider, R., Taylor, N., Skidmore, C., Sharan, A., Sperling, M., & Tracy, J. I. (2015). Presurgery resting-state local graph-theory measures predict neurocognitive outcomes after brain surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *56*, 517-526. <https://doi.org/10.1111/epi.12936>
- Durwen, H. F., & Elger, C. E. (1993). Verbal learning differences in epileptic patients with left and right temporal lobe foci—a pharmacologically induced phenomenon?

*Acta Neurologica Scandinavica*, 87, 1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1993.tb04066.x>

- Eatock, J., & Baker, G. A. (2007). Managing patient adherence and quality of life in epilepsy. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 3, 117-131. Doi: 10.2147/nedt.S31117
- Eddy, C. M., Rickards, H. E., & Cavanna, A. E. (2011). The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 4, 385-407. <https://doi.org/10.1177/1756285611417920>
- Edefonti, V., Bravi, F., Turner, K., Beghi, E., Canevini, M. P., Ferraroni, M., & Piazzini, A. (2011). Health-related quality of life in adults with epilepsy: the effect of age, age at onset and duration of epilepsy in a multicentre Italian study. *BMC neurology*, 11, 1-13. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-33>
- Ehrlich, T., Reyes, A., Paul, B. M., Uttarwar, V., Hartman, S., Mathur, K., ... & McDonald, C. R. (2019). Beyond depression: The impact of executive functioning on quality of life in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 149, 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.11.004>
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 3, 663-672. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8)
- Elsharkawy, A. E., Thorbecke, R., Ebner, A., & May, T. W. (2012). Determinants of quality of life in patients with refractory focal epilepsy who were not eligible for surgery or who rejected surgery. *Epilepsy & Behavior*, 24, 249-255. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.03.012>
- Elverman, K. H., Resch, Z. J., Quasney, E. E., Sabsevitz, D. S., Binder, J. R., & Swanson, S. J. (2019). Temporal lobe epilepsy is associated with distinct cognitive phenotypes. *Epilepsy & Behavior*, 96, 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.015>
- Engel, J., Van Ness, P. C., Rasmussen, T. B., & Ojemann, L. M. (1993). Outcome with respect to epileptic seizures. In J. Engel (Ed.), *Surgical treatment of the epilepsies* (pp. 609–621). Raven Press.

- Englot, D. J., & Chang, E. F. (2014). Rates and predictors of seizure freedom in resective epilepsy surgery: an update. *Neurosurgical Review*, 37, 389-405. <https://doi.org/10.1007/s10143-014-0527-9>
- Erik von Elm, M. D., Altman, D. G., Egger, M., Pocock, S. J., Gøtzsche, P. C., & Vandenberg, J. P. (2007). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Annals of internal medicine*, 147, 573-577. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577654>
- Falco-Walter, J. J., Scheffer, I. E., & Fisher, R. S. (2018). The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy research*, 139, 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015>
- Fawale, M. B., Owolabi, M. O., & Ogunniyi, A. (2014). Effects of seizure severity and seizure freedom on the health-related quality of life of an African population of people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 32, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.026>
- Feldman, L., Lapin, B., Busch, R. M., & Bautista, J. F. (2018). Evaluating subjective cognitive impairment in the adult epilepsy clinic: effects of depression, number of antiepileptic medications, and seizure frequency. *Epilepsy & Behavior*, 81, 18-24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.011>
- Fiest, K. M., Sajobi, T. T., & Wiebe, S. (2014). Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 55, 886-892. <https://doi.org/10.1111/epi.12625>
- Fisher, R., Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46, 470-472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., D'souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., ... & Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, 58, 531-542. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>

- Frisk, V., & Milner, B. (1990). The role of the left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia*, 28, 349-359. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(90\)90061-R](https://doi.org/10.1016/0028-3932(90)90061-R)
- Gandy, M., Modi, A. C., Wagner, J. L., LaFrance Jr, W. C., Reuber, M., Tang, V., ... & Michaelis, R. (2021). Managing depression and anxiety in people with epilepsy: A survey of epilepsy health professionals by the ILAE Psychology Task Force. *Epilepsia open*, 6, 127-139. <https://doi.org/10.1002/epi4.12455>
- García-Martín, G., & Serrano-Castro, P. J. (2018). Epidemiología de la epilepsia en España y Latinoamérica. *Revista de Neurología*, 67, 249-262. <https://doi.org/10.33588/rn.6707.2018128>
- García-Pallero, M. A., Díaz, C. V. T., Hernando, C. G., Plasencia, P. M., Manzanares, R., García, L. E., Navas, M., Pulido, P., Delgado-Fernández, J., Rubio, J. I., & Sola, R. G. (2020). Prediction of memory impairment in epilepsy surgery by white matter diffusion. *World Neurosurgery*, 139, 78-87. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.03.103>
- García-Ramos, C., Lin, J. J., Kellermann, T. S., Bonilha, L., Prabhakaran, V., & Hermann, B. P. (2016). Graph theory and cognition: A complementary avenue for examining neuropsychological status in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 64, 329-335. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.032>
- George, J., Kulkarni, C., & Sarma, G. R. K. (2015). Antiepileptic drugs and quality of life in patients with epilepsy: a tertiary care hospital-based study. *Value in health regional issues*, 6, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2014.07.009>
- Giovagnoli, A. R., Casazza, M., & Avanzini, G. (1995). Visual learning on a selective reminding procedure and delayed recall in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 36, 704-711. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01050.x>
- Giovagnoli, A. R., Mascheroni, S., & Avanzini, G. (1997). Self-reporting of everyday memory in patients with epilepsy: relation to neuropsychological, clinical, pathological and treatment factors. *Epilepsy Research*, 28, 119-128. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(97\)00036-3](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(97)00036-3)

- Giovagnoli, A. R., & Avanzini, G. (2000). Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *101*, 295-300. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.90257a.x>
- Giovagnoli, A. R., Parente, A., Tarallo, A., Casazza, M., Franceschetti, S., & Avanzini, G. (2014). Self-rated and assessed cognitive functions in epilepsy: impact on quality of life. *Epilepsy research*, *108*, 1461-1468. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.06.002>
- Giray, S., Ozenli, Y., Ozisik, H., Karaca, S., & Aslaner, U. (2009). Health-related quality of life of patients with epilepsy in Turkey. *Journal of Clinical Neuroscience*, *16*, 1582-1587. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.03.028>
- Gleissner, U., Helmstaedter, C., Schramm, J., & Elger, C. E. (2004). Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: one-year follow-up. *Epilepsia*, *45*, 960-962. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.42203.x>
- Gleißner, U., Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (1998). Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *65*, 665-669. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.65.5.665>
- Golby, A. J., Poldrack, R. A., Brewer, J. B., Spencer, D., Desmond, J. E., & Gabrieli, J. D. E. (2001). Material - specific lateralization in the medial temporal lobe and prefrontal cortex during memory encoding. *Brain*, *124*, 1851-1854. <https://doi.org/10.1093/brain/124.9.1841>
- Golden, C. J., Hemmeke, T. A., & Purisch, A. D. (1980). *The Luria-Nebraska Neuropsychological Battery*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Golden, C. J., & Freshwater, S. M. (1978). *Stroop color and word test manual*. Chicago: Stoelting Co.
- Gomer, B., Wagner, K., Frings, L., Saar, J., Carius, A., Härle, M., ... & Schulze-Bonhage, A. (2007). The influence of antiepileptic drugs on cognition: a comparison of levetiracetam with topiramate. *Epilepsy & Behavior*, *10*, 486-494. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.007>

- Gordon-Perue, G., Gayle, F., Fraser, R., & Ali, A. (2011). Quality of life of patients with epilepsy living in Kingston, Jamaica. *Epilepsy & Behavior*, 21, 23-26. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.02.019>
- Gauffin, H., Landtblom, A. M., Vigren, P., Frick, A., Engström, M., McAllister, A., & Karlsson, T. (2022). Similar profile and magnitude of cognitive impairments in focal and generalized epilepsy: a pilot study. *Frontiers in neurology*, 12, 2496. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.746381>
- Guery, D., & Rheims, S. (2021). Is the mechanism of action of antiseizure drugs a key element in the choice of treatment? *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 35, 552-563. <https://doi.org/10.1111/fcp.12614>
- Gumnit, R. J., & Walczak, T. S. (2001). Guidelines for essential services, personnel, and facilities in specialized epilepsy centers in the United States. *Epilepsia*, 42, 804-814. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.08701.x>
- Guberman, A. (1998). Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Canadian journal of neurological sciences*, 25, 3-8. <https://doi.org/10.1017/S0317167100034892>
- Guekht, A. B., Mitrokhina, T. V., Lebedeva, A. V., Dzugueva, F. K., Milchakova, L. E., Lokshina, O. B., ... & Gusev, E. I. (2007). Factors influencing on quality of life in people with epilepsy. *Seizure*, 16, 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.10.011>
- Guerrini, R., Marini, C., & Barba, C. (2019). Generalized epilepsies. *Handbook of clinical neurology*, 161, 3-15. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64142-7.00038-2>
- Guillén-Riquelmeé, A., & Buela-Casal, G. (2011). Actualización psicométrica y funcionamiento diferencial de los ítems en el State Trait Anxiety Inventory (STAI). *Psicothema*.
- Hakami, T. (2021). Neuropharmacology of antiseizure drugs. *Neuropsychopharmacology Reports*, 41, 336-351. <https://doi.org/10.1002/npr2.12196>
- Halstead, W. C. (1947). *Brain and intelligence; a quantitative study of the frontal lobes*. Chicago: University of Chicago Press
- Hampel, K. G., Gómez-Ibáñez, A., Garcés-Sánchez, M., Hervás-Marín, D., Cano-López, I., González-Bono, E., ... & Villanueva, V. (2018). Antiepileptic drug reduction

and increased risk of stimulation-evoked focal to bilateral tonic-clonic seizure during cortical stimulation in patients with focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 80, 104-108. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.033>

Hathaway, S. & McKinley, J. (1943). *The Minnesota Multiphasic Personality Inventory*. New York: Psychological Corporation.

Heaton, R. K. (1981). *Wisconsin card sorting test manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.

Helmstaedter, C., Pohl, C., & Elger, C. E. (1995). Relations between verbal and nonverbal memory performance: evidence of confounding effects particularly in patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex*, 31, 345-355. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(13\)80367-X](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(13)80367-X)

Helmstaedter, C., Gleibner, U., Zentner, J., & Elger, C. E. (1998). Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 36, 333-341. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00134-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00134-6)

Helmstaedter, C., M. (2001). Memory and epilepsy: characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Current opinion in neurology*, 14, 211-216.

Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 54, 425-432. <https://doi.org/10.1002/ana.10692>

Helmstaedter, C., & Kockelmann, E. (2006). Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47, 96-98. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00702.x>

Helmstaedter, C., & Witt, J. A. (2008). The effects of levetiracetam on cognition: a non-interventional surveillance study. *Epilepsy & Behavior*, 13, 642-649. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.07.012>

Helmstaedter, C., Richter, S., Röske, S., Oltmanns, F., Schramm, J., & Lehmann, T. N. (2008). Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49, 88-97. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01386.x>

- Helmstaedter, C., Wietzke, J., & Lutz, M. T. (2009). Unique and shared validity of the “Wechsler logical memory test”, the “California verbal learning test”, and the “verbal learning and memory test” in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, 87, 203-212. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.09.002>
- Helmstaedter, C., & Witt, J. A. (2010). Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: a non-interventional surveillance trial. *Epilepsy & Behavior*, 18, 74-80. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.02.011>
- Helmstaedter, C., Schoof, K., Rossmann, T., Reuner, G., Karlmeier, A., & Kurlemann, G. (2010). Introduction and first validation of EpiTrack Junior, a screening tool for the assessment of cognitive side effects of antiepileptic medication on attention and executive functions in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 19, 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.042>
- Helmstaedter, C., Roeske, S., Kaaden, S., Elger, C. E., & Schramm, J. (2011). Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82, 1375-1381. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2010.240176>
- Helmstaedter, C. (2013). Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic disorders*, 15, 221-239. <https://doi.org/10.1684/epd.2013.0587>
- Helmstaedter, C., & Witt, J. A. (2013). The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy & Behavior*, 26, 182-187. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.11.052>
- Helmstaedter, C., Elger, C. E., & Witt, J. A. (2016). The effect of quantitative and qualitative antiepileptic drug changes on cognitive recovery after epilepsy surgery. *Seizure*, 36, 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.02.00>
- Helmstaedter, C., Elger, C. E., & Vogt, V. L. (2018). Cognitive outcomes more than 5 years after temporal lobe epilepsy surgery: Remarkable functional recovery when seizures are controlled. *Seizure*, 62, 116-123. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.023>

- Helmstaedter, C., Durch, P., Hoppe, C., & Witt, J. A. (2019). Is the computerized assessment of psychomotor speed more sensitive to cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy than tests with a focus on higher-order cognitive processing? Implications for the choice of sensitive test parameters. *European Neuropsychopharmacology*, *29*, 1273-1281. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.09.010>
- Helmstaedter, C., & Witt, J. A. (2020). Anticonvulsant drugs and cognition. *NeuroPsychopharmacotherapy*, 1-12. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1\\_375-1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-56015-1_375-1)
- Hendriks, M. P. H., Aldenkamp, A. P., Van der Vlugt, H., Alpherts, W. C. J., & Vermeulen, J. (2002). Memory complaints in medically refractory epilepsy: relationship to epilepsy-related factors. *Epilepsy & Behavior*, *3*, 165-172. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2002.0320>
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Haltiner, A., & Wyler, A. R. (1995). Relationship of age at onset, chronologic age, and adequacy of preoperative performance to verbal memory change after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*, *36*, 137-145. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb00972.x>
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Bell, B., Woodard, A., Rutecki, P., & Sheth, R. (2000). Comorbid psychiatric symptoms in temporal lobe epilepsy: association with chronicity of epilepsy and impact on quality of life. *Epilepsy & Behavior*, *1*, 184-190. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2000.0066>
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., & Bell, B. (2006). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*, *60*, 80-87. <https://doi.org/10.1002/ana.20872>
- Hermann, B., Seidenberg, M., Lee, E. J., Chan, F., & Rutecki, P. (2007). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*, 12-20. <https://doi.org/10.1017/S135561770707004X>
- Hermann, B., Loring, D. W., & Wilson, S. (2017). Paradigm shifts in the neuropsychology of epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *23*, 791-805. <https://doi.org/10.1017/S1355617717000650>

- Herodes, M., Õun, A., Haldre, S., & Kaasik, A. E. (2001). Epilepsy in Estonia: a quality-of-life study. *Epilepsia*, 42, 1061-1073. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.0420081061.x>
- Holahan, C. J., & Moos, R. H. (1987). Personal and contextual determinants of coping strategies. *Journal of personality and social psychology*, 52, 946-955. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.52.5.946>
- Höller, Y., Höhn, C., Schwimmbeck, F., Plancher, G., & Trinka, E. (2020). Effects of antiepileptic drug tapering on episodic memory as measured by virtual reality tests. *Frontiers in Neurology*, 11, 93. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00093>
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6, 65-70.
- Hoppe, C., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2007). Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy. *Epilepsia*, 48, 26-29. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01397.x>
- Illman, N. A., Moulin, C. J., & Kemp, S. (2015). Assessment of everyday memory functioning in temporal lobe epilepsy and healthy adults using the multifactorial memory questionnaire (MMQ). *Epilepsy Research*, 113, 86–89. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.03.011>
- Ismael, S. (1990). The efficacy of phenobarbital in controlling epilepsy in children. *Paediatrica Indonesiana*, 30, 97-110.
- Ives-Deliperi, V. L., & Butler, J. T. (2012). Naming outcomes of anterior temporal lobectomy in epilepsy patients: a systematic review of the literature. *Epilepsy & Behavior*, 24, 194-198. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.04.115>
- Ives-Deliperi, V., & Butler, J. T. (2017). Quality of life one year after epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, 75, 213-217. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.014>
- Ives-Deliperi, V., & Butler, J. T. (2021). Mechanisms of cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: a systematic review of resting-state functional connectivity studies. *Epilepsy & Behavior*, 115, 107686. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107686>

- Jacobson, N. S., & Truax, P. (1992). Clinical significance: A statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. In A. E. Kazdin (Ed.), *Methodological issues & strategies in clinical research* (pp. 631–648). American Psychological Association.
- Jacoby, A., & Baker, G. A. (2008). Quality-of-life trajectories in epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy & Behavior*, *12*, 557-571. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.11.013>
- Jacoby, A., Snape, D., & Baker, G. A. (2009). Determinants of quality of life in people with epilepsy. *Neurologic clinics*, *27*, 843-863. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.06.003>
- Jacoby, A., Snape, D., Lane, S., & Baker, G. A. (2015). Self-reported anxiety and sleep problems in people with epilepsy and their association with quality of life. *Epilepsy & Behavior*, *43*, 149-158. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.071>
- Jackson-Tarlton, C. S., Whatley, B. P., Kasheke, G. D., Pohlmann-Eden, B., & Omisade, A. (2020). A prospective pilot study of cognitive impairment and mood in adults with first seizure, new-onset epilepsy, and newly diagnosed epilepsy at time of initial seizure presentation. *Epilepsy & Behavior*, *112*, 107359. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107359>
- Jansen, C., Francomme, L., Vignal, J. P., Jacquot, C., Schwan, R., Tyvaert, L., ... & Hingray, C. (2019). Interictal psychiatric comorbidities of drug-resistant focal epilepsy: prevalence and influence of the localization of the epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *94*, 288-296. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.046>
- Jarčušková, D., Palušná, M., Gazda, J., Feketeová, E., & Gdovinová, Z. (2020). Which clinical and neuropsychological factors are responsible for cognitive impairment in patients with epilepsy? *International Journal of Public Health*, *65*, 947-956. <https://doi.org/10.1007/s00038-020-01401-7>
- Javed, A., Cohen, B., Detyniecki, K., Hirsch, L. J., Legge, A., Chen, B., ... & Choi, H. (2015). Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: an extended follow-up. *Seizure*, *29*, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.013>

- Jobst, B. C., & Cascino, G. D. (2015). Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review. *Jama*, *313*, 285-293. Doi:10.1001/jama.2014.17426
- Johnson, E. K., Jones, J. E., Seidenberg, M., & Hermann, B. P. (2004). The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia*, *45*, 544-550. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.47003.x>
- Johnson-Markve, B. L., Lee, G. P., Loring, D. W., & Viner, K. M. (2011). Usefulness of verbal selective reminding in distinguishing frontal lobe memory disorders in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *22*, 313-317. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.06.039>
- Jokeit, H., & Schacher, M. (2004). Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy & Behavior*, *5*, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.003>
- Jokeit, H., Krämer, G., & Ebner, A. (2005). Do antiepileptic drugs accelerate forgetting? *Epilepsy & Behavior*, *6*, 430-432. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.12.012>
- Kadish, N. E., Baumann, M., Pietz, J., Schubert-Bast, S., & Reuner, G. (2013). Validation of a screening tool for attention and executive functions (EpiTrack Junior®) in children and adolescents with absence epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *29*, 96-102. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.06.004>
- Kanner, A. M., & Bicchi, M. M. (2022). Antiseizure Medications for Adults With Epilepsy: A Review. *JAMA*, *327*, 1269-1281. Doi:10.1001/jama.2022.3880
- 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>
- Kalilani, L., Sun, X., Pelgrims, B., Noack-Rink, M., & Villanueva, V. (2018). The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, *59*, 2179-2193. <https://doi.org/10.1111/epi.14596>

- Kendall, P. C., Hollon, S. D., Beck, A. T., Hammen, C. L., & Ingram, R. E. (1987). Issues and recommendations regarding use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive therapy and research*, *11*, 289-299. <https://doi.org/10.1007/BF01186280>
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (1976). *Boston Naming Test* (experimental ed.). Boston: Boston University.
- Kilpatrick, C., Murrie, V., Cook, M., Andrewes, D., Desmond, P., & Hopper, J. (1997). Degree of left hippocampal atrophy correlates with severity of neuropsychological deficits. *Seizure*, *6*, 213-218. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(97\)80008-8](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(97)80008-8)
- Kinyanjui, D. W., Kathuku, D. M., & Mburu, J. M. (2013). Quality of life among patients living with epilepsy attending the neurology clinic at Kenyatta National Hospital, Nairobi, Kenya: a comparative study. *Health and quality of life outcomes*, *11*, 1-9. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-98>
- Kipervasser, S., Andelman, F., Kramer, U., Nagar, S., Fried, I., & Neufeld, M. Y. (2004). Effects of topiramate on memory performance on the intracarotid amobarbital (Wada) test. *Epilepsy & Behavior*, *5*, 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.033>
- Kleinbaum, D. G., Kupper, L. L., & Muller, K. E. (1988). *Student's partial solutions manual for applied regression analysis and other multivariable methods*. PWS-Kent Publishing Company.
- Kneebone, A. C., Chelune, G. J., Naugle, R. I., Dinner, D. S., & Awad, I. A. (1995). Intracarotid amobarbital procedure as a predictor of material-specific memory change after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*, *36*, 857-865. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01628.x>
- Knoester, P. D., Boendermaker, A. J., Egberts, A. C. G., Hekster, Y. A., Keyser, A., Severens, J. L., ... & Deckers, C. L. P. (2005). Cost-effectiveness of add-on lamotrigine therapy in clinical practice. *Epilepsy research*, *67*, 143-151. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.09.007>
- Knopman, A. A., Wong, C. H., Stevenson, R. J., Homewood, J., Mohamed, A., Somerville, E., ... & Bleasel, A. F. (2014). The cognitive profile of occipital lobe epilepsy and the selective association of left temporal lobe hypometabolism with

verbal memory impairment. *Epilepsia*, 55, e80-e84.  
<https://doi.org/10.1111/epi.12623>

Kovac, S., Möddel, G., Reinholz, J., Alexopoulos, A. V., Syed, T., Schuele, S. U., ... & Loddenkemper, T. (2009). Memory performance is related to language dominance as determined by the intracarotid amobarbital procedure. *Epilepsy & Behavior*, 16, 145-149. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.07.020>

Kubota, H., & Awaya, Y. (2010). Assessment of health-related quality of life and influencing factors using QOLIE-31 in Japanese patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 18, 381-387. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.04.045>

Kunić, S., Ibrahimagić, O. Ć., Vujković, Z., Đajić, V., Smajlović, D., Mirković–Hajdukov, M., ... & Tupković, E. (2022). Memory efficiency in patients with drug-resistant epilepsy. *Acta Clinica Belgica*, 77, 25-29.  
<https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1778347>

Kutner, M. H., Nachtsheim, C. J., Neter, J., & Li, W. (2005). *Applied linear statistical models*. McGraw-Hill Irwin.

Kwan, P., & Brodie, M. J. (2001). Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *The Lancet*, 357, 216-222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03600-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03600-X)

Kwan, P., Yu, E., Leung, H., Leon, T., & Mychaskiw, M. A. (2009). Association of subjective anxiety, depression, and sleep disturbance with quality-of-life ratings in adults with epilepsy. *Epilepsia*, 50, 1059-1066. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01938.x>

Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., ... & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51, 1069–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>

Kwan, P., Schachter, S. C., & Brodie, M. J. (2011). Drug-resistant epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 365, 919-926. Doi: 10.1056/NEJMra1004418

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>
- Lalatović, S., Milovanović, M., & Krstić, N. (2022). Stigma and its association with health-related quality of life in adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *135*, 108874. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108874>
- Laliberté, F., Duh, M. S., Barghout, V., Germain, G., Frech, F., Plauschinat, C., ... & Faught, E. (2021). Real-world impact of antiepileptic drug combinations with versus without perampanel on healthcare resource utilization in patients with epilepsy in the United States. *Epilepsy & Behavior*, *118*, 107927. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107927>
- Langfitt, J. T., Westerveld, M., Hamberger, M. J., Walczak, T. S., Cicchetti, D. V., Berg, A. T., ... & Spencer, S. S. (2007). Worsening of quality of life after epilepsy surgery: effect of seizures and memory decline. *Neurology*, *68*, 1988-1994. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000264000.11511.30>
- Lanteaume, L., Bartolomei, F., & Bastien-Toniazzo, M. (2009). How do cognition, emotion, and epileptogenesis meet? A study of emotional cognitive bias in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *15*, 218-224. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.034>
- Laxer, K. D., Trinka, E., Hirsch, L. J., Cendes, F., Langfitt, J., Delanty, N., ... & Benbadis, S. R. (2014). The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy & Behavior*, *37*, 59-70. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.05.031>
- Le Carret, N., Auriacombe, S., Letenneur, L., Bergua, V., Dartigues, J. F., & Fabrigoule, C. (2005). Influence of education on the pattern of cognitive deterioration in AD patients: the cognitive reserve hypothesis. *Brain and cognition*, *57*, 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.08.031>
- Lee, G. P., Loring, D. W., & Thompson, J. L. (1989). Construct validity of material-specific memory measures following unilateral temporal lobe ablations. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *1*, 192-197. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.1.3.192>

- Lee, T. M., Yip, J. T., & Jones-Gotman, M. (2002). Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. *Epilepsia*, *43*, 283-291. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.09901.x>
- Lee, S., Sziklas, V., Andermann, F., Farnham, S., Risse, G., Gustafson, M., ... & Jones-Gotman, M. (2003). The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia*, *44*, 339-347. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.27402.x>
- Lee, G. P. (2010). *Neuropsychology of epilepsy and epilepsy surgery*. Oxford University Press.
- Lee, S. J., Kim, J. E., Seo, J. G., Cho, Y. W., Lee, J. J., Moon, H. J., & Park, S. P. (2014). Predictors of quality of life and their interrelations in Korean people with epilepsy: a MEPSY study. *Seizure*, *23*, 762-768. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.06.007>
- Lee, S. A., Kim, S. J., & Korean QoL in Epilepsy Study Group. (2021a). Neuroticism and extraversion affect health-related quality of life of persons with epilepsy independently from depression and anxiety symptoms. *Epilepsy & Behavior*, *117*, 107858. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107858>
- Lee, S. A., Kim, S. J., No, S. K., Park, H. K., & Kim, O. J. (2021b). Gender differences in seizure recurrence and antiepileptic drug polytherapy predicting health-related quality of life of persons 1 year after diagnosis of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *120*, 107984. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107984>
- Lehrner, J., Kalchmayr, R., Serles, W., Olbrich, A., Patarraia, E., Aull, S., ... & Baumgartner, C. (1999). Health-related quality of life (HRQOL), activity of daily living (ADL) and depressive mood disorder in temporal lobe epilepsy patients. *Seizure*, *8*, 88-92. <https://doi.org/10.1053/seiz.1999.0272>
- Leidy, N. K., Elixhauser, A., Rentz, A. M., Beach, R., Pellock, J., Schachter, S., & Willian, M. K. (1999). Telephone Validation of the Quality of Life in Epilepsy Inventory-89 (QOLIE-89). *Epilepsia*, *40*, 97-106. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb01995.x>
- Li, X. W., He, H., Liu, Y. F., Gao, F., Wei, D., Meng, X. D., ... & Jiang, W. (2012). Effectiveness and safety assessment of lamotrigine monotherapy for treatment of

epilepsy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *16*, 1409-1413.

Li, K. Y., Huang, L. C., Chang, Y. P., & Yang, Y. H. (2020). The effects of lacosamide on cognitive function and psychiatric profiles in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *113*, 107580. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107580>

Liguori, C., Izzi, F., Manfredi, N., Mercuri, N. B., & Placidi, F. (2018). Lacosamide may improve cognition in patients with focal epilepsy: EpiTrack to compare cognitive side effects of lacosamide and carbamazepine. *Epilepsy & behavior case reports*, *10*, 35-37. <https://doi.org/10.1016/j.ebcr.2018.02.004>

Lin, C. Y., Chen, H., & Pakpour, A. H. (2016). Correlation between adherence to antiepileptic drugs and quality of life in patients with epilepsy: a longitudinal study. *Epilepsy & Behavior*, *63*, 103-108. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.042>

Liou, H. H., Chen, R. C., Chen, C. C., Chiu, M. J., Chang, Y. Y., & Wang, J. D. (2005). Health related quality of life in adult patients with epilepsy compared with a general reference population in Taiwan. *Epilepsy Research*, *64*, 151-159. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.03.006>

Ljunggren, S., Andersson-Roswall, L., Rydenhag, B., Samuelsson, H., & Malmgren, K. (2015). Cognitive outcome two years after frontal lobe resection for epilepsy—A prospective longitudinal study. *Seizure*, *30*, 50-56. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.05.014>

Ljunggren, S., Andersson-Roswall, L., Imberg, H., Samuelsson, H., & Malmgren, K. (2019). Predicting verbal memory decline following temporal lobe resection for epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *140*, 312-319. <https://doi.org/10.1111/ane.13146>

Loring, D. W., Marino, S., & 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>

Loring, D. W., Barr, W., Hamberger, M., & Helmstaedter, C. (2008). Neuropsychology evaluation - adults. In: J. Engel, T. A. Pedley, J. Aicardi, M. A. Dichter, S. Moshe,

- E. Perucca, & M. Trimble (Ed.), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* (pp. 1057-1066). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Louis, S., & Erik, K. (2009). Minimizing AED adverse effects: improving quality of life in the interictal state in epilepsy care. *Current neuropharmacology*, 7, 106-114. <https://doi.org/10.2174/157015909788848857>
- Lozano-García, A., Hampel, K. G., Villanueva, V., Gonzalez-Bono, E., & Cano-Lopez, I. (2021). The number of anti-seizure medications mediates the relationship between cognitive performance and quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 115, 107699. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107699>
- Lozano-García, A., Hampel, K. G., Gutiérrez, A., Villanueva, V., Cano-López, I., & González-Bono, E. (2022). Clinical utility of EpiTrack for differentiating profiles and patterns of post-surgical change in memory and quality of life in patients with drug-resistant epilepsy. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/23279095.2022.2036990>
- Luerding, R., Boesebeck, F., & Ebner, A. (2004). Cognitive changes after epilepsy surgery in the posterior cortex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75, 583-587. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.2003.014746>
- Luoni, C., Bisulli, F., Canevini, M. P., De Sarro, G., Fattore, C., Galimberti, C. A., ... & SOPHIE Study Group. (2011). Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia*, 52, 2181-2191. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03325.x>
- Lutz, M. T., Clusmann, H., Elger, C. E., Schramm, J., & Helmstaedter, C. (2004). Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy with transsylvian versus transcortical approach: a randomized prospective clinical trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 45, 809-816. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.54003.x>
- Lutz, M. T., & Helmstaedter, C. (2005). EpiTrack: tracking cognitive side effects of medication on attention and executive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 7, 708-714. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.08.015>

- Malik, Y. K., Mattoo, S. K., Kharbanda, P. S., & Grover, S. (2021). Psychiatric morbidity and its impact on quality of life in patients with epilepsy: A cross-sectional study. *Journal of Mental Health and Human Behaviour*, 26, 144. Doi: 10.4103/jmhbb.jmhbb\_132\_21
- Malmgren, K., Sullivan, M., Ekstedt, G., Kullberg, G., & Kumlien, E. (1997). Health-related quality of life after epilepsy surgery: a Swedish multicenter study. *Epilepsia*, 38, 830-838. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01471.x>
- Mani, J., Busch, R., Kubu, C., Kotagal, P., Shah, U., & Dinner, D. (2008). Wada memory asymmetry scores and postoperative memory outcome in left temporal epilepsy. *Seizure*, 17, 691-698. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.04.009>
- Margolis, J. M., Chu, B. C., Wang, Z. J., Copher, R., & Cavazos, J. E. (2014). Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA neurology*, 71, 985-993. Doi:10.1001/jamaneurol.2014.808
- Marín-Romero, B., Tirapu-Ustárroz, J., & Chiofalo, M. F. (2020). Protocolo de evaluación neuropsicológica para adultos en cirugía de la epilepsia. *Revista de Neurología*, 70, 341-7. <https://doi.org/10.33588/rn.7009.2019441>
- Marson, A. G., Al-Kharusi, A. M., Alwaidh, M., Appleton, R., Baker, G. A., Chadwick, D. W., ... & SANAD Study Group. (2007). The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *The Lancet*, 369, 1000-1015. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60460-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60460-7)
- Martin, R. C., Griffith, H. R., Faught, E., Gilliam, F., Mackey, M., & Vogtle, L. (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>
- Massot-Tarrús, A., White, K., & Mirsattari, S. M. (2019). Comparing the Wada test and functional MRI for the presurgical evaluation of memory in temporal lobe epilepsy. *Current neurology and neuroscience reports*, 19, 1-14. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0945-8>

- Mathon, B., Bielle, F., Samson, S., Plaisant, O., Dupont, S., Bertrand, A., ... & Navarro, V. (2017). Predictive factors of long-term outcomes of surgery for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, *58*, 1473-1485. <https://doi.org/10.1111/epi.13831>
- Mattson, R. H., Cramer, J. A., Collins, J. F., Smith, D. B., Delgado-Escueta, A. V., Browne, T. R., ... & Mayersdorf, A. (1985). Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *New England Journal of Medicine*, *313*, 145-151. Doi: 10.1056/NEJM198507183130303
- McCabe, P. H., & Eslinger, P. J. (2000). Abnormal Wada and neuropsychological testing results due to topiramate therapy. *Epilepsia*, *41*, 906-908. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00262.x>
- McDonald, C. R., Ahmadi, M. E., Hagler, D. J., Tecoma, E. S., Iragui, V. J., Gharapetian, L., Dale, A. M., & Halgren, E. (2008). Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *71*, 1869-1876. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327824.05348.3b>
- McDonald, C. R., Leyden, K. M., Hagler, D. J., Kucukboyaci, N. E., Kemmotsu, N., Tecoma, E. S., & Iragui, V. J. (2014). White matter microstructure complements morphometry for predicting verbal memory in epilepsy. *Cortex*, *58*, 139-150. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.05.014>
- Meador, K. J., Loring, D. W., Hulihan, J. F., Kamin, M., & Karim, R. (2003). Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology*, *60*, 1483-1488. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000063308.22506.19>
- Meldolesi, G. N., Picardi, A., Quarato, P. P., Grammaldo, L. G., Esposito, V., Mascia, A., ... & Di Gennaro, G. (2006). Factors associated with generic and disease-specific quality of life in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, *69*, 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.01.010>
- Melikyan, E., Guekht, A., Milchakova, L., Lebedeva, A., Bondareva, I., & Gusev, E. (2012). Health-related quality of life in Russian adults with epilepsy: the effect of socio-demographic and clinical factors. *Epilepsy & Behavior*, *25*, 670-675. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.09.042>

- Meschede, C., Witt, J. A., Rademacher, M., von Wrede, R. D., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2018). Evaluating the longer-term cognitive effects of adjunctive perampanel compared to lacosamide in a naturalistic outpatient setting. *Seizure*, 58, 141-146. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.04.015>
- Meschede, C., Witt, J. A., Brömling, S., Moskau-Hartmann, S., Rademacher, M., Surges, R., ... & Helmstaedter, C. (2020). Changes in cognition after introduction or withdrawal of zonisamide versus topiramate in epilepsy patients: A retrospective study using Bayes statistics. *Epilepsia*, 61, 1481-1490. <https://doi.org/10.1111/epi.16576>
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). Rey complex figure test under four different administration procedures. *The Clinical Neuropsychologist*, 9, 63-67. <https://doi.org/10.1080/13854049508402059>
- Miller, L. A., Galioto, R., Tremont, G., Davis, J., Bryant, K., Roth, J., ... & Blum, A. S. (2016). Cognitive impairment in older adults with epilepsy: characterization and risk factor analysis. *Epilepsy & Behavior*, 56, 113-117. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.011>
- Milovanović, M., Martinović, Ž., & Tošković, O. (2014). Determinants of quality of life in people with epilepsy in Serbia. *Epilepsy & Behavior*, 31, 160-166. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.015>
- Mineva, K., & Petrova, B. (2017). Psychosocial factors associated with chronic disease self-efficacy in patients with rheumatic diseases. *Trakia Journal of sciences*, 15, 233. Doi:10.15547/tjs.2017.03.009
- Minwuyelet, F., Mulugeta, H., Tsegaye, D., Lake, B., Getie, A., Tsegaye, B., & Mulu, G. (2022). Quality of life and associated factors among patients with epilepsy at specialized hospitals, Northwest Ethiopia; 2019. *PloS one*, 17, e0262814. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262814>
- Mohamed, S., Gill, J. S., & Tan, C. T. (2014). Quality of life of patients with epilepsy in Malaysia. *Asia-Pacific Psychiatry*, 6, 105-109. <https://doi.org/10.1111/j.1758-5872.2012.00192.x>
- Moran, S., Peterson, C., Blackberry, I., Cook, M., Walker, C., Furler, J., ... & Piccenna, L. (2020). Antiepileptic drugs, polypharmacy, and quality of life in people living

- with epilepsy managed in general practice. *International Journal of Epilepsy*, 6, 24-29. Doi: 10.1055/s-0040-1712074
- Mosaku, K. S., Fatoye, F. O., Komolafe, M., Lawal, M., & Ola, B. A. (2006). Quality of life and associated factors among adults with epilepsy in Nigeria. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 36, 469-481. <https://doi.org/10.2190/R80G-580X-X1H2-6936>
- Motamedi, G., & Meador, K. (2003). Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior*, 4, 25-38. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.07.004>
- Mula, M., & Trimble, M. R. (2009). Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects. *CNS drugs*, 23, 121-137. <https://doi.org/10.2165/00023210-200923020-00003>
- Mungas, D., Ehlers, C., Walton, N., & McCutchen, C. B. (1985). Verbal learning differences in epileptic patients with left and right temporal lobe foci. *Epilepsia*, 26, 340-345. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1985.tb05660.x>
- Neal, A., D'Souza, W., Hepworth, G., Lawn, N., Cook, M., & Nikpour, A. (2018). Efficacy and tolerability of adjuvant lacosamide: The role of clinical characteristics and mechanisms of action of concomitant AEDs. *Epilepsy & Behavior*, 80, 25-32. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.027>
- Nieto-Barrera, M., Brozmanova, M., Capovilla, G., Christe, W., Pedersen, B., Kane, K., ... & Lamictal vs Carbamazepine Study Group. (2001). A comparison of monotherapy with lamotrigine or carbamazepine in patients with newly diagnosed partial epilepsy. *Epilepsy research*, 46, 145-155. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(01\)00271-6](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(01)00271-6)
- Norsa'adah, B., Zainab, J., & Knight, A. (2013). The quality of life of people with epilepsy at a tertiary referral centre in Malaysia. *Health and quality of life outcomes*, 11, 1-6. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-143>
- Novak, A., Vizjak, K., & Rakusa, M. (2022). Cognitive Impairment in People with Epilepsy. *Journal of Clinical Medicine*, 11, 267. <https://doi.org/10.3390/jcm11010267>

- Ogawa, M., Fujikawa, M., Jin, K., Kakisaka, Y., Ueno, T., & Nakasato, N. (2021). Acceptance of disability predicts quality of life in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *120*, 107979. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107979>
- Ogundare, T., Adebowale, T. O., & Okonkwo, O. A. (2021). Quality of life among patients with epilepsy in Nigeria: predictors and barriers to routine clinical use of QOLIE-31. *Quality of Life Research*, *30*, 487-496. <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02643-x>
- Ono, S. E., de Carvalho Neto, A., Joaquim, M. J. M., Dos Santos, G. R., de Paola, L., & Silvado, C. E. S. (2019). Mesial temporal lobe epilepsy: Revisiting the relation of hippocampal volumetry with memory deficits. *Epilepsy & Behavior*, *100*, 106516. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106516>
- Ono, S. E., Mader-Joaquim, M. J., de Carvalho Neto, A., de Paola, L., Dos Santos, G. R., & Silvado, C. E. S. (2021). Relationship between hippocampal subfields and verbal and visual memory function in mesial temporal lobe epilepsy patients. *Epilepsy Research*, *175*, 106700. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106700>
- Ortinski, P., & Meador, K. J. (2004). Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*, *5*, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.008>
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe; contribution a l'etude de la perception et de la memoire. *Archives de Psychologie*, *30*, 206–356.
- Oyegbile, T. O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., ... & Hermann, B. P. (2004). The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *62*, 1736-1742. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000125186.04867.34>
- Parra-Díaz, P., & García-Casares, N. (2019). Evaluación de la memoria en la epilepsia del lóbulo temporal para predecir sus cambios tras la cirugía. Una revisión sistemática. *Neurología*, *34*, 596-606. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.02.012>
- Patsalos, P. N. (2013). Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clinical pharmacokinetics*, *52*, 927-966. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0087-0>

- Pauli, C., de Oliveira Thais, M. E., Claudino, L. S., Bicalho, M. A. H., Bastos, A. C., Guarnieri, R., ... & Walz, R. (2012). Predictors of quality of life in patients with refractory mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 25, 208-213. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.06.037>
- Pauli, C., Schwarzbald, M. L., Diaz, A. P., de Oliveira Thais, M. E. R., Kondageski, C., Linhares, M. N., ... & Walz, R. (2017). Predictors of meaningful improvement in quality of life after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective study. *Epilepsia*, 58, 755-763. <https://doi.org/10.1111/epi.13721>
- Pereña, J., Seisdedos, N., Corral, S., Arribas, D., Santamaria, P., & Sueiro, M. (2004). *The Wechsler memory scale*. 3rd. Madrid: TEA Ediciones.
- Perrine, K., Hermann, B. P., Meador, K. J., Vickrey, B. G., Cramer, J. A., Hays, R. D., & Devinsky, O. (1995). The relationship of neuropsychological functioning to quality of life in epilepsy. *Archives of Neurology*, 52, 997-1003. Doi:10.1001/archneur.1995.00540340089017
- Perucca, P., Carter, J., Vahle, V., & Gilliam, F. G. (2009). Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology*, 72, 1223-1229. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345667.45642.61>
- Perucca, E., & Tomson, T. (2011). The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *The lancet neurology*, 10, 446-456. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70047-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70047-3)
- Pettigrew, C., & Soldan, A. (2019). Defining cognitive reserve and implications for cognitive aging. *Current neurology and neuroscience reports*, 19, 1-12. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0917-z>
- Piazzini, A., Beghi, E., Turner, K., & Ferraroni, M. (2008). Health-related quality of life in epilepsy: findings obtained with a new Italian instrument. *Epilepsy & Behavior*, 13, 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.02.017>
- Piperidou, C., Karlovasitou, A., Triantafyllou, N., Dimitrakoudi, E., Terzoudi, A., Mavraki, E., ... & Balogiannis, S. (2008). Association of demographic, clinical and treatment variables with quality of life of patients with epilepsy in Greece. *Quality of Life Research*, 17, 987-996. <https://doi.org/10.1007/s11136-008-9375-9>

- Poochikian-Sarkissian, S., Wennberg, R. A., Sidani, S., & Devins, G. M. (2007). Quality of life in epilepsy. *Canadian Journal of Neuroscience Nursing*, 29, 20-25.
- Postma, T. S., Cury, C., Baxendale, S., Thompson, P. J., Cano-López, I., de Tisi, J., ... & Galovic, M. (2020). Hippocampal shape is associated with memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*, 88, 170-182. <https://doi.org/10.1002/ana.25762>
- Preacher, K. J., & Kelley, K. (2011). Effect size measures for mediation models: quantitative strategies for communicating indirect effects. *Psychological methods*, 16, 93-115. <https://doi.org/10.1037/a0022658>
- Préat, T., Aícua-Rapún, I., André, P., Lebon, S., Rossetti, A. O., Decosterd, L. A., ... & Novy, J. (2022). Treatment-emergent adverse events and antiseizure medication actual drug load. *Epilepsy & Behavior*, 137, 108980. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108980>
- Privitera, M. D., Brodie, M. J., Mattson, R. H., Chadwick, D. W., Neto, W., Wang, S., & EPMN 105 Study Group. (2003). Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta neurologica scandinavica*, 107, 165-175. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.00093.x>
- Pulsipher, D. T., Seidenberg, M., Jones, J., & Hermann, B. (2006). Quality of life and comorbid medical and psychiatric conditions in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 9, 510-514. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.07.014>
- Phuong, T. H., Houot, M., Méré, M., Denos, M., Samson, S., & Dupont, S. (2021). Cognitive impairment in temporal lobe epilepsy: contributions of lesion, localization and lateralization. *Journal of Neurology*, 268, 1443-1452. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10307-6>
- Quon, R. J., Mazanec, M. T., Schmidt, S. S., Andrew, A. S., Roth, R. M., MacKenzie, T. A., ... & Jobst, B. C. (2020). Antiepileptic drug effects on subjective and objective cognition. *Epilepsy & Behavior*, 104, 106906. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106906>
- Ranjana, G., Dwajani, S., Kulkarni, C., & Sarma, G. K. (2014). The sociodemographic, clinical and pharmacotherapy characteristics influencing quality of life in patients

with epilepsy: A cross-sectional study. *Journal of neurosciences in rural practice*, 5, S007-S012. Doi: 10.4103/0976-3147.145193

- Rastogi, P., Mehrotra, T. N., Agarwala, R. K., & Singh, V. S. (1991). Comparison of sodium valproate and phenytoin as single drug treatment in generalised and partial epilepsy. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 39, 606-608.
- Ratiu, I., Virden, T. B., Baylow, H., Flint, M., & Esfandiarei, M. (2018). Executive function and quality of life in individuals with Marfan syndrome. *Quality of Life Research*, 27, 2057-2065. <https://doi.org/10.1007/s11136-018-1859-7>
- Rausch, R., Kraemer, S., Pietras, C. J., Le, M., Vickrey, B. G., & Passaro, E. A. (2003). Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology*, 60, 951-959. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000048203.23766.A1>
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problems.). *Archives de psychologie*. 28, 286-340.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
- Rea, R., Traini, E., Renna, R., Pagliuca, F., Pezzella, M., & Pagliuca, M. (2019). Efficacy and impact on cognitive functions and quality of life of perampanel as first add-on therapy in patients with epilepsy: a retrospective study. *Epilepsy & Behavior*, 98, 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.005>
- Reyes, A., Kaestner, E., Ferguson, L., Jones, J. E., Seidenberg, M., Barr, W. B., ... & McDonald, C. R. (2020). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy utilizing data-and clinically driven approaches: Moving toward a new taxonomy. *Epilepsia*, 61, 1211-1220. <https://doi.org/10.1111/epi.16528>
- Richardson, S. P., Farias, S. T., Lima Iii, A. R., & Alsaadi, T. M. (2004). Improvement in seizure control and quality of life in medically refractory epilepsy patients converted from polypharmacy to monotherapy. *Epilepsy & Behavior*, 5, 343-347. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.01.006>
- Saadi, A., Patenaude, B., Nirola, D. K., Deki, S., Tshering, L., Clark, S., ... & Mateen, F. (2016). Quality of life in epilepsy in Bhutan. *Seizure*, 39, 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.05.001>

- Samarasekera, S. R., Helmstaedter, C., & Reuber, M. (2015). Cognitive impairment in adults with epilepsy: the relationship between subjective and objective assessments of cognition. *Epilepsy & Behavior*, *52*, 9-13. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.08.013>
- Samudra, N., Jacobs, M., Aulino, J. M., & Abou-Khalil, B. (2020). Baseline neuropsychological characteristics in patients with epilepsy with left temporal lobe encephalocles compared with left mesial temporal sclerosis. *Epilepsy & Behavior*, *112*, 107397. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107397>
- Sancho, J., Iváñez, V., Molins, A., Gómez, V. L., Masramón, X., & Pérez, M. (2010). Changes in seizure severity and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *19*, 409-413. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.08.011>
- Sankoh, A. J., Huque, M. F., & Dubey, S. D. (1997). Some comments on frequently used multiple endpoint adjustment methods in clinical trials. *Statistics in Medicine*, *16*, 2529-2542. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19971130\)16:22<2529::AID-SIM692>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19971130)16:22<2529::AID-SIM692>3.0.CO;2-J)
- Santangelo, G., Trojano, L., Vitale, C., Improta, I., Alineri, I., Meo, R., & Bilo, L. (2017). Cognitive dysfunctions in occipital lobe epilepsy compared to temporal lobe epilepsy. *Journal of neuropsychology*, *11*, 277-290. <https://doi.org/10.1111/jnp.12085>
- Sanz, J., Gutiérrez, S., Gesteira, C., & Garcia-Vera, M. P. (2014). criterios y baremos para interpretar el " inventario de depresión de BECK-II"(BDI-II). *Behavioral Psychology/Psicología Conductual*, *22*.
- Scévola, L., Sarudiansky, M., Lanzillotti, A., Oddo, S., Kochen, S., & D'Alessio, L. (2017). To what extent does depression influence quality of life of people with pharmaco-resistant epilepsy in Argentina? *Epilepsy & Behavior*, *69*, 133-138. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.01.007>
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*, 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>

- Schuetz, E., Wagner, K., Metternich, B., Papadopoulou, G., Kravalis, K., Heers, M., ... & Hirsch, M. (2022). Effects of cenobamate on cognitive performance of epilepsy patients. *Seizure*, *102*, 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.10.004>
- Schmidt, D. (2009). Drug treatment of epilepsy: options and limitations. *Epilepsy & behavior*, *15*, 56-65. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.030>
- Scott, A. J., Sharpe, L., Hunt, C., & Gandy, M. (2017). Anxiety and depressive disorders in people with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia*, *58*, 973-982. <https://doi.org/10.1111/epi.13769>
- Scott, A. J., Sharpe, L., Thayer, Z., Miller, L. A., Nikpour, A., Parratt, K., ... & Gandy, M. (2021). How frequently is anxiety and depression identified and treated in hospital and community samples of adults with epilepsy? *Epilepsy & Behavior*, *115*, 107703. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107703>
- Seiam, A. H. R., Dhaliwal, H., & Wiebe, S. (2011). Determinants of quality of life after epilepsy surgery: systematic review and evidence summary. *Epilepsy & Behavior*, *21*, 441-445. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.05.005>
- Selai, C. E., Elstner, K., & Trimble, M. R. (1999). Quality of life pre and post epilepsy surgery. *Epilepsy research*, *38*, 67-74. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(99\)00075-3](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(99)00075-3)
- Şenol, V., Soyuer, F., Arman, F., & Öztürk, A. (2007). Influence of fatigue, depression, and demographic, socioeconomic, and clinical variables on quality of life of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *10*, 96-104. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.08.006>
- Sharan, A., Ooi, Y. C., Langfitt, J., & Sperling, M. R. (2011). Intracarotid amobarbital procedure for epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, *20*, 209-213. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.11.013>
- Sherman, E. M., Wiebe, S., Fay-McClymont, T. B., Tellez-Zenteno, J., Metcalfe, A., Hernandez-Ronquillo, L., ... & Jetté, N. (2011). Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*, *52*, 857-869. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03022.x>

- Sheldon, S., Heydari, N., Cole, J., & Hamberger, M. J. (2020). Intraindividual relative deficits in visual memory to lateralize seizure onset in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *111*, 107370. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107370>
- Shorvon, S. (2007). The treatment of chronic epilepsy: a review of recent studies of clinical efficacy and side effects. *Current opinion in neurology*, *20*, 159-163. Doi: 10.1097/WCO.0b013e3280555186
- Shorvon, S., Perucca, E., & Engel Jr, J. (Eds.). (2015). *The treatment of epilepsy*. John Wiley & Sons.
- Sidhu, M. K., Stretton, J., Winston, G. P., Symms, M., Thompson, P. J., Koeppe, M. J., & Duncan, J. S. (2015). Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection. *Neurology*, *84*, 1512-1519. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001461>
- Sills, G. J., & Rogawski, M. A. (2020). Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*, *168*, 107966. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107966>
- Silva, B., Canas-Simião, H., Cordeiro, S., Velosa, A., Oliveira-Maia, A. J., & Barahona-Corrêa, J. B. (2019). Determinants of quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *100*, 106525. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106525>
- Singh, A., & Trevick, S. (2016). The epidemiology of global epilepsy. *Neurologic clinics*, *34*, 837-847. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.015>
- Smith, M. L., & Milner, B. (1981). The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia*, *19*, 781-793. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(81\)90090-7](https://doi.org/10.1016/0028-3932(81)90090-7)
- Sociedad Española de Neurología. (2019). *Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN, 2019*.
- Sone, D., Ahmad, M., Thompson, P. J., Baxendale, S., Vos, S. B., Xiao, F., ... & Galovic, M. (2022). Optimal surgical extent for memory and seizure outcome in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *91*, 131-144. <https://doi.org/10.1002/ana.26266>

- Spencer, S. S., Berg, A. T., Vickrey, B. G., Sperling, M. R., Bazil, C. W., Haut, S., ... & Devinsky, O. (2007). Health-related quality of life over time since resective epilepsy surgery. *Annals of neurology*, *62*, 327-334. <https://doi.org/10.1002/ana.21131>
- Spielberger, C. D. (1989). *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography*, 2<sup>nd</sup> Edn. Palo Alto.
- Spilker, B. (1990). *Quality of life assessments in clinical trials*. New York: Raven Press.
- Staniszewska, A., Kurkowska-Jastrzębska, I., & Tarchalska-Kryńska, B. (2015). Quality of life in patients with epilepsy. *Journal of public health, nursing and medical rescue*, *157*, 20-26.
- Steiger, B. K., & Jokeit, H. (2017). Why epilepsy challenges social life. *Seizure*, *44*, 194-198. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.008>
- Stretton, J., & Thompson, P. J. (2012). Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *98*, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.10.009>
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, *63*, 289-298. <https://doi.org/10.1007/s004269900007>
- Szaflarski, M., Meckler, J. M., Privitera, M. D., & Szaflarski, J. P. (2006). Quality of life in medication-resistant epilepsy: the effects of patient's age, age at seizure onset, and disease duration. *Epilepsy & Behavior*, *8*, 547-551. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.01.001>
- Szaflarski, J. P., Gloss, D., Binder, J. R., Gaillard, W. D., Golby, A. J., Holland, S. K., ... & Theodore, W. H. (2017). Practice guideline summary: Use of fMRI in the presurgical evaluation of patients with epilepsy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *88*, 395-402. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003532>
- Tanriverdi, T., Dudley, R. W., Hasan, A., Al Jishi, A., Al Hinai, Q., Poulin, N., Colnat-Coulbois, S., & Olivier, A. (2010). Memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery: corticoamygdalohippocampectomy versus selective

- amygdalohippocampectomy. *Journal of Neurosurgery*, 113, 1164-1175. <https://doi.org/10.3171/2009.10.JNS09677>
- Tedrus, G. M. A., Crepaldi, C. R., & de Almeida Fischer, B. (2020). Quality of life perception in patients with epilepsy for a period of 4 years. *Epilepsy & Behavior*, 111, 107318. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107318>
- Télliez-Zenteno, J. F., Dhar, R., & Wiebe, S. (2005). Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, 128, 1188-1198. <https://doi.org/10.1093/brain/awh449>
- Télliez-Zenteno, J. F., Dhar, R., Hernandez-Ronquillo, L., & Wiebe, S. (2007). Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*, 130, 334-345. <https://doi.org/10.1093/brain/awl316>
- Télliez-Zenteno, J. F., & Hernández-Ronquillo, L. (2012). A review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012, 251-255. Doi:10.1155/2012/630853
- Temple, R. O., Davis, J. D., Silverman, I., & Tremont, G. (2006). Differential impact of executive function on visual memory tasks. *The Clinical Neuropsychologist*, 20, 480-490. <https://doi.org/10.1080/13854040590967540>
- Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The Lancet*, 393, 689–701. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32596-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0)
- Thompson, P. J., & Trimble, M. R. (1983). Anticonvulsant serum levels: relationship to impairments of cognitive functioning. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 46, 227-233. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.46.3.227>
- Thompson, P. J., & Corcoran, R. (1992). Everyday memory failures in people with epilepsy. *Epilepsia*, 33, S18-20.
- Thompson, P. J., Baxendale, S. A., Duncan, J. S., & Sander, J. W. A. S. (2000). Effects of topiramate on cognitive function. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 69, 636-641. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.69.5.636>
- Thompson, P. J., & Duncan, J. S. (2005). Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia*, 46, 1780-1787. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00279.x>

- Thompson, P. J., Conn, H., Baxendale, S. A., Donnachie, E., McGrath, K., Geraldi, C., & Duncan, J. S. (2016). Optimizing memory function in temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 38, 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.04.008>
- Thurstone, L. L. (1938). *Primary mental abilities*. Chicago: University of Chicago Press.
- Tlusta, E., Zarubova, J., Simko, J., Hojdikova, H., Salek, S., & Vlcek, J. (2009). Clinical and demographic characteristics predicting QOL in patients with epilepsy in the Czech Republic: how this can influence practice. *Seizure*, 18, 85-89. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.06.006>
- Tombini, M., Assenza, G., Quintiliani, L., Ricci, L., Lanzone, J., & Di Lazzaro, V. (2021). Epilepsy and quality of life: what does really matter? *Neurological Sciences*, 42, 3757-3765. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04990-6>
- Torres, X., Arroyo, S., Araya, S., & de Pablo, J. (1999). The Spanish version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31): translation, validity, and reliability. *Epilepsia*, 40, 1299-1304. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00861.x>
- Tramoni-Negre, E., Lambert, I., Bartolomei, F., & Felician, O. (2017). Long-term memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Revue Neurologique*, 173, 490-497. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2017.06.011>
- Tremont, G., Halpert, S., Javorsky, D. J., & Stern, R. A. (2000). Differential impact of executive dysfunction on verbal list learning and story recall. *The Clinical Neuropsychologist*, 14, 295-302. [https://doi.org/10.1076/1385-4046\(200008\)14:3;1-P;FT295](https://doi.org/10.1076/1385-4046(200008)14:3;1-P;FT295)
- Trenerry, M. R., & Loring, D. W. (1995). Intracarotid amobarbital procedure. The Wada test. *Neuroimaging Clinics of North America*, 5, 721-728.
- Trinka, E., Ben-Menachem, E., Kowacs, P. A., Elger, C., Keller, B., Löffler, K., ... & Soares-da-Silva, P. (2018). Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate versus controlled-release carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epilepsy: A phase III double-blind, randomized, parallel-group, multicenter study. *Epilepsia*, 59, 479-491. <https://doi.org/10.1111/epi.13993>

- Uslu, S. C., Yuksel, B., Tekin, B., Sariahmetoglu, H., & Atakli, D. (2019). Cognitive impairment and drug responsiveness in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *90*, 162-167. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.034>
- VanVoorhis, C. W., & Morgan, B. L. (2007). Understanding power and rules of thumb for determining sample sizes. *Tutorials in quantitative methods for psychology*, *3*, 43-50.
- Vaz, S. A. M. (2004). Nonverbal memory functioning following right anterior temporal lobectomy: a meta-analytic review. *Seizure*, *13*, 446-452. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2003.12.004>
- Verdugo, M. A. y Schalock, R. L. (2006) El concepto de calidad de vida, su medición y utilización: Aspectos clave para medir la calidad de vida. En Verdugo, M. A. *Cómo mejorar la calidad de vida de las personas con discapacidad. Instrumentos y estrategias de evaluación*. Salamanca: AMARÚ. 68, 43-58.
- Vickrey, B. G., Berg, A. T., Sperling, M. R., Shinnar, S., Langfitt, J. T., Bazil, C. W., ... & Multicenter Epilepsy Surgery Study. (2000). Relationships between seizure severity and health-related quality of life in refractory localization-related epilepsy. *Epilepsia*, *41*, 760-764. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00239.x>
- Vingerhoets, G. (2006). Cognitive effects of seizures. *Seizure*, *15*, 221-226. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.02.012>
- Vingerhoets, G., Miatton, M., Vonck, K., Seurinck, R., & Boon, P. (2006). Memory performance during the intracarotid amobarbital procedure and neuropsychological assessment in medial temporal lobe epilepsy: the limits of material specificity. *Epilepsy & Behavior*, *8*, 422-428. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.11.013>
- Voets, N. L., Adcock, J. E., Stacey, R., Hart, Y., Carpenter, K., Matthews, P. M., & Beckmann, C. F. (2009). Functional and structural changes in the memory network associated with left temporal lobe epilepsy. *Human Brain Mapping*, *30*, 4070-4081. <https://doi.org/10.1002/hbm.20830>
- Vogt, V. L., Äikiä, M., Del Barrio, A., Boon, P., Borbély, C., Bran, E., ... & E-PILEPSY consortium. (2017). Current standards of neuropsychological assessment in

- epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*, 58, 343-355.  
<https://doi.org/10.1111/epi.1364>
- Wang, L., Chen, S., Liu, C., Lin, W., & Huang, H. (2020). Factors for cognitive impairment in adult epileptic patients. *Brain and behavior*, 10, e01475.  
<https://doi.org/10.1002/brb3.1475>
- Wang, M., Perera, K., Josephson, C. B., Lamidi, M., Lawal, O. A., Awosoga, O., ... & Sajobi, T. T. (2022). Association between antiseizure medications and quality of life in epilepsy: A mediation analysis. *Epilepsia*, 63, 440-450.  
<https://doi.org/10.1111/epi.17153>
- Warrington, E. K. (1984). *Recognition Memory Test: Manual Windsor*. UK: NFER-Nelson.
- Wechsler, D. (1944). *The measurement of adult intelligence (3rd ed.)*. Baltimore, MD: The Williams & Wilkins Company.
- Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, 19, 87–95. <https://doi.org/10.1080/00223980.1945.9917223>
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler memory scale*. 3rd edition. San Antonio: The Psychological Corporation.
- Welton, J. M., Walker, C., Riney, K., Ng, A., Todd, L., & D'Souza, W. J. (2020). Quality of life and its association with comorbidities and adverse events from antiepileptic medications: Online survey of patients with epilepsy in Australia. *Epilepsy & Behavior*, 104, 106856. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106856>
- White, H. S. (1999). Comparative anticonvulsant and mechanistic profile of the established and newer antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 40, 2-10.  
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00913.x>
- WHO. (2018). *Collaborating centre for drug statistics methodology. DDD-definition and general considerations*. Retrieved from: [www.whooc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considerations](http://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considerations).
- Wiebe, S. (2003). Brain surgery for epilepsy. *The Lancet*, 362, 48-49.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)15075-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)15075-1)

- Witt, J. A., & Helmstaedter, C. (2012). Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *Journal of neurology*, 259, 1727-1731. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>
- Witt, J. A., & Helmstaedter, C. (2013). Monitoring the cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy—approaching the individual patient. *Epilepsy & Behavior*, 26, 450-456. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.09.015>
- Witt, J. A., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2013). 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>
- Witt, J. A., Werhahn, K. J., Krämer, G., Ruckes, C., Trinka, E., & Helmstaedter, C. (2014a). Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 130, 172-177. <https://doi.org/10.1111/ane.12260>
- Witt, J. A., Coras, R., Schramm, J., Becker, A. J., Elger, C. E., Blümcke, I., & Helmstaedter, C. (2014b). The overall pathological status of the left hippocampus determines preoperative verbal memory performance in left mesial temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, 24, 446-454. <https://doi.org/10.1002/hipo.22238>
- Witt, J. A., & Helmstaedter, C. (2015). Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*, 26, 65-68. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.018>
- Witt, J. A., Coras, R., Schramm, J., Becker, A. J., Elger, C. E., Blümcke, I., & Helmstaedter, C. (2015a). Relevance of hippocampal integrity for memory outcome after surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of neurology*, 262, 2214-2224. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7831-3>
- Witt, J. A., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2015b). Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: each additional drug matters. *European Neuropsychopharmacology*, 25, 1954-1959. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.027>
- Witt, J. A., & Helmstaedter, C. (2017). How can we overcome neuropsychological adverse effects of antiepileptic drugs? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18, 551-554. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1309025>

- Witt, J. A., Rademacher, M., von Wrede, R., Surges, R., & Helmstaedter, C. (2022a). Cognitive reawakening and improved quality of life achieved after discontinuing 16 years of anti-seizure treatment with topiramate. *Neurocase*, 28, 102-106. <https://doi.org/10.1080/13554794.2022.2032187>
- Witt, J. A., Widman, G., Hansen, N., von Wrede, R., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2022b). Evaluation of a Rapid Topiramate Titration Scheme for the Early Detection of Cognitive Side Effects. *CNS drugs*, 36, 1325-1330. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00969-3>
- World Health Organization Quality of Life Group (1996). What quality of life? World Health Organization quality of life assessment. *World Health Forum*, 17, 354-356. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(97\)89095-5](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(97)89095-5)
- World Health Organization (2014). The global burden of disease: 2004. Update 2014. Retrieved \_\_\_\_\_ from: [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD\\_report\\_2004update\\_full.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf).
- Yousefzadeh-Chabok, S., Kapourchali, F. R., & Ramezani, S. (2021). Determinants of long-term health-related quality of life in adult patients with mild traumatic brain injury. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 47, 839-846. <https://doi.org/10.1007/s00068-019-01252-9>
- Yue, L., Yu, P. M., Zhao, D. H., Wu, D. Y., Zhu, G. X., Wu, X. Y., & Hong, Z. (2011). Determinants of quality of life in people with epilepsy and their gender differences. *Epilepsy & Behavior*, 22, 692-696. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.08.022>
- Zamarian, L., Trinkka, E., Bonatti, E., Kuchukhidze, G., Bodner, T., Benke, T., Koppelstaetter, F., & Delazer, M. (2011). Executive functions in chronic mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2011, 596174. Doi:10.1155/2011/596174
- Zeitlin, S. B., Bradburn, D. O., & Lawson-Kerr, K. (1995). Selective processing of epilepsy-related cues in patients with high fear of seizures. *Journal of Epilepsy*, 8, 16-22. [https://doi.org/10.1016/0896-6974\(94\)00004-J](https://doi.org/10.1016/0896-6974(94)00004-J)

Zigmond A., & Snaith, R. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

Zhong, R., Lu, Y., Chen, Q., Li, M., Zhao, Q., Zhang, X., & Lin, W. (2021). Sex differences in factors associated with quality of life in patients with epilepsy in Northeast China. *Epilepsy & Behavior*, 121, 108076. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108076>