

Gangguan Kognitif Pada Penderita Epilepsi

Yuliarni Syafrita

Pendahuluan

Epilepsi bukanlah suatu penyakit, tapi adalah suatu gejala yang disebabkan oleh cetusan aktivitas listrik abnormal yang terjadi secara periodik pada neuron tertentu di otak, yang mungkin akan menyebar kebagian otak lainnya. Cetusan aktivitas listrik yang abnormal ini dapat menimbulkan pengaruh yang signifikan terhadap proses kognitif dan perilaku normal penderitanya.

Epilepsi dapat mengenai berbagai keadaan penderita, mulai dari mereka yang mempunyai skor intelegensi tinggi dengan fungsi kognitif yang baik, sampai mereka yang mengalami retardasi mental dengan tingkat gangguan kognitif yang berat. Satu kenyataan yang tak dapat dipungkiri adalah bahwa pada penderita epilepsi sering ditemukan kerusakan otak, baik kerusakan otak yang telah terjadi sebelum menderita epilepsi maupun kerusakan otak yang terjadi akibat seringnya terjadi serangan.

Gangguan kognitif sering muncul sebagai gejala sekunder pada penderita epilepsi. Masalah kognitif yang paling sering dilaporkan adalah gangguan memori, kelambatan proses berfikir dan defisit atensi. Hal ini berpengaruh pada kegiatan sehari-hari dari penderita epilepsi seperti kegiatan di sekolah pada anak dan kemampuan dalam pekerjaan sehari-hari pada orang dewasa. Epilepsi juga memperberat gangguan kognitif pada orang tua. Tidak mengherankan bila penderita epilepsi sering dilaporkan mempunyai kualitas hidup yang jelek.

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Gangguan Kognitif Pada Penderita Epilepsi

Berbagai hal dikenal berpengaruh terhadap terjadinya gangguan kognitif pada penderita epilepsi, diantaranya adalah faktor biologis, psikososial dan obat-obat yang digunakan. (Motamedi G 2003)

1. **Faktor Biologi** : Berbagai faktor memberikan pengaruh yang berbeda terhadap kognitif seperti tipe serangan, etiologi epilepsi, neuropathology, umur saat onset serangan, frekwensi serangan, lamanya serangan berlangsung, beratnya serangan, gangguan fungsi selama dan sesudah serangan serta kerusakan struktur pada otak. (Motamedi 2003, Meador 2002, Hermann 2002, Pulliainen 1994, Hoffmann 2004, Meador KJ 2001).

2. **Faktor Psikososial** : Masalah psikososial yang berhubungan dengan epilepsi dapat menimbulkan peningkatan kejadian serangan ataupun gangguan fungsi kognitif dan perilaku (Drane 2002, Harden 2002, Kanner 2002, Viikinsalo 2000) serta berdampak pada faktor sosio ekonomi (Kirsch 2006).

3. Faktor Obat yang Digunakan : Obat anti epilepsi (OAE) mempunyai pengaruh positif dan negatif terhadap fungsi kognitif dan perilaku (Motamedi 2004). Pengendalian serangan dapat memperbaiki fungsi kognitif dan perilaku, walaupun di pihak lain obat-obatan dapat merangsang perubahan pada sistem neurokimia yang mengontrol proses berfikir dan perasaan (Gilliam 2002).

Etiologi

1. Kerusakan Otak

Adanya lesi di otak yang mendasari munculnya serangan berhubungan dengan gangguan fungsi kognitif. Displasia kortikal adalah suatu bentuk gangguan kongenital yang banyak ditemukan disekitar kortek serebri, yang berhubungan dengan terjadinya serangan epilepsi. Adanya displasia dan luasnya malformasi ini adalah faktor penentu yang penting dari gangguan intelektual. Kerusakan struktur otak yang menimbulkan gangguan kognitif juga mengakibatkan susahnyanya mengontrol serangan epilepsi, sebagai contoh adalah sklerosis hipokampus pada epilepsi lobus temporal (Aldenkamp 2005).

2. Lamanya Serangan

Terdapat hubungan yang kuat antara tipe serangan dan gangguan kognitif. Serangan absans pada anak cenderung memberikan pengaruh yang sedikit terhadap gangguan fungsi kognitif, dibandingkan serangan tipe konvulsif. Kejang umum tonik klonik menimbulkan gangguan kognitif yang lebih bila dibandingkan serangan tipe parsial dan resiko tertinggi ditemukan pada status epileptikus (Lezak 2004).

3. Sindroma Epilepsi

Beberapa bentuk sindroma epilepsi, berhubungan dengan kejadian gangguan kognitif, diantaranya adalah

Idiopathic generalised epilepsies

Bentuk yang tersering adalah *juvenile myoclonic epilepsy*, yang dikenal juga dengan nama *Janz syndrome*. Muncul biasanya pada usia antara 12-18 tahun berupa serangan mioklonus pada pagi hari, sebagian lagi berupa serangan tonik klonik dan serangan absans (Nordli 2005). Riset menunjukkan ada kelainan pada lobus frontal. Test neuropsikologi menemukan adanya gangguan pada fungsi eksekutif, meliputi pembentukan konsep, berfikir abstrak, fleksibilitas mental, perencanaan dan kecepatan proses berfikir.

Idiopathic partial epilepsies

Bentuk yang sering diteliti adalah *Benign Rolandic Epilepsi*. Serangan dimulai disekitar sulkus sentralis, ditandai dengan *simpelparsial seizures* yang meliputi mulut dan wajah atau serangan umum tonik klonik. Gangguan kognitif yang timbul berupa gangguan membaca, menulis, *auditory-verbal learning* dan diskriminasi auditori. Bentuk gangguan lain meliputi gangguan visual dan kemampuan persepsi, *short-term memory*, kontrol motorik, fungsi eksekutif dan

4. Lokasi Fokus Epileptogenic

Lokasi fokus epileptogenik sangat menentukan seberapa luas dan beratnya gangguan kognitif. Pasien dengan serangan parsial, bisa saja memperlihatkan fungsi kognitif menyerupai pasien dengan lesi non epileptogenik pada tempat yang sama. Serangan yang mengenai hemisfer kiri berhubungan dengan gangguan fungsi verbal, sedangkan serangan yang mengenai hemisfer kanan memperlihatkan gangguan visuoperseptual, memori visual dan kemampuan konstruksi (Lezak 2004).

Epilepsi Lobus Temporal

Epilepsi lobus temporal terutama berhubungan dengan gangguan memori, defisit memori verbal akan terjadi pada epilepsi lobus temporal kiri dan gangguan memori visual pada epilepsi lobus temporal kanan (Elger 2004). Defisit lain yang juga terjadi adalah gangguan *long-term memory*, yang terjadi karena gangguan konsolidasi memori akibat gangguan hubungan kortikal yang terjadi karena serangan epilepsi dan atau oleh gangguan proses neurokimia dan neurofisiologis.

Walau tidak ada satupun alasan yang dapat diidentifikasi untuk menjelaskan berbagai gangguan kognitif yang terjadi, beberapa kemungkinan penyebab telah dikemukakan, yaitu (Zeman 1998; Blake 2000; Butler 2007, 2008):

- Aktivitas serangan : adanya aktivitas listrik abnormal yang terjadi saat tidur dapat mengganggu proses konsolidasi memori yang dalam kondisi normal terjadi saat kita tidur.
- Kerusakan otak : kerusakan lobus temporal dapat menyebabkan terjadinya serangan dan pembentukan memori.
- Obat antikonvulsan : Masalah memori cenderung sudah terjadi sebelum obat diberikan dan membaik setelah pengobatan.
- Mekanisme psikologis : perasaan yang cenderung rendah dan rendahnya kemampuan menghargai diri sendiri.

Epilepsi Lobus Frontal

Gangguan kognitif yang terjadi pada epilepsi jenis ini sama dengan gangguan kognitif yang muncul akibat rusaknya lobus frontal akibat lesi lainnya. Pasien yang menderita epilepsi lobus frontal mengalami gangguan dalam skill motorik, inhibisi, atensi, *working memory*, perencanaan dan *psychomotor speed*. Karena itu, pada epilepsi lobus frontal terjadi peningkatan gangguan fungsi eksekutif.

5. Frekwensi Serangan

Berulangnya serangan berhubungan dengan meningkatnya gangguan intelektual. Ditemukan hubungan negatif antara frekwensi serangan umum tonik klonik dengan hasil test neuropsikologi (Aldenkamp 2005).

Terdapat hubungan antara meningkatnya frekwensi serangan dengan *vocabulary*, *Total Verbal Reasoning*, memori terhadap objek, memori terhadap *digit backwards* dan *Total Verbal Short Term Memory*. Serangan yang tidak terkontrol menyebabkan jeleknya fungsi kognitif dengan penurunan terhadap atensi, memori dan intelegensi secara umum. Adanya status epileptikus menyebabkan gangguan pada memori untuk *digit forwards*, dimana status epileptikus ini akan menyebabkan kerusakan neuron dengan akibat gangguan neurokognitif (Motamedi2003, Hoffmann2004, Dodrill2002, Stefan2002). Adanya riwayat keluarga dengan epilepsi juga berhubungan dengan gangguan memori terhadap objek.

Terdapat hubungan yang lemah (tidak bermakna) antara riwayat kejang demam dengan gangguan fungsi kognitif, hal ini tidak berarti bahwa kejang demam bukanlah faktor resiko yang tidak diperhitungkan, tapi hubungannya terhadap epilepsi lobus temporal lebih menimbulkan gangguan fungsi kognitif dibandingkan epilepsi umum tonik klonik.

6. Lamanya Sakit

Epilepsi lobus temporal yang memanjang/refrakter dapat menyebabkan kemunduran fungsi intelektual secara umum. Namun kemunduran fungsi kognitif berjalan sangat lambat pada normal aging atau pada orang tanpa serangan (Elger 2004).

7. Umur Saat Onset

Umur saat onset merupakan penentu penting pengaruh epilepsi terhadap fungsi kognitif dan perilaku. Terdapat hubungan antara resiko tingkat penurunan IQ dan umur saat terjadinya epilepsi. Semakin muda umur seseorang saat mendapat serangan, semakin besar pengaruhnya pada IQ mereka. Onset serangan sebelum usia 5 tahun merupakan faktor resiko utama rendahnya IQ (Aldenkamp 2005).

Dilaporkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara dininya usia saat onset serangan dengan munculnya gangguan kognitif berupa gangguan berbahasa, pengertian verbal dan *Total Verbal Resonaning*. Hal ini bisa diterangkan bahwa jeleknya fungsi kognitif secara umum berhubungan dengan adanya serangan pada usia muda yang akan merusak struktur di otak sehingga pada akhirnya akan menimbulkan gangguan kognitif. Dikatakan juga bahwa pada setiap serangan, fungsi kognitif akan terganggu dan bahwa kematangan fungsi kognitif akan terganggu pada mereka yang mendapat serangan dengan onset pada usia muda. Sedangkan mereka yang mendapat serangan pada usia yang lebih tua, penurunan fungsi kognitif terjadi sangat lambat, berlangsung secara progresif dalam beberapa dekade dan penurunan ini kira kira sama dengan kelompok yang

8. Ansietas dan Depresi

Penderita epilepsi memiliki resiko yang lebih besar untuk mengalami psikopatologi, termasuk ansietas, depresi dan keinginan untuk bunuh diri, dibanding populasi umum. Dari suatu penelitian, dilaporkan bahwa kejadian depresi dan ansietas 4 – 5 kali lebih sering dibanding populasi umum (McCagh 2009). Depresi dan ansietas berhubungan dengan sejumlah faktor yang berhubungan dengan epilepsi seperti mudanya usia saat onset, lamanya sakit, serangan yang tidak terkontrol, munculnya efek samping obat anti epilepsi, meningkatnya aktivitas serangan, dan beratnya serangan.

9. Obat Anti Epilepsi

Obat anti epilepsi menurunkan eksitabilitas neuron yang juga mempengaruhi fungsi kognitif. Beratnya gangguan kognitif yang terjadi sebagai efek samping obat mungkin rendah atau sedang, namun pengaruhnya ini cukup berarti karena yang terkena adalah fungsi kognitif yang penting seperti gangguan belajar pada anak atau terganggunya kapasitas kerja pada orang dewasa atau jika yang terkena adalah fungsi memori pada orang tua (Aldenkamp 2001a).

Fungsi neuropsikologi yang bisa terganggu akibat obat anti epilepsi adalah kemampuan psikomotor, awas waspada, memori, perasaan dan bahasa. Secara umum dikatakan bahwa obat anti epilepsi jenis baru lebih memberikan fungsi kognitif yang lebih baik dibandingkan obat-obat lama. Sebagai pengecualiannya adalah topiramate karena dapat menimbulkan gangguan kognitif, perilaku dan psikiatri namun munculnya efek ini tergantung dosis (Privitera 1996).

Diduga bahwa efek samping kognitif pada pemberian topiramate dan beberapa obat anti epilepsi berhubungan dengan termodulasinya reseptor *g-aminobutyric acid* (GABA), sehingga GABA yang tersedia di kortek serebri jadi meningkat. Meningkatnya aktivitas GABAergic di korteks prefrontal menyebabkan melambatnya proses mental dan bila ia menyebar ke area dorsolateral, termasuk area Broca's, dapat menimbulkan gangguan berbahasa.

Gangguan kognitif ini terutama menonjol pada pasien yang mendapat politerapi, dan bila kita jadikan ke monoterapi, terlihat perbaikan pada fungsi kognitif (Brodie 1987). Obat obat yang bekerja pada channel natrium berhubungan dengan rendahnya efek samping kognitif, dimana resiko terbesar ditemukan pada obat antiepilepsi yang bersifat GABAergic.

Obat obat yang bekerja menghambat channel natrium seperti lamotrigin, memberikan efek positif pada beberapa fungsi kognitif, seperti belajar dan kecepatan psikomotor. Obat anti glutamate seperti felbamate dan lamotrigine berhubungan dengan pengaruh positif belajar dan memori, terutama yang bekerja pada reseptor *N-methyl-d-aspartic acid* (NMDA). Levetiracetam berikatan dengan protein presinaptik SV2, memodulasi pelepasan neurotransmitter (Lagae 2006).

Juga ditemukan bahwa pasien epilepsi yang mendapat politerapi OAE memiliki fungsi kognitif yang jelek, diikuti oleh kelompok yang mendapat monoterapi carbamazepin dan kelompok yang paling baik fungsi kognitifnya adalah kelompok yang mendapatkan monoterapi valproat. Jadi jelas bahwa fungsi kognitif pada penderita yang mendapat politerapi lebih jelek dibandingkan yang mendapat monoterapi dan pemberian valproat sebagai monoterapi lebih baik fungsi kognitifnya dibandingkan carbamazepin (Drane 2002, Elbehary 1997, Rao 1991).

Pemberian OAE jangka lama (bertahun-tahun) berhubungan dengan lebih terganggunya fungsi memori terhadap objek dibandingkan jeleknya fungsi kognitif secara umum (Martin 2005, Engelberts 2002, Drane 2002, Motamedi 2004).

Jelas bahwa pemberian OAE secara politerapi, onset pada usia lebih muda, seringnya serangan, adanya riwayat status epileptikus, riwayat keluarga dengan epilepsi dan pemberian OAE jangka lama, meningkatkan resiko gangguan fungsi kognitif.

Patogenesis Gangguan Kognitif

Sudah diketahui bahwa penderita epilepsi beresiko untuk mendapatkan gangguan memori. Pada studi dengan binatang, terlihat bahwa terdapat kegagalan fungsi hipokampus, namun bagaimana mekanismenya belum sepenuhnya diketahui. Sejumlah mekanisme berperan dalam terjadinya gangguan memori pada epilepsi ini. Alasan yang paling sering dikemukakan adalah hilangnya sejumlah sel saraf di hipokampus yang disebabkan oleh proses yang terjadi selama status epileptikus atau saat berulangnya serangan. Lebih jauh dikatakan bahwa sering berulangnya suatu serangan meskipun tidak menimbulkan kerusakan saraf, tetap saja menimbulkan penurunan fungsi belajar dan memori. Kemungkinan lain yang juga dikemukakan adalah adanya disfungsi kronik dari sirkuit di limbik, yang dapat mengganggu fungsi memori, meskipun tidak ada kerusakan neuron dan cetusan. Satu lagi teori yang kurang populer adalah karena adanya kondisi penyerta dari epilepsi itu sendiri seperti depresi.

Bentuk-bentuk Gangguan Kognitif pada Epilepsi Gangguan Memori

Salah satu bentuk epilepsi yang paling sering yaitu epilepsi lobus temporal, dimana pada bentuk ini, bagian otak yang pertama kali dikenai atau asal munculnya cetusan adalah lobus temporal. Karena lobus temporal adalah area otak yang mengurus pembentukan memori, maka yang paling sering dikeluhkan adalah munculnya gangguan memori secara episodik, terutama mengingat hal hal yang baru. Gangguan ini terlihat signifikan bila penderita berusaha mempelajari

informasi baru. Bahkan bila dalam pengobatannya menggunakan obat-obatan seperti oxcarbazepine, gangguan memori ini juga akan diperparah.

Gangguan Verbal

Beberapa jenis epilepsi seperti *juvenile myoclonic epilepsy*, dihubungkan dengan penurunan nilai test kelancaran verbal. Adapaun test yang sering digunakan adalah kemampuan pasien untuk menyebutkan kata dalam satu kategori sebanyak mungkin dalam waktu tertentu, seperti nama binatang yang dimulai dengan huruf tertentu, terlihat bahwa kemampuan akan berkurang bila dibanding dengan kontrol. Ditemukan juga bahwa obat anti epileps tertentu berpengaruh terhadap kelancaran verbal ini seperti topiramate, dapat menurunkan skor verbal dalam penilaian Intelegensi Quotient (IQ).

Gangguan Kosentrasi, Belajar dan Pemecahan Masalah

Beberapa obat dapat menimbulkan gangguan kosentrasi, dengan akibat menimbulkan gangguan pula pada proses belajar dan pemecahan masalah secara umum. Oxcarbazepine adalah obat yang relatif baru yang digunakan untuk pengobatan jenis epilepsi tertentu dan belakangan diketahui bahwa obat ini berpengaruh pada kosentrasi penderita. Selain itu dilaporkan juga bahwa pemakaian fenitoin jangka panjang dapat pula menimbulkan gangguan kognitif, khususnya pada kosentrasi, kemampuan belajar dan pemecahan masalah.

Penurunan Intelegensi

Dikemukakan bahwa ada hubungan antara epilepsi dan intelegensi. Umur saat onset berhubungan dengan skor IQ. Semakin dini usia saat onset, semakin rendah skor IQ, terutama bila serangan terjadi setiap hari.

Prognosis

Penurunan fungsi kognitif yang progresif berjalan sangat lambat pada penderita dengan epilepsi dan berhasilnya pengobatan pada penderita epilepsi dewasa, dapat menghentikan penurunan fungsi kognitif (Helmstaedter, 1999).

Penanganan Masalah Kognitif pada Penderita Epilepsi.

Kemunduran fungsi kognitif pada penderita epilepsi biasanya di tangani secara tak langsung dengan mengontrol serangan secara agresif, memilih obat antiepilepsi yang tidak mengganggu kognitif, serta mengobati berbagai kondisi premorbid seperti depresi. Terapi langsung bisa berupa stimulasi nervus vagus, *cholinergic replacement* dan saat ini stimulasi nervus vagus baru memiliki *evidenced base* yang lemah, karena itu tidak dianjurkan dalam praktek klinik. Rehabilitasi strategi memori dapat menolong sebagai terapi langsung.

Vagal nerve stimulation

Stimulasi nervus vagus adalah suatu pengobatan untuk epilepsi yang refrakter yang juga dapat memperbaiki depresi dan masalah memori. Kedua efek ini akan mengurangi gangguan kognitif pada epilepsi. Stimulasi nervus vagus memperbaiki pengenalan huruf.

Obat-obat golongan Cholinergic (*Cholinergic replacement*)

Sistem cholinergic adalah neurotransmitter yang paling berhubungan dengan fungsi memori. Pada suatu percobaan binatang coba ditemukan bahwa gangguan memori yang disebabkan oleh serangan dapat ditekan dengan pemberian cholin sebelum dan sesudah status epileptikus (Shulman 2002). Penelitian lain juga menemukan bahwa donepezil dapat memperbaiki beberapa aspek dari fungsi memori yang diberikan pada penderita epilepsi parsial (Fisher 2001).

Antidepressan dan ansiolitik

Secara umum, anti depresan dengan efek anticholinergik kuat atau aksi sedatif memiliki efek negatif pada atensi, memori dan kecepatan proses psikomotor. Anti depresan dari golongan *Serotonin reuptake inhibitors* adalah terapi lini pertama untuk pengobatan depresi pada penderita epilepsi. Obat golongan ini juga memiliki efek *epileptogenic* yang rendah, lebih aman pada dosis besar sekalipun dan hanya menimbulkan efek minimal pada kemunduran fungsi kognitif. Citalopran dan Sertraline adalah obat anti depresan dari golongan ini, memperlihatkan efek meningkatkan respon psikomotor, mempertahankan atensi dan kelancaran bahasa verbal (Shulman 2002).

Stimulants

Gangguan atensi, melambatnya fungsi kognitif dan mengantuk adalah hal yang sering tidak diperhitungkan pada penderita epilepsi. Obat-obat stimulan seperti methylphenidate, telah diteliti dapat memperbaiki atensi/konsentrasi dan memori (Moore 2002). Obat stimulan yang baru seperti modafinil bekerja dengan cara merubah sistem hipokretin-orexin di hipotalamus. Obat ini dapat mengatasi rasa kantuk yang berlebihan sepanjang hari seperti pada penderita narkolepsi, tapi penggunaannya pada epilepsi belum ada percobaan. Kedua obat ini (methylphenidate dan modafinil) mungkin dapat digunakan sebagai terapi tambahan dalam pengobatan gangguan kognitif pada epilepsi pada masa yang akan datang, tapi penggunaannya saat ini belum direkomendasikan.

Rehabilitasi Memori

Berisikan strategi atau teknik rehabilitasi memori yang dapat membantu pasien epilepsi dengan gangguan kognitif yang bermakna. Strategi ini berisi teknik yang dirancang sesuai dengan kondisi pasien dan keluarga yang tinggal bersamanya. Aspek utama dari strategi memori meliputi :

- Psikoedukasi : Langkah pertama yang penting adalah melihat kenyataan, sejauh mana pengaruh gangguan kognitif dan kemungkinan perbaikan gangguan memori.
- Perubahan kepribadian dan reaksi emosi. Hal ini harus diperhitungkan sebelum proses rehabilitasi dimulai
- Persepsi pasien sendiri terhadap gangguan kognitif yang dialaminya.

- Diskrepansi antara gangguan memori secara objektif dan gangguan memori yang dikeluhkan secara subjektif

Kesimpulan

Banyak kepustakaan menyebutkan bahwa gangguan kognitif pada penderita epilepsi berasal dari interaksi secara kompleks dari berbagai faktor yang saling berkaitan. Faktor tersebut yang paling menonjol adalah etiologi, tipe serangan, frekwensi serangan, efek samping dari obat anti epilepsi pada sistem saraf pusat dan berbagai kondisi kejiwaan seperti ansietas dan depresi. Penanganan masalah memori pada penderita epilepsi meliputi efektifnya pengontrolan serangan dengan menggunakan obat-obat anti epilepsi yang sedikit mempengaruhi fungsi kognitif, mengobati berbagai kondisi kejiwaan yang mungkin ada bersamaan dengan epilepsi serta menggunakan strategi rehabilitasi memori. Pengobatan lain sedang diteliti namun belum direkomendasikan.

Daftar Pustaka

1. Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4(Suppl. 2): 25-38.
2. Meador KJ. Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 2002; 58(Suppl 5): S21-6
3. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. The neurodevelopment- impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. and the risk of progressive cognitive deficits. In: Sutula T, Pitknen A, eds. *Do seizures damage the brain?* Amsterdam: Elsevier, 2002: 429-38.
4. Pulliainen V, Jokelainen M. Effects of phenytoin and carbamazepine on cognitive functions in newly diagnosed epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 81-6.
5. Hoffmann AF, Zhao Q, Holmes GL. Cognitive impairment following status epilepticus and recurrent seizures during early development: support for the "two-hit hypothesis". *Epilepsy & Behavior* 5 (2004) 873-877.
6. Meador KJ, Gilliam FG, Kanner AM, Pellock JM. Cognitive and behavioral effect of antiepileptic drug. *Epilepsy and Behav* 2001; 2 (4 Suppl) SS1 - SS17.
7. Drane DL, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2002; 3(5 Suppl): S49-53.
8. Harden CL. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. *Neurology* 2002; 59(Suppl 4): S48-55.
9. Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: How closely are they related? *Neurology* 2002; 58: S27-39.
10. Viikinsalo M, Sawrie S, Kuzniecky RI, Faught ER, Martin RC, Gilliam F. Depression and medication toxicity, but not seizure frequency or severity, predict health outcomes in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2000; 41(Suppl. 7):

11. Kirsch HE, Social cognition and epilepsy surgery. *Epilepsi & Behavior* 8 (2006) 71-80.
12. Motamedi GK and Meador KJ. Antiepileptic drugs and memory, *Epilepsi & Behavior*, 2004; 5: 435-439.
13. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology*, 2002; 58(8, Suppl. 5): S9-20
14. Elger CE, Helmstaedter C, and Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004; 3: 663-72.
15. Thompson PJ. And Duncan JS, Cognitive decline in severe intractable epilepsy, *Epilepsia*, 2005; 46(11): 1780-1787.
16. Pulliainen V, Jokelainen M. Effects of phenytoin and carbamazepine on cognitive functions in newly diagnosed epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 81-6.
17. Dodrill C. Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy. *Prog Brain Res* 2002; 135: 399-407.
18. Stefan H and Pauli E. Progressive cognitive decline in epilepsy: indications of ongoing plasticity. *Prog Brain Res* 2002; 135: 409-417.
19. Drane DL. and Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs *Epilepsi & Behavior* 3 (2002) S49-S53
20. Elbehary A, Tarkhan M, Hassan W, Clinical and Psychometric Study of Cognitive Functions in Epilepsy of primary Origin. *The Egyptian Journal of Psychiatry*, 1997; 20: 57-73.
21. Rao S, Rajesh KR, Joseph T. Effect of valproic acid and carbamazepine on learning and memory in rats. *Indian J Pharmacol* 1991; 23: 185-8.
22. Martin RC, Griffith HR, Faught E, Gilliam F, Mackey M, Vogtle L Cognitive Functioning in community Dwelling Older Adults With Chronic Partial Epilepsy, *Epilepsia*, 2005; 46(2): 298-303.
23. Engelberts NH, Klein M, Ploeg HM, Heimans JJ, Jolles J, and Kasteleijn-Nolst Trenit DG Cognition and health-related quality of life in chronic well-controlled patients with partial epilepsy on carbamazepine monotherapy. *Epilepsi & Behavior*, 2002; 3: 316-321.
24. Aldenkamp AP, Bodde N (2005) Behaviour, cognition and epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 112 (suppl 182): 19-25.
25. Lezak M, Howieson D, Loring D (2004) *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.
26. Hommet C, Hannelore S, De Toffel B, et al (2006) Idiopathic epilepsy syndromes and cognition. *Neuroscience and Biobehavioural Reviews* 30: 85-96.
27. Elger C, Helmstaedter C, Kurthen M (2004) Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurology* 3: 663-72.
28. Blake RV, Wroe SJ, Breen EK, et al (2000) Accelerated forgetting in patients with epilepsy: evidence for an impairment in memory consolidation. *Brain* 123: 472-83.
29. Zeman A, Boniface S, Hodges R (1998) Transient epileptic amnesia: a description of the clinical and neuropsychological features in 10 Cases and a review of literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 64: 435-43.
30. Butler C, Graham K, Hodges J, et al (2007) The syndrome of transient epileptic amnesia. *Annals of Neurology* 61: 587-98.
31. Butler CR, Zeman A (2008) Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: a systematic review of transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain* 131: 2243-63.
32. Aldenkamp AP (2001a) Effects of antiepileptic drugs on cognition. *Epilepsia* 42 (suppl 1): 46-9.
33. Privitera M, Fincham R, Penry J, et al (1996) Topiramate placebocontrolled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000-mg daily dosages. *Neurology* 46: 1678-83.
34. Brodie M, McPhail E, Macphie G, et al (1987) Psychomotor impairment and anticonvulsant therapy in adult epileptic patients. *European Journal of Clinical Pharmacology* 31: 655-60.
35. Lagae L (2006) Cognitive side-effects of anti-epileptic drugs: the relevance in childhood epilepsy. *Seizure* 15: 235-41.
36. Shulman M, Barr W (2002) Treatment of memory disorders in epilepsy. *Epilepsi & Behavior* 3 (suppl 5): 30-4
37. Helmstaedter C, Elger C (1999) The phantom of the progressive dementia in epilepsy. *Lancet* 354: 2133-4.
38. Fisher R, Bortz J, Blum D, et al (2001) A pilot study of donepezil for memory problems in epilepsy. *Epilepsi & Behavior* 2: 330-4.