

Efectos cognitivos de los medicamentos antiepilépticos

Jaime Carrizosa Moog¹

RESUMEN

Los medicamentos antiepilépticos tienen efectos cognitivos y psicotrópicos, que en determinados pacientes pueden influir en el desempeño positivo o negativo. El impacto de estos efectos es muy importante en la población con epilepsia, fundamentalmente en edades de cuidado como la infancia y la ancianidad. La diversidad de diseños metodológicos, de muestras poblacionales, de dosificaciones y niveles terapéuticos hace que sea difícil la interpretación de estos efectos. Se revisan los efectos de los fármacos antiepilépticos corrientes y de los nuevos en diferentes estudios en animales y en seres humanos.

Palabras clave

Cognición, Epilepsia, Fármacos antiepilépticos

SUMMARY

Cognitive effects of antiepileptic drugs

Antiepileptic drugs have psychotropic and cognitive effects, either positive or negative, in some patients. The impact of these effects may be very important in epileptic subjects, especially during childhood and in the elderly. The diversity of methodological designs, of population samples, of doses and therapeutic levels makes it difficult to interpret these effects. In this article the effects of antiepileptic drugs, both traditional and novel, are reviewed on the basis of different studies in both animals and human beings.

Key words

Antiepileptic drugs, Cognition, Epilepsy

INTRODUCCIÓN

Se acepta que la epilepsia es un problema de salud pública debido a sus altas tasas de incidencia y prevalencia en varios países. Afecta a personas de todas las edades sin distingos de clases sociales, sexo o raza. Se calcula que cerca de 50 millones de personas sufren esta enfermedad, dos terceras

¹ Médico General Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Neurólogo Infantil, Universidad de Chile. Profesor del Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
carrizosa@une.net.co

Recibido: octubre 07 de 2008
Aceptado: diciembre 06 de 2008

partes de las cuales no tienen acceso a un tratamiento o este es insuficiente.^{1,2} El enfoque de la epilepsia no se debe limitar al control de las crisis comiciales, porque es evidente que muchas personas presentan una afectación cognitiva que puede alterar su desempeño social, académico y laboral.

Las causas del deterioro cognitivo en la epilepsia son diversas y dependen de factores biológicos inherentes a la enfermedad, de variables ambientales y de los efectos del tratamiento con fármacos antiepilépticos.³ Las siguientes son características de la epilepsia que pueden influir en la cognición: el tipo de crisis, su frecuencia y duración; la edad de inicio de la enfermedad, la etiología, el tipo de síndrome epiléptico, la actividad electroencefalográfica ictal e interictal y la localización tanto de la lesión causante de la enfermedad como del foco eléctrico.⁴⁻⁸ Incluso el tema controvertido del déficit cognitivo transitorio relacionado con descargas electroencefalográficas, pero que no necesariamente es una manifestación ictal establecida, requiere mayor claridad y un enfoque tanto clínico como paraclínico. No obstante, no deja de ser preocupante que esos paroxismos eléctricos puedan estar relacionados con una afectación de las funciones neuropsicológicas en los pacientes con epilepsia aparentemente sin crisis comiciales.⁹

Las variables ambientales que pueden influir en la actividad neuropsicológica de los pacientes con epilepsia están relacionadas con el nivel socioeconómico, la educación que haya obtenido el paciente, la estigmatización y sin duda la morbilidad psicológica manifestada con depresión, ansiedad, psicosis e inatención con hiperactividad. Es importante destacar que las personas portadoras de esta condición tienen un riesgo de depresión y suicidio cuatro a cinco veces más alto que el de la población general. Las crisis del sistema límbico se pueden incluso manifestar con depresión, temor y agresividad.^{10,11}

Los efectos de los fármacos antiepilépticos pueden tener un influjo positivo sobre la cognición y emoción de los pacientes al lograr el control de las crisis epilépticas; sin embargo, al intervenir también en circuitos neuronales que regulan el pensamiento y el ánimo, pueden producir efectos indeseados en esas áreas con implicaciones variables en la vida diaria de una persona. Una revisión llevada a cabo por la Oficina Internacional para la

Epilepsia (IBE, por la sigla de *International Bureau for epilepsy*) en personas con epilepsia, describe que 44% tienen problemas para aprender, 45% consideran que son pensadores lentos, 59% refieren somnolencia y cansancio y 63% indican que los fármacos antiepilépticos les impiden lograr sus metas o actividades propuestas.¹²

Existen muchas dificultades para evaluar los efectos neuropsicológicos de los medicamentos antiepilépticos, que interfieren en la evaluación crítica de su seguridad. Idealmente se debería utilizar la droga en personas sanas para determinar sus consecuencias cognitivas. Existen tales estudios, pero presentan el inconveniente de ser de corta duración, excluyendo el efecto acumulativo a largo plazo que pueden tener dichos medicamentos. Por otro lado, esos estudios no suelen, por razones éticas y metodológicas, incluir pacientes de poblaciones especiales y relevantes como por ejemplo los niños, los adolescentes, los ancianos y las personas con retardo mental. También reviste importancia que los efectos de los medicamentos se pueden confundir con las características específicas de síndromes epilépticos; es probable, por ejemplo, que una persona con epilepsia del lóbulo frontal tenga afectada más fácilmente la atención y que ello no necesariamente sea atribuible al medicamento administrado. Sería entonces necesario hacer pruebas en pacientes con síndromes específicos. La frecuencia de las crisis y el momento en que se lleva a cabo la evaluación neuropsicológica también son variables que se pueden prestar a confusión. Se sabe que algunas personas con epilepsia se pueden demorar varios días después de una crisis para recuperar su estado basal cognitivo y emocional. Por lo anterior, sería muy recomendable hacer las evaluaciones indicadas con registro electroencefalográfico simultáneo, evitando esas variables de confusión. Otros aspectos para tener en cuenta son la dosis, la titulación y los niveles plasmáticos del antiepiléptico bajo los que se analizan las funciones cognitivas. La literatura describe que titulaciones lentas producen menos efectos adversos y que las dosis bajas y en rangos terapéuticos seguros son menos tóxicas. Otro posible factor distractor es el tipo de pruebas neuropsicológicas que se van a emplear: los datos de las pruebas globales y de las específicas pueden ser dispares. Quizás la metodología ideal sería evaluar antes de iniciar la monoterapia con el fármaco en cuestión y repetir posteriormente, una o varias veces, la evaluación. Otra alternativa posible sería la de hacer la evaluación

cognitiva con el medicamento ya iniciado y luego de un período prudencial sin crisis, suspenderlo gradualmente y repetir dicha evaluación.¹³⁻¹⁶

ESTUDIOS EN ANIMALES

Varios proyectos en animales expuestos a fármacos antiepilépticos han analizado tanto los hallazgos de anatomía patológica como los patrones de comportamiento en pruebas especialmente diseñadas para evaluar funciones como la memoria y la atención. Incluso se han comparado las diferencias existentes en estas áreas en ratas sanas y ratas con epilepsia específica como por ejemplo en modelos de pilocarpina. No deja de sorprender cómo la exposición a varios medicamentos de uso rutinario (clonazepam, diazepam, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico y vigabatrina) produce apoptosis neuronal en estos roedores. Este mismo efecto no se produce con las dosis terapéuticas de topiramato pero sí con las dosis tóxicas. Al parecer el levetiracetam no produce tal alteración patológica. Parece que la merma de la expresión de neurotrofinas y de proteínas *guía* en las membranas celulares subyace al proceso patológico de la apoptosis neuronal.¹⁷⁻²⁰

Diferentes estudios demuestran cómo pueden mejorar la atención y la memoria de ratas epilépticas expuestas a los medicamentos. No obstante, también existen estudios que describen la pérdida de funciones cognitivas en estos animales tratados con diferentes fármacos. En un modelo de epilepsia inducida en ratas con pilocarpina, se logra demostrar que la exposición crónica a carbamazepina puede mejorar la memoria discriminativa. No obstante, en otro estudio en que se compararon varios medicamentos, se describió que los fármacos GABAérgicos como triazolam y fenobarbital alteraban la memoria de trabajo, mientras que otros anticonvulsivantes como tiagabina, ácido valproico y gabapentina no la modificaban. Este resultado se debe probablemente a que si bien los medicamentos mencionados producen finalmente un incremento del GABA, sus receptores y vías de acción son diferentes. En el grupo de los bloqueadores de canales de sodio, la carbamazepina y el topiramato producían una moderada alteración de la memoria, la lamotrigina no tenía ningún efecto sobre ella y la fenitoína mejoraba su funcionamiento. El levetiracetam no tiene ningún impacto en la memoria de trabajo pero la etosuximida produce el mayor deterioro en esta función. Datos muy

similares se observan en las funciones relacionadas con la atención.²¹⁻²³

ANTIEPILÉPTICOS CONVENCIONALES: ESTUDIOS EN SERES HUMANOS

Los efectos neuropsicológicos de los anticonvulsivantes están sujetos a múltiples factores biológicos que dificultan los diseños metodológicos de los estudios. Por otra parte, los cambios de funciones específicas como la memoria y la atención se pueden deber al estado de ánimo y no relacionarse necesariamente con los efectos del medicamento. Inclusive algunas apreciaciones de los pacientes pueden ser "subjetivas" y no correlacionarse con las pruebas de las funciones superiores. Varios estudios en voluntarios sanos expuestos a los medicamentos antiepilépticos convencionales -fenobarbital, ácido valproico, carbamazepina y fenitoína- demuestran que se afecta casi la mitad de las variables neuropsicológicas evaluadas y que el fenobarbital y las benzodiazepinas son los que producen mayor perjuicio. No obstante el fenobarbital y las benzodiazepinas demostraron el efecto más marcado en un 30% de las variables analizadas. Los medicamentos considerados un poco más seguros, como la carbamazepina y la fenitoína, logran afectar en un 15% la memoria al mes de exposición frente a sujetos no expuestos. Este porcentaje puede tener relevancia clínica en la vida diaria de las personas, y más aún en las edades extremas como los niños en proceso de aprendizaje y los ancianos con fragilidad mnésica. Un estudio de evaluaciones cognitivas en pacientes tratados con dosis altas de carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico demostró un déficit en la retención, pero no en la capacidad de adquirir nueva información. Otro estudio corroboró que las funciones de memoria con resonancia nuclear funcional dependen del nivel plasmático de carbamazepina, o sea, que existe una relación inversa entre dicho nivel y el bajo desempeño en las pruebas psicológicas y de la activación del hipocampo en las neuroimágenes.²⁴⁻²⁸

Otros estudios útiles son los referentes a la suspensión del tratamiento antiepiléptico después de un período prolongado libre de crisis. Un estudio noruego prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego analizó los efectos de suspender la medicación sobre pruebas neuropsicológicas detalladas en 150 personas con epilepsia controlada. La suspensión de los

medicamentos antiepilépticos, especialmente la carbamazepina y el ácido valproico, mejoraba las pruebas de atención dividida, discriminaciones rápidas de lenguaje y de formas. Las diferencias entre los grupos –uno con medicación y otro sin ella– distaban, con velocidades de procesamiento de la información cognitiva entre 24 y 43 milisegundos (ms), tiempo importante para muchas actividades de la vida diaria incluyendo el aprendizaje y la atención dividida.²⁹

No siempre se ha podido reproducir los hallazgos descritos en otros estudios abiertos, no ciegos, ni aleatorizados tanto en niños como en adultos. El medicamento que suele resultar peor evaluado, independientemente de la metodología, ha sido el fenobarbital.^{16,25,30,31} Varios estudios describen su impacto nocivo en niños al reducir el puntaje del cociente intelectual. Esta reducción podría explicarse por un efecto adverso sobre el nivel de atención y por la alteración en la velocidad de procesamiento y en la adquisición efectiva de mecanismos neuropsicológicos. Visto de otra forma, no se considera que exista una pérdida de funciones o una regresión del proceso cognitivo establecido; de hecho muchas alteraciones desaparecen al suspender la medicación; sin embargo, muchos niños no logran igualar el desempeño académico de sus pares.³²⁻³⁴ Al menos dos estudios realizados con fenobarbital demuestran que los efectos secundarios no son significativos y que el medicamento tiene buena aceptación por parte de los pacientes.^{35,36}

NUEVOS ANTIEPILÉPTICOS: ESTUDIOS EN SERES HUMANOS

Desde hace aproximadamente 15 años la disponibilidad de nuevos fármacos antiepilépticos ha ampliado la oportunidad de controlar mejor las crisis epilépticas, fundamentalmente en pacientes refractarios. Lamentablemente, ninguno de los nuevos medicamentos está exento de efectos secundarios, ya sean orgánicos o cognitivos. Uno de los que más polémica ha suscitado ha sido el topiramato, un fármaco promisorio por presentar múltiples mecanismos de acción como modulador de receptores GABA A, bloqueador de canales de sodio mediados por voltaje, modulador negativo de canales de calcio subtipo L e inhibidor de la anhidrasa carbónica.³⁷ Un estudio llevado a cabo en personas voluntarias y expuestas de manera independiente a lamotrigina o

topiramato demostró que la primera produce un mejor desempeño en el 80% de las variables neuropsicológicas frente a ninguna mejoría en el grupo tratado con topiramato. Los resultados fueron independientes del nivel plasmático de los medicamentos y de la velocidad de la titulación. El mismo estudio demostró que frente al estado basal cognitivo, la administración de topiramato puede deteriorar el desempeño de algunas funciones neuropsicológicas.³⁸ Un aspecto llamativo del topiramato es el de la anomia, presente en cerca del 8% de los expuestos, y que parece estar más relacionada con la epilepsia focal del lóbulo temporal izquierdo que con el fármaco mismo. Las recomendaciones para evitar este fenómeno son la titulación lenta y la dosificación baja.³⁹

El mismo equipo de trabajo evaluó la aparición prospectiva de los efectos psiquiátricos adversos en una población de 431 pacientes tratados con topiramato. De ellos, 103 (23,9%) presentaron dichos efectos en el siguiente orden de frecuencia: trastornos afectivos: 10,7%; agresividad e irritabilidad: 5,6%; trastorno psicótico: 3,7% y comportamientos de temor, hostilidad y ansiedad: 3,9%. Al parecer los posibles factores de riesgo para desarrollar la sintomatología adversa son los antecedentes de familiares con trastornos psiquiátricos, la presencia de crisis atónicas y tónico-clónicas generalizadas y una titulación veloz del medicamento.⁴⁰ Varios estudios adicionales corroboraron los efectos nocivos del topiramato en funciones cognitivas como destreza verbal, atención, velocidad de procesamiento de la información, percepción y memoria.⁴¹⁻⁴³

Se compararon la lamotrigina y la carbamazepina en adultos voluntarios sanos y se demostró mejoría del desempeño en 48% de las pruebas neuropsicológicas en los expuestos a la primera frente a ninguna mejoría en los que recibieron la segunda. Comparadas con el estado basal sin medicación el 62% de las variables evaluadas demostraron un desempeño peor en los expuestos a carbamazepina; ello solo ocurrió en 1% de los que recibieron lamotrigina.⁴⁴ Datos similares se observan en adultos voluntarios al comparar lamotrigina con topiramato y gabapentina.^{45,46} En niños con epilepsia tratados con lamotrigina se ha informado la ausencia de efectos cognitivos desfavorables y se ha observado como efecto positivo una mejoría del estado de ánimo.^{47,48} Al comparar la lamotrigina y el topiramato en 192 adultos con epilepsia focal refractaria, en un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado y ciego, se

observó un desempeño cognitivo significativamente mejor en los pacientes tratados con el primer medicamento.⁴⁹

El levetiracetam parece tener un mejor perfil en cuanto a los efectos neuropsicológicos, ya que menos del 4% de las personas tratadas con él refieren síntomas cognitivos o emocionales. Incluso se plantea que estos efectos secundarios pueden estar relacionados con la epilepsia misma o deberse a trastornos psiquiátricos subyacentes.⁵⁰ Dos estudios italianos describen la magnitud de la mejoría en atención y fluidez verbal de los pacientes con epilepsia tratados con este medicamento, mejoría que, al parecer, no está relacionada con el efecto anticonvulsivante.^{51,52} Al comparar el levetiracetam y el topiramato en 402 pacientes se encontró que los tratados con el primero de ellos tenían una mayor tasa de retención a los 18 meses debido a que este medicamento tiene muy pocos efectos cognitivos adversos. Las tasas de retención fueron: 61% para el levetiracetam y 46% para el topiramato.⁵³ Es muy probable que los efectos benéficos del levetiracetam estén en relación con sus características farmacológicas favorables como buena biodisponibilidad, farmacocinética lineal, baja unión a proteínas, ausencia de metabolismo hepático, bajo potencial de interacción farmacológica y rápida adquisición de los niveles terapéuticos.⁵⁴ Un estudio aleatorizado, doble ciego que comparó los efectos neuropsicológicos en adultos sanos voluntarios expuestos a carbamazepina o levetiracetam, mostró el beneficio del segundo medicamento. Comparadas frente al estado basal sin medicación, las 34 variables de memoria y atención empeoraron en un 76% (26/34) con carbamazepina frente a un 12% (4/34) con el levetiracetam. Al comparar de manera individual las 34 pruebas se encontró que 41% (14/34) tenían un peor desempeño con la carbamazepina que con el levetiracetam.⁵⁵

Se comparó la oxcarbazepina con la fenitoína en un estudio aleatorizado en adultos sanos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos medicamentos en los desenlaces de ninguna de las 30 variables estudiadas. Sin embargo, al comparar los dos fármacos con respecto al estado sin exposición terapéutica, se describió que 46% de las pruebas neuropsicológicas empeoraron con el uso de oxcarbazepina y 52% con los asignados a la fenitoína.⁵⁶ Datos similares se encontraron al comparar la oxcarbazepina, con carbamazepina, levetiracetam y

placebo en otro estudio en adultos voluntarios, que evaluó la velocidad de respuesta motora; se encontró que esta se alteraba más con la carbamazepina (354 ms) que con la oxcarbazepina (337 ms) y se acertaba escasamente con el levetiracetam (325 ms) frente al placebo (328 ms). Estos datos fueron estadísticamente significativos para los dos primeros fármacos frente a los dos últimos.⁵⁷ Un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto en niños y adolescentes con epilepsia focal no demostró diferencias en las funciones cognitivas estudiadas a los seis meses de exposición, al comparar la oxcarbazepina, la carbamazepina y el ácido valproico.⁵⁸ Otra investigación en niños con epilepsia rolándica tratados con oxcarbazepina demostró que las funciones neuropsicológicas se preservan sin alteración hasta los 18 meses de tratamiento.⁵⁹

Frente al estado inicial sin medicación, 48% de las variables neuropsicológicas empeoraron al introducir la carbamazepina y 19% con la gabapentina. En otro estudio similar en adultos voluntarios sanos no se encontraron diferencias entre las dos drogas.^{60,61}

Un análisis prospectivo en 20 adultos con epilepsia refractaria a cuyos tratamientos se les adicionó pregabalina o levetiracetam, describió alteraciones de la memoria episódica verbal y visual, además de una tendencia a la ansiedad y hostilidad en el grupo asignado a la pregabalina. Por el otro lado en los pacientes tratados con levetiracetam la memoria mejoró parcialmente.⁶²

TERATOGENESIS COMPORTAMENTAL

Como se describió en animales, algunos fármacos antiepilépticos inducen apoptosis neuronal, lo que debería producir serias preocupaciones en humanos expuestos in útero a estos medicamentos. Los estudios en humanos son pocos y difíciles de realizar. Sin embargo, algunas investigaciones observacionales han dado información preocupante. La exposición al fenobarbital durante el embarazo puede producir una reducción de 7 puntos del cociente intelectual frente a la población sin este tratamiento. Otra observación prolongada encontró que hasta el 30% de los niños expuestos in útero al ácido valproico pueden requerir educación especial, comparados con 3 a 6% de los expuestos a otras monoterapias o con los no expuestos. En el seguimiento de escolares y adolescentes cuyas madres habían sido tratadas con ácido valproico durante el embarazo, se

logró demostrar una reducción de 10 a 14 puntos en el cociente intelectual verbal frente a los grupos de control. En un estudio prospectivo se describió una reducción del cociente intelectual verbal en los niños expuestos in útero a ácido valproico, mientras que los expuestos a carbamazepina no presentaban alteraciones.⁶⁵⁻⁶⁶

CONCLUSIONES

- La politerapia tiene un impacto relativamente notorio frente a la monoterapia con anticonvulsivantes.
- Dos medicamentos con efectos cognitivos leves se pueden potenciar o producir problemas de tolerabilidad, llevando a disfunción cognitiva.
- Todos los medicamentos antiepilépticos tienen efectos neuropsicológicos adversos.
- Los efectos cognitivos adversos son mayores para el fenobarbital que para la fenitoína, el ácido valproico y la carbamazepina.
- La fenitoína, el ácido valproico y la carbamazepina no difieren sustancialmente en cuanto a su efecto sobre la cognición.
- No existen suficientes estudios para evaluar con certeza los nuevos fármacos contra la epilepsia.
- La lamotrigina tiene un mejor perfil neuropsicológico que los demás anticonvulsivantes.
- La oxcarbazepina y el levetiracetam tienen un mejor perfil, en apariencia, frente a los antiguos y nuevos fármacos antiepilépticos, pero se requieren más estudios al respecto.
- El topiramato induce alteraciones en varios aspectos cognitivos y psiquiátricos.
- Los efectos de los medicamentos antiepilépticos sobre la cognición son dignos de tener en cuenta y se requiere un cuidado especial al usarlos en poblaciones como los niños y ancianos.
- Los nuevos indicios sobre la teratogenicidad comportamental de los medicamentos anticonvulsivantes requieren más investigación. Sin embargo, son de por sí una señal de alerta sobre la posible interferencia con el desarrollo físico y mental de las personas expuestas a ellos in útero.

- Son necesarios más estudios con diseños metodológicos rigurosos que analicen los efectos farmacológicos sobre la cognición y el comportamiento en diferentes edades y distintos síndromes epilépticos, y que tengan en cuenta, entre otras variables la duración del tratamiento y su modalidad: monoterapia y politerapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carrizosa J. Prevalencia, incidencia y brecha terapéutica en la epilepsia. *Iatreia* 2007; 20: 282-296.
2. Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia* 2001; 42: 136-149.
3. Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Behavior* 2003; 4: S25-S38.
4. Deltour L, Querné L, Vernier Hauvette MP, Berquin P. Deficit of endogenous spatial orienting of attention in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS). *Epilepsy Res* 2008; 7: 112-119.
5. Riva D, Vago Ch, Franceschetti S, Pantaleoni Ch, D'Arrigo S, Granata T, et al. Intellectual and language findings and their relationship to EEG characteristics in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behavior* 2007; 10: 278-285.
6. Nolan MA, Redoblado MA, Lah S, Sabaz M, Lawson JA, Cunningham AM, et al. Intelligence in childhood epilepsy syndromes. *Epilepsy Res* 2005; 53: 139-150.
7. Rijckevorsel K. Cognitive problems related to epilepsy syndromes, specially malignant epilepsies. *Seizure* 2006; 15: 227-234.
8. Vingerhoets G. Cognitive effects of seizures. *Seizure* 2006; 15: 221-226.
9. Aldenkamp A, Arens J. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: Is the concept of "transient cognitive impairment" still valid? *Epilepsy Behavior* 2004; 5: S25-S34.
10. Harden CL. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. *Neurology* 2002; 59: S48-S55.
11. Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002; 58: S27-S39.
12. Cognitive Function Survey. 2004. International Bureau for Epilepsy. www.ibe-epilepsy.org/pressroom/cognition-survey-press-release Consultada el 12 de noviembre de 2009.

13. Lagae L. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. The relevance of childhood epilepsy. *Seizure* 2006; 15: 235-241.
14. Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Res* 1995; 22: 65-95.
15. Boylan LS. Perictal behavioral and cognitive changes. *Epilepsy Behavior* 2002; 3: 16-26.
16. Tonny B, Nilsson HL, Aldenkamp AP, Alpherts WC, Belinnow G, Elmquist D, et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children. Correlation of cognitive function and plasma concentration. The multicentre "Holmfrid" study. *Epilepsy Res* 1994; 19: 141-152.
17. Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann NY Acad Sci* 2003; 993: 103-114.
18. Bittigau P, Sifringer M, Genz K, Reith E, Popischil D, Govindarajalu S, et al. Antiepileptic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 15089-15094.
19. Glier C, Dziętko M, Bittigau P, Jarosz B, Korobowicz E, Ikonomidou C. Therapeutic doses of topiramate are not toxic to the developing rat brain. *Exp Neurol* 2004; 187: 403-409.
20. Kim J, Lapidus D, Kondrajev A, Gale K. Repeated brief seizures in neonatal rats attenuate programmed cell death induced by MK 801. *Epilepsia* 2004; 45: 209-210.
21. Bernardi R, Barros H. Carbamazepine enhances discriminative memory in a rat model of epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1443-1447.
22. Shannon H, Love PL. Effects of antiepileptic drugs on working memory as assessed by spatial alternation performance in rats. *Epilepsy Behavior* 2005; 5: 857-865.
23. Shannon H, Love PL. Effects of antiepileptic drugs on attention as assessed by 5 choice serial reaction time tasks in rats. *Epilepsy Behavior* 2005; 7: 620-628.
24. Motamedi GK, Meador KJ. Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsy Behavior* 2004; 5: 435-439.
25. Meador KJ, Loring DW, Abney OL, Allen ME, Moore EE, Zanrini Y, et al. Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia* 1993; 34: 153-157.
26. Martin R, Meador K, Turrentine L, Faught E, Sinclair K, Kuzniecky R, et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and gabapentine in healthy senior adults. *Epilepsia* 2001; 42: 764-771.
27. Jokeit H, Okujava M, Woermann FG. Carbamazepine reduces memory induced activation of mesial temporal lobe structures: a pharmacological fMRI study. *BMC Neurol* 2001; 1: 1-6.
28. Jokeit H, Kramer G, Ebner A. Do antiepileptic drugs accelerate forgetting? *Epilepsy Behavior* 2005; 6: 430-432.
29. Hessen E, Lossius M, Reinvang I, Gjerstad L. Influence of major antiepileptic drugs on attention, reaction time, and speed of information processing: results from a randomized, double-blind placebo controlled withdrawal study of seizure free epilepsy patients receiving monotherapy. *Epilepsia* 2006; 47: 2038-2045.
30. Chen YJ, Chow JC, Lee IC. Comparison of the cognitive effects of antiepileptic drugs in seizure free children with epilepsy before and after drug withdrawal. *Epilepsy Res* 2001; 44: 65-70.
31. Tonekaboni SH, Beyraghi N, Tahbaz HS, Bahreynian SA, Aghamohammadpoor M. Neurocognitive effects of phenobarbital discontinuation in epileptic children. *Epilepsy Behavior* 2006; 8: 145-148.
32. Loring DW, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology* 2004; 62: 872-877.
33. Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King W. Comparative effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990; 40: 391-394.
34. Ortinsky P, Meador JM. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behavior* 2004; 5: S60-S65.
35. Pal DK, Das T, Chaudhury G, Johnson AL, Neville B. Randomized controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. *Lancet* 1998; 351: 19-23.
36. Chen JY, Kang WM, So WC. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia* 1996; 37: 81-86.
37. Perucca E. A pharmacological and clinical review on topiramate: a new antiepileptic drug. *Pharmacol Res* 1997; 35: 241-256.
38. Meador KJ, Loring DW, Vahle VJ, Ray PG, Werz MA, Fessler AJ, et al. Cognitive and behavioral effects of topiramate and lamotrigine in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64: 2108-2114.
39. Mula M, Trimble MR, Thompson P, Sander JW. Topiramate and word finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 1104-1107.

40. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, Sander JW. Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 659-663.
41. Lee S, Sziklas V, Andermann F, Farnham S, Risse G, Gustafson M, et al. The effects of adjunctive topiramate on cognitive function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44: 339-347.
42. Meador KJ, Loring DW, Hulihan JF, Kamin M, Karum R. Differential cognitive and behavioral effects of topiramate and valproate. *Neurology* 2003; 60: 1483-1488.
43. Kockelmann E, Elger C, Helmstaedter C. Cognitive profile of topiramate as compared with lamotrigine in epilepsy patients on antiepileptic drug polytherapy: relationships to blood serum levels and comedication. *Epilepsy Behavior* 2004; 5: 716-721.
44. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Perrine R, et al. Differential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine. *Neurology* 2001; 56: 1177-1182.
45. Werz MA, Schoenberg MR, Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Kaul-Gupta R, et al. Subjective preference for lamotrigine or topiramate in healthy volunteers: relationship to cognitive and behavioral functioning. *Epilepsy Behavior* 2006; 8: 181-191.
46. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentine and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52: 321-327.
47. Pressler RM, Binnie CD, Coleshill SG, Shorley GH, Robinson RO. Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1495-1499.
48. Cramer JA, Hammer AE, Kustra RP. Improved mood states with lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Behavior* 2004; 5: 702-707.
49. Blum D, Meador K, Biton V, Fakhoury T, Shneker B, Chung S, et al. Cognitive effects of lamotrigine compared with topiramate in patients with epilepsy. *Neurology* 2006; 67: 400-406.
50. Cramer JA, De Rue K, Devinsky O, Edrich P, Trimble MR. A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. *Epilepsy Behavior* 2003; 4: 124-132.
51. Piazzini A, Chifari R, Canevini NP, Turner K, Fontana SP, Canger R. Levetiracetam: an improvement in attention and of oral fluency in patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2006; 68: 181-188.
52. Sechi GP, Cocco GA, D'Onofrio M, Deriu MG, Rosati G. Disfluent speech in patients with partial epilepsy: beneficial effect of levetiracetam. *Epilepsy Behavior* 2006; 9: 521-523.
53. Bootsma HPR, Aldenkamp AD, Diepman L, Hulsman J, Lambrechts D, Leenen L, et al. The effect of antiepileptic drugs on cognition: patient perceived cognitive problems of topiramate versus levetiracetam in clinical practice. *Epilepsia* 2006; 47: 24-27.
54. Aldenkamp AP, De Kron M, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44: 21-29.
55. Meador KJ, Gevins A, Loring DW, Mc Evoy LK, Ray PG, Smith MD, et al. Neuropsychological and neurophysiologic effects of carbamazepine and levetiracetam. *Neurology* 2007; 69: 2076-2084.
56. Salinski MC, Spencer DC, Oken BS, Storzbach D. Effects of oxcarbazepine and phenytoin on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsy Behavior* 2004; 5: 894-902.
57. Mecarelli O, Vicenzini E, Pulitano P, Vanacore N, Romolo FS, DiPiero V, et al. Clinical, cognitive and neurophysiologic correlates of short term treatment with carbamazepine, oxcarbazepine, levetiracetam on healthy volunteers. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1816-1822.
58. Donati F, Gobbi G, Campistol J, Rapatz G, Daehler M, Sturm I, et al. The cognitive effects of oxcarbazepine, carbamazepine or valproate in newly diagnosed children with partial seizures. *Seizure* 2007; 16: 670-679.
59. Tziritidou M, Panou T, Ramantani G, Kambas A, Spyroglou K, Panteliadis C. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behavior* 2005; 7: 458-467.
60. Meador KJ, Loring DW, Ray PG, Murro AM, King DW, Nichols ME, et al. Differential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40: 1279-1285.
61. Salinski MC, Binder LM, Oken BS, Storzbach D, Aron CR, Dodrill CB. Effects of gabapentin and carbamazepine on EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002; 43: 482-490.
62. Ciesielski AS, Samson S, Steinhoff BJ. Neurophysiological and psychiatric impact of add on titration of pregabalin versus levetiracetam: a comparative short term study. *Epilepsy Behavior* 2006; 9: 424-431.
63. Reinisch JM, Sanders SA, Mortensen EL, Lykke E, Donald R. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA* 1995; 274: 1518-1525.

64. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 15-21.
65. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575-1583.
66. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho MA, Matila R, Kotila M, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004; 62: 28-32.

