

EREDETI
KÖZLEMÉNY

ORIGINAL ARTICLE

Kognitív funkciók felmérése gyógyszerrezisztens epilepsziás betegek körében

JUHÁSZ-NAGY Márk¹ , KOVÁCS Fanni Mercédesz^{1,2} , UGRINA
Regina¹ , TÓTH Vivien Mercédesz³ , SZOK Délia⁴ , TÁNCZOS
Tímea¹ ¹Szegedi Tudományegyetem, Bölcsész- és Társadalomtudományi Kar,
Pszichológiai Intézet, Kognitív- és Neuropszichológiai Tanszék, Szeged²Semmelweis Egyetem, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest³Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Szeged⁴Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar,
Neurológiai Klinika, Szeged | Hungarian | <https://doi.org/10.18071/isz.78.0271> | www.elitmed.hu

Assessment of cognitive functions in drug-refractory epileptic patients

Juhász-Nagy M; Kovács FM; Ugrina R; Tóth
VM; Szok D, MD, PhD; Tanczos T, MA, PhD

Levelező szerző

(correspondent):

Dr. TÁNCZOS Tímea,
Szegedi Tudományegyetem,
Bölcsész- és Társadalom-
tudományi Kar, Pszichológiai
Intézet, Kognitív- és Neurop-
szichológiai Tanszék, Szeged
E-mail: harmath-tanczos.
timea.maria@szte.hu
<https://orcid.org/0000-0003-4790-6662>

Érkezett:

2024. május 7.

Elfogadva:

2024. november 21.

Bevezetés – Epilepsziás roham során az agyi neuronokban szinkron excesszív elektromos kisülési mintázatok jönnek létre. Az ismétlődő gyakori rohamok az agyi működést kedvezőtlen irányba befolyásolják. Az epilepsziás betegek legalább 70%-ánál figyelhető meg egyénenként eltérő mértékű kognitív deficit, ami kiterjedhet a nyelvi, a végrehajtó és az emlékezeti funkciók működésére is. A betegpopuláció harmadát érintő gyógyszerrezisztens epilepszia (GYRE) negatív hatással lehet a mindennapi funkcionálásra és az életminőségre. Jelen pilot tanulmány célja a GYRE-betegek kognitív képességeinek állapotfelmérése és kontextusba helyezése illesztett egészséges minta bevonásával.**Módszerek** – A kutatásban összesen 33 fő vett részt (21 nő és 12 férfi), átlagéletkoruk 41,49 év ($SD = 15,75$), ebből 17 GYRE-páciens (13 nő és négy férfi; életkoruk: 21–66 év, $M = 46,6$, $SD = 13,5$), illetve 16 fő illesztett kontrollszemély (nyolc nő és nyolc férfi; életkoruk: 23–59 év, $M = 34,13$, $SD = 17,52$). Előzetes szűrőtesztként a Montreal Kognitív Felmérés került alkalmazásra. A végrehajtó funkciók felmérésére a Betűfluencia feladatot, a téri-vizuális emlékezet vizsgálatára a Rey-komplex ábrát, a nyelvi funkciók mérésére pedig a Token Beszédmegértési Tesztet használtuk.**Eredmények** – Eredményeink statisztikailag szignifikánsak voltak a kontrollcsoporthoz viszonyítva a végrehajtó funkciók (verbális**Background and purpose** – During an epileptic seizure, cortical neurons produce patterns of excessive synchronized electric discharge, which leads to various neurobiological, cognitive, and affective consequences. At least 70% of epileptic patients can be characterized by varying degrees of cognitive deficits that may extend to language, executive functions and memory functioning. Drug-refractory epilepsy (DRE), which affects about one third of the patient population can negatively affect everyday functioning and quality of life. This pilot study aims to construct and examine the neuropsychological profile of people with DRE within the framework of a longitudinal research project.**Methods** – A total of 33 subjects (21 women and 12 men; age range: 21–66 years, $M = 41.49$, $SD = 15.75$) were included in our study. A number of 17 drug-resistant epilepsy patients (13 women and 4 men; age range: 21–66 years, $M = 46.6$, $SD = 13.5$) and 16 matched controls (8 women and 8 men; age range: 23–59 years, $M = 34.13$, $SD = 17.52$) were included in the sample. The Montreal Cognitive Assessment was used as a preliminary screening tool. Executive functions were assessed by the letter and semantic fluency tests, visuo-spatial memory was tested using the Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF), and language functions were assessed using the De Renzi Token Test.

fluencia feladatok, $p < 0,05$) és az emlékezeti funkciók tekintetében (Rey-komplex ábra késleltetett felidézés, $p = 0,02$), valamint a nyelvi funkciókat mérő Token-teszt esetében is ($p = 0,009$).

Következtetés – Klinikai vizsgálatunk eredményei alapján – a szakirodalmi előzményekkel megegyezően – szignifikánsan rosszabbul teljesítenek a GYRE-betegek az egészséges csoporthoz képest mind a magasabb rendű kognitív funkciók, mind az emlékezeti működés és a beszédmegértés terén. Az általunk összeállított tesztbatteria ígéretes lehet a GYRE-betegek kognitív profiljának feltérképezésére.

Kulcsszavak: gyógyszerrezisztens epilepszia, kognitív funkciók, emlékezeti és nyelvi funkciók

Results – Our results showed significantly lower performance in the patient group compared to controls regarding almost all executive functions (verbal fluency tasks, $p < 0,05$), memory functions (ROCFT delayed recall, $p = 0,02$) and the Token test assessing language functions ($p = 0,009$).

Conclusion – Consistent with the literature data, DRE patients in this study sample performed significantly worse than the control group in both higher-order cognitive functioning, memory functioning and speech comprehension. The present test battery can be used to map the cognitive profile of DRE patients.

Keywords: drug-refractory epilepsy, cognitive functions, memory and language functions

Epilepszia esetében az agyi idegsejtek olyan kislésés mintázatáról beszélünk, mely túllépi az egészséges neuronműködés határértékét, olyan neuralis folyamatokat indukálva, melyek akár nem kívánt hangulati állapotokhoz vagy akut gondolkodási zavarhoz vezethetnek. A fokális kezdetű rohamokkal jellemezhető fokális epilepsziák esetében temporalis lebenyi (TLE), frontális lebenyi (FLE), parietális lebenyi (PLE) és occipitalis lebenyi epilepsziáról (OLE) beszélhetünk. Az epilepsziások neuropszichológiai mérőeljárásokon nyújtott teljesítménye számottevő csökkenést mutathat, elsősorban a roham által érintett agyterület funkciócsoportján. Longitudinális kutatások bizonyítják a független, hosszú távú, átfogó rendszerkárosodást az epilepsziás rohamok modalitásától függetlenül.

Az epilepszia definíciója az alábbi megállapításokon alapszik: 1. legalább két nem provokált (vagy reflex-) roham megjelenése (legalább 24 órás eltéréssel a rohamok között); 2. nem provokált (vagy reflex-) roham esetében, ha a roham ismétlődésének kockázata a következő 10 évben hasonló, mint két nem provokált roham esetén (legalább 60%); 3. valamelyik ismert epilepsziászindróma áll fenn¹. Az epilepszia hivatalos, ILAE (International League Against Epilepsy) szerinti klasszifikációja több szintre épül, és a rohamtípus, az epilepszia típusa, az epilepsziászindrómák és az etiológia szerinti csoportosítást foglal magába. A rohamok típusa szerint elkülönítünk 1. fokális, 2. generalizált, 3. kombinált generalizált és fokális, valamint 4. ismeretlen (nem meghatározható) eredetű epilepsziákat. A klinikai gyakorlat és a tudományos megfigyelések alapján 6 leggyakoribb okot lehet

elkülöníteni, melyek az epilepszia kiindulásához köthetők: strukturális, genetikai, infektív, metabolikus, immun vagy ismeretlen eredetű epilepszia².

Már korábbi nomenklatúrában is fellelhető volt az életkori kezdeten alapuló osztályozás, amivel összefüggésben az ILAE 2022-ben frissítette és publikálta az epilepsziászindrómákkal (jellegzetes rohamforma, típusos EEG-eltérések, tipikus életkori kezdet) kapcsolatos álláspontját. Egyrészt pontosították a gyermekkori, másrészt a különböző életkori indulású epilepsziászindrómák definícióját és klasszifikációját, hangsúlyt fektetve az egyes szindrómák rohamszemiológiájára. Ez alapján a gyermekkori indulású szindrómák közé tartoznak: 1. a „self-limited” (önkorlátozó) fokális epilepsziák; 2. a generalizált epilepsziák; és 3. a fejlődési és/vagy epilepsziás encephalopathiák². A variábilis életkori kezdetű szindrómák kezdődhetnek akár a 18. életév előtt vagy a 19. életév után. Ide sorolhatók a generalizált, fokális, kombinált generalizált és fokális epilepsziászindrómák, valamint azok, melyek fejlődési és/vagy epilepsziás encephalopathiával vagy progresszív neurológiai hanyatlással társulnak^{1,2}.

Az ILAE definíciója alapján akkor beszélhetünk gyógyszerrezisztens epilepsziáról (GYRE), ha két, megfelelően választott és hatékony dózisban alkalmazott, a beteg által tolerált antiepileptikum (akár monoterápiában vagy kombinációban) mellett sem sikerült tartós rohammentes állapotot elérni³. Az epilepsziával diagnosztizáltak számottevő részénél tapasztalható kognitív deficit⁴, aminek súlyossága, mértéke és formája egyénenként eltérő lehet (függően a betegség sajátosságaitól, egyéni

életminőségi és demográfiai mutatóktól, az alkalmazott farmakoterápia jellegzetességeitől, egyéb primer vagy szekunder társbetegségek meglététől és jellemzőitől). A kognitív deficit magába foglalja az emlékezeti zavarokat, a gátló, kezdeményező, tervező funkciók és a nyelvi képességek rendellenességét, a mentalizációs deficitet és a figyelmi zavart is, melyek közvetetten képesek előmozdítani akár dementia kialakulását is. Az epilepsziával diagnosztizált személyek kognitív profilja heterogén, hiszen a neuropszichológiai funkciókra hatást gyakorolhatnak többek között az antiepileptikumok, valamint a betegség strukturális lokalizációja is^{4,5}. Ezen tényezőket figyelembe véve releváns a GYRE-páciensek neuropszichológiai funkcióinak feltérképezése, hiszen esetükben nem érhető el rohammentesség gyógyszeres terápia révén¹. A rohamok által kiváltott celluláris és metabolikus változásokhoz kapcsolódóan kognitív deficit jelenhet meg, ami a hippocampusban, továbbá a neurogenesisben és a szinapszisok újjászerveződésében neurális veszteséggel jár együtt^{6,7}.

A temporális lebenyi GYRE-páciensek nyelvi funkcióit illetően elmondható, hogy nehézségeik adódhatnak a szavak megértésével, grammatikailag egyszerűbb mondatokkal és összetettebb szóbeli tartalmak generálásával és/vagy értelmezésével^{8–10}, ami életminőségüket is negatívan befolyásolhatja. A nyelvi készségek működése más kognitív funkciók állapotáról is képet adhat^{10,11}, így fontos, hogy az epilepsziás páciensek érintett kognitív funkciói mellett (például a szemantikus emlékezet, a végrehajtó funkciók vagy a munkamemória) a nyelvi funkciók vizsgálatára és fejlesztésére is hangsúlyt helyezünk.

A megnevezéssel kapcsolatban a TLE-páciensek 40%-ánál statisztikailag szignifikáns deficit mutatható ki^{12,13}, emellett a betegek gyakran számolnak be szóalálási nehézségről is¹⁴. Ha a célszót sikeresen azonosították, és az adott szó szemantikusan aktiválódott, akkor is akadályozott a lexikális hozzáférés, ami fonetikus segítség révén enyhíthető¹⁵. A szóelőhívás folyamata az anterior temporális lebenyi területekhez köthető. Ez a szóelőhívási nehézség feltehetőleg visszavezethető a nyelvi rendszer strukturális és újrászerveződési folyamatainak sajátosságaira^{15,16}. A TLE-betegek nagyobb agyi aktivitást mutatnak a bilaterális nyelvi hálózatban álszavak láttán, mint nem álszavak esetében. További kutatási eredmény szerint a betegcsoport differenciált agyi aktivitást mutat az absztrakt és konkrét szavak feldolgozásánál is¹⁷. A bal oldali TLE-páciensek a betűzés-hangadás (*spelling-to-sound*) folyamat reakcióidő-mintázata alapján olyan szavaknál teljesítettek rosszabbul, amelyek ortografikus megjelenése kevésbé gyakori az adott nyelvben¹⁸; ez összefügg azzal az eredménnyel¹⁵, miszerint az álszavak láttán fokozott agyi aktivitás figyelhető meg.

A végrehajtó funkciók kiemelendők epilepszia nyomán megfigyelt kognitív deficit esetében; a romlás tendenciája meredekebbé válik az antikonvulzív gyógyszer-

rek számának növelésével^{19,20}. Egy korábbi kutatásban¹⁹ a Cattel-féle intelligenciamodelt követve az absztrakció, az információmanipulálás, valamint általánosan a végrehajtó funkciók fő elemei, melyek részt vesznek a mindennapi helyzetek kezelésében (munkamemória/frisítés, gátlás, váltás) erőteljesebben kapcsolódtak a fluid intelligencia fogalmához. Ezáltal két közvetlen hatás mértékét is szükséges szem előtt tartani: a fluid állomány sérülékenységét a strukturális fellazultságából fakadóan, valamint az ehhez közvetetten kapcsolódó állománygyarapodás lehetőségét a tanulási folyamatok révén. A változatlan életminőség megőrzése érdekében a memória-tesztek mellett a prospektív, tervező stratégiákat felmérő eszközök képezhetik a kognitív állapotfelmérés egyik fő fókuszát^{19,21}.

A magasabb rendű kognitív folyamatokhoz, kiváltképp a temporális és frontális lebeny működéséhez kapcsolódó konstruktum a munkamemória (MM), aminek részei a fonológiai hurok, a téri-vizuális vázlattömb, a központi végrehajtó és az epizodikus buffer. Mindezek segítségével történik az információk gyors tárolása, manipulációja és feldolgozása^{22,23}. A fennálló rohamok különböző módon hathatnak a munkamemóriára: generalizált roham esetében a konstruktum teljes egésze érintetté válhat, míg a fokális rohamok érintetlenül hagyhatnak bizonyos komponenseket, így lehetséges, hogy frontális lebenyi roham esetén az érintettség a központi végrehajtóra terjed ki, ami nagymértékben támaszkodik a dorsolaterális prefrontális kéregre²³.

Az emlékezeti deficit a temporális és frontális lebenyi epilepszia egyik nagyon gyakori tünete^{24–26}, ami GYRE esetében súlyosabb mértékű is lehet a rohammentesség hiánya miatt²³. Egy korábbi vizsgálat eredményei szerint^{24,26} az epilepsziával diagnosztizált csoporton belül a gyógyszeres terápiával nehezen kontrollálható alcsoport nagyobb mértékű kognitív deficit jellemezte a munkamemória, a verbális epizodikus és vizuális emlékezet terén. Ennek hátterében az állhat, hogy a magas rohamgyakoriság miatt morfológiai elváltozások figyelhetők meg a hippocampus régiójában²⁶, valamint akár működési deficit is felléphet a roham által érintett terület részeinél^{23,24}.

A szakirodalom külön figyelmet fordít a szubjektív emlékezeti panaszok vizsgálatára epilepsziával diagnosztizáltak körében, mert ezek az emlékezeti problémák indikátoraiként lehetnek jelen^{27–29}. A GYRE-betegek több emlékezeti panaszról számoltak be egészséges személyekhez képest²⁹, aminek hátterében a betegség következtében kialakult hangulatzavar^{27–29}, negatív énkép állhat²⁷. Lehetséges, hogy az epilepszia által okozott emlékezeti deficit tükrözik az emlékezeti panaszok, mivel az emlékezetet objektíven mérő teszteken elért eredmény előre jelzi a szubjektív emlékezeti panaszokat³⁰.

A nemzetközi szakirodalmi adatok alapján feltételezhető, hogy a GYRE-betegek megfigyelhető kognitív funkciózavarral rendelkeznek, melyek kiterjednek: az

1. táblázat A GYRE-páciensek és a kontrollcsoport demográfiai adatai

	N	M	Életkor			Iskolázottság	
			SD	Min	Max	M	SD
GYRE-csoport	17	46,65	13,50	21	66	13,88	2,80
Kontrollcsoport	16	36,00	16,50	19	59	14,28	2,32
Összesen	33	41,49	15,75	19	66	14,08	2,55
Nő	21	41,91	15,93	19	66	14,02	2,65
Férfi	12	40,75	16,10	19	64	14,16	2,48
<i>GYRE-csoport</i>							
Nő	13	46,69	13,36	21	66	13,85	2,88
Férfi	4	46,50	16,09	25	64	14,00	2,94
<i>Kontrollcsoport</i>							
Nő	8	34,13	17,52	19	59	14,31	2,38
Férfi	8	37,88	16,38	19	59	14,25	2,44

N: mintanagyság, M: átlag, SD: szórás, GYRE: gyógyszerrezisztens epilepszia

emlékezeti működésre – ezzel összefüggően szubjektív emlékezeti panaszokra; a végrehajtó funkciókra, valamint a nyelvi képességekre, így a beszédértés, beszédképzés elemi és komplex szintjeire.

A vizsgálat célja

A jelen kutatás elsődleges célja részletesen feltárni a GYRE-betegek neuropszichológiai funkcióit, majd összevetni azokat demográfiai adatok alapján illesztett egészséges személyek eredményeivel. Külön kitérünk a nyelvi és végrehajtó funkciók, emlékezet, szubjektív memória terén mutatkozó különbségekre, illetve a végrehajtó funkciók oktatásban eltöltött évekkkel való kapcsolatának tárgyalására.

Első hipotézisünk szerint a végrehajtó funkciók vizsgálata során szignifikánsan rosszabb teljesítmény várható a betegcsoport esetén, összevetve az egészséges minta eredményeivel^{20, 22}. Második hipotézisünk alapján az epilepsziás csoport a Magyar Megnevezési Teszten^{11, 12}, illetve az Álszóismétlési teszten^{17, 18} alacsonyabb pontot fog elérni, mint a kontrollcsoport. Harmadik hipotézisünk szerint feltételezzük, hogy a gyógyszerrezisztens epilepsziások gyengébb verbális, vizuális emlékezeti és munkamemória-teljesítménnyel bírnak az egészségesekhez képest^{26, 27}, valamint várhatóan kevésbé elégedettek az emlékezetükkel, illetve egészséges személyekhez képest több emlékezeti problémáról számolnak be, továbbá több emlékezeti stratégiát is alkalmaznak³⁰.

Eredményeink segíthetnek megérteni a GYRE kapcsolatát a különböző neuropszichológiai funkciókkal, valamint hozzájárulhatnak nagyobb keretkutatásunk célkitűzéséhez, miszerint egy hazai neuropszichológiai

tesztbatteria létrehozását facilitáljuk az epilepszia diagnosztizálásának és kontrolljának kiterjesztése érdekében, közvetetten javítva a betegek várható életminőségét.

Módszerek

Vizsgálati minta

A jelen klinikai kutatásban 33 fő vett részt. Az életkorhoz, nemhez és iskolázottsághoz kapcsolódó adatok a GYRE-betegcsoport (17 fő) és a kontrollcsoport (16 fő) esetében is az **1. táblázatban** olvashatók (kontroll esetén a korábbi pszichiátriai vagy nem epilepsziás neurológiai diagnózis fennállása kizárást jelentett a vizsgálatból).

A GYRE-betegcsoport rendelkezésre álló kórtörténeti adatait elemezve az epilepszia betegség etiológiai csoportosítása alapján ismeretlen eredetű (nem tüneti) epilepszia 7/17 fő (41%), míg szekunder (tüneti) epilepszia 10/17 fő (59%) esetében áll fenn. A rohamtípust tekintve a páciensek 88%-ának (15/17 fő) van fokális kezdetű roham, míg 12%-uknál (2/17 fő) generalizált kezdetű a roham: motoros (myoclonus) (1 fő), illetve nem motoros (absence) roham (egy fő). Az epilepszia életkori kezdete 11 főnél (65%) a gyermek- és serdülőkor (2–17. életév), míg hat főnél (35%) a felnőttkor (18–54. életév). Rohamgyakoriság szempontjából széles az intervallum, a csak évente 1–2 rohamtól egészen a napi 4 rohamig terjed. Évente 1–11 roham hat főnél (35%), havonta 1–3 roham öt főnél (29%), hetente 1–5 roham négy főnél (23%), míg naponta 1–5 roham két főnél (12%) fordul elő. A vizsgálati leletek vonatkozásában hét betegnél (41%) történt többnapos video-EEG-monitorozás. Két esetben volt kimutatható egyértelmű temporalis fókusz, mindkettőben

bal túlsúllyal, valamint két esetben extratemporalis fókusz (jobb agyféltekei, illetve bifrontális góc). A gyógyszeres terápia 16 esetben politerápia (biterápia: hat fő; triterápia: hét fő; tetraterápia: két fő), míg monoterápia (lamotrigin, LTG) 1 fő esetében áll fenn. A leggyakrabban alkalmazott antiepileptikumok (AE) megoszlása a következő: LTG (n = 9; 53%), karbamazepin (CBZ) (n = 8; 47%), levetiracetam (LEV) (n = 7; 41%), és klonazepam (CLON) (n = 7; 41%). A leggyakrabban alkalmazott AE-kombinációk: CBZ + LEV 5 fő (29%), CBZ + CLON/CLOB (klobazam) öt fő (29%), CBZ + LCM (lakoamid) 2 fő (12%), CBZ + LTG 1 fő (6%). Epilepsziáműtét két fő esetében (a vizsgált GYRE-betegek 12%-a) történt, egyiküknél a temporális arachnoideális cysta eltávolítása tartós rohammentességet hozott (AE-terápia mellett), míg másikuknál a bal temporális lebenyi parciális reszekció a műtétet követően is éveken át és jelenleg is havonta jelentkező rohamokkal jár. Neurostimulációs beavatkozás, vagus-idegstimulátor beültetése egy esetben történt (a postencephalitis TLE-betegnél), ami nem változtatott a beteg gyógyszerrezisztens állapotán.

Vizsgálati eszközök

Montreal Kognitív Felmérés (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)

Az enyhe kognitív károsodás szűrésére a Montreal Kognitív Felmérést^{31, 32} használtuk, aminek 11 részfeladata méri a figyelmet és koncentrációt, a végrehajtó funkciókat, az emlékezetet, a nyelvet, a vizuális konstrukciós képességeket, a fogalmi gondolkodást, a számolást és az orientációt. A maximálisan elérhető pontszám 30 pont; 24 vagy annál több pont tekinthető normálnak^{24, 32}.

Verbális Epizodikus Memória Teszt (VEMT)

A verbális epizodikus emlékezet rövid és hosszú távú vizsgálatára a Verbális Epizodikus Memória Tesztet (VEMT) alkalmaztuk³³. A teszt több részfeladatból épül fel, melyeknek részét képezi egy A és egy B szólista megtanulása (14-14 szó, utóbbi interferencia-lista), azonnali és késleltetett felidézés, a bemutatási sorrend rekonstrukciója és szófelismerés. A VEMT több mutatója közül az 1., 2., 3., 4., 5. próba, a tanulásütem, a felejtési ütem, a rövid távú késleltetett szabad felidézés, a hosszú távú szabad felidézés és felismerési teszt változókat elemeztük, melyek révén az epizodikus emlékezet különböző részfolyamatainak tesztelése lehetséges³³.

Rey-komplex ábra

A Rey-komplex ábra a vizuospatialis konstrukciós képesség, valamint az ezzel összefüggő emlékezeti működés vizsgálatára használható eszköz; a feladat három fázisra

bontható: a szimplex formákból álló kép másolása; azonnali felidézés; késleltetett felidézés. Az elemek rajzolási sorrendjének meghatározására hat különböző színű tollal kellett a feladatot végrehajtani, azok váltásának idejét a vizsgálatvezető határozta meg. Az eredményeket Meyers és Meyers mennyiségi módszerével számítjuk, elemenként 0–2 pont adható, a 18 elem esetében ez maximum 36 pont³⁴.

Betűfluencia feladat

A Betűfluencia feladat a nyelvi és végrehajtó funkciók mérésére alkalmas eszköz^{35, 36}; a vizsgálati személynek egy perc alatt minél több szót kell mondania az „a”, „k” vagy „t” fonémával, eközben tulajdonnevet, illetve egy szó ragozott formáit nem mondhatja. A teszt legfontosabb mutatói a helyes szavak száma, a perszeveráció, a hibázási mutató, a klaszterek száma, valamint a váltások száma. A vizsgálat során a „k”, „t” és „a” fonémákkal kezdődő szavakat elemeztük^{35–37}.

Szemantikus fluencia feladat

A Szemantikus fluencia feladat a nyelvi és végrehajtó funkciókat tesztelő eljárás^{37, 38}, melynek során a vizsgálati személynek minél több szót kell mondania egy perc alatt az „állat”, az „élelmiszerbolt” vagy a „gyümölcs” szemantikai kategóriában. A hibázási mutató feltételei és a teljesítmény mérése megegyeznek a Betűfluencia feladat mutatóival. A vizsgálat során az „állat” és „élelmiszerbolt” kategóriára mondott szavakat^{37, 38} elemeztük. A gyümölcs kategóriát nem vettük fel, hogy ne legyen hosszú az adatfelvétel, amit az is indokolt, hogy ebben a kategóriában mondják a legkevesebb szót³⁸.

Cselekvési fluencia feladat

A Cselekvési fluencia feladat végrehajtó funkciókat mérő teszt, melynek során minél több, ember által végzett cselekvést kell felsorolni egy perc alatt^{38, 39}. Ugyanazon szó ragozott formái hibának számítanak. A teljesítmény kategorizálása megegyezik a korábbi fluenciafeladatok mutatóival^{38, 39}.

Többfaktoros Emlékezeti Kérdőív (Multifactorial Memory Questionnaire, MMQ)

Az emlékezet szubjektív vizsgálatához a Többfaktoros Emlékezeti Kérdőív magyar adaptációját alkalmaztuk^{40, 41}. Az MMQ négy alszkálából épül fel: emlékezeti képességek megélése, emlékezeti hibák, belső emlékezeti stratégiák használata, illetve külső emlékezeti stratégiák használata. Az alszkálakon lévő állításokat 0–4-ig terjedő Likert-skálán kell értékelni az egyetértés mértéke szempontjából az elmúlt 2 hétre vonatkozóan. A pontszámokat

össze kell adni az értékelés során. Az emlékezeti képességek megélése ($\alpha = 0,92$), az emlékezeti hibák ($\alpha = 0,92$), a külső emlékezeti stratégiák ($\alpha = 0,87$) alsóskálák belső konzisztenciaértékei belülről esnek, a belső emlékezeti stratégiák kívül esnek reliabilitás tekintetében a vizsgált mintán^{40, 41} ($\alpha = 0,57$).

Álszóismétlési Teszt

A verbális munkamemória mérése során a vizsgálati személyeknek egyre hosszabb nem létező szavakat kell a vizsgálatvezető után ismételniük^{42, 43}. A szavak mind fonológiai, mind fonotaktikai struktúrájukban egyeznek a kísérletben részt vevő személyek anyanyelvével. A teszt eredményeit helyes és helytelen kategóriák szerint különítik el. Az álszavak egy szótagtól egészen kilenc szótagig terjednek, és a vizsgálatvezető akkor léphet tovább a hosszabb kategóriára, ha a vizsgálati személy a négy szóból legalább hármat helyesen visszamondott. A teljesítmény összpontszámban és terjedelmi számban mérhető^{42, 43}.

Token Beszédmegértési Teszt

A Token Beszédmegértési Teszt a verbális instrukciók helyes megértését és azok pontos végrehajtását vizsgálja^{44, 45}. Kivágott négyzetek és körök meghatározott elrendezésben vannak jelen (különböző méretekben és színekben – piros, fekete, sárga, fehér, zöld), majd azokat a vizsgálati személynek előre meghatározott instrukciók mentén kell manipulálnia. Azonnali sikeres teljesítés esetén 1 pont, míg ismétlést követően fél pont jár. A teszt 36 utasítást tartalmaz, hat alrészre osztva^{44, 45}.

A vizsgálat leírása

A jelen klinikai kutatás egy központú prospektív keresztmetszeti vizsgálat, ami a Szegedi Tudományegyetem Pszichológiai Intézet Kognitív- és Neuropszichológiai Tanszékén, a Klinikai Neuropszichológia Kutatócsoport munkáján belül a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának együttműködésével valósult meg (a kutatás etikai engedély száma: 11/2023-SZTE).

Az adatgyűjtés 2023. február és december között történt. Az adatok védelme érdekében az adathalmazt kizárólag saját, jelszóval kódolt számítógépen, a vizsgálati űrlapokat védett helyen tároltuk. A folyamat során az etikai szabályok betartásával, intézményünk adatkezelési szabályzata alapján jártunk el. A betegek tájékoztató és informált beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

A jelen tanulmány egy nagyobb kutatás keretében készült el, melynek célja a GYRE-betegek kognitív (emlékezet, végrehajtó funkciók, nyelvi funkciók) és affektív (depresszió, szorongás, társas támogatás, életminőség) pszichés állapotának részletes feltárása. A vizsgálat nemzet-

közi ajánlásokat figyelembe véve két nagy részből épült fel: 1. kérdőívcsomag kitöltése és 2. neuropszichológiai tesztek felvétele. A tesztfelvételt rövid, kétszemélyes helyzetben történő exploráció előzte meg. A kérdőívek és a kognitív tesztek felvétele randomizált sorrendben történt. Összesen három különböző vizsgálati alkalom került megszervezésre, egy alkalom 60 percet vett igénybe.

A vizsgálatban használt neuropszichológiai tesztek a nemzetközi protokoll javaslatára alapján kerültek kiválasztásra^{46, 47}. Ennek során figyelembe vettük, hogy az epilepszia mely kognitív funkciókat érinti leginkább, illetve, hogy melyek a nemzetközi gyakorlat során használt neuropszichológiai tesztek^{46, 47}; ezen mérőeljárások magyarra validált változatait igyekeztünk használni. A nemzetközi protokoll a nyelvi és végrehajtó funkciók felmérésére a fluenciafeladatokat ajánlja (a verbális emlékezetnél a Rey Auditoros Verbális Tanulási Teszt használatát, aminek továbbfejlesztett magyar verziója a Verbális Epizodikus Memória Teszt³³), illetve a vizuospatialis funkciók mérésére a Rey-komplex ábrát⁴⁸.

A GYRE-betegek a Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának gondozottjai közül kerültek kiválasztásra. A kontrollcsoport tagjait hozzáférési alapon, kényelmi mintavétel során toboroztuk, életkorban, nemből és iskolázottság tekintetében illeszkedve.

Eredmények

A jelen vizsgálatban a neuropszichológiai tesztek eredményeit ismertetjük. Az adatokat a Jamovi 2.2.5 (2022) statisztikai program segítségével elemeztük – az általános eloszlási jellemzők vizsgálata mellett minden változó esetében megvizsgáltuk Shapiro–Wilk-próbával, hogy normáloszlást követnek-e. Mivel a változók nem minden esetben követték a normáloszlást, az elemzés során a különbségek vizsgálatára paraméteres és nem paraméteres próbákat is alkalmaztunk. Az epilepsziás és a kontrollcsoport összehasonlítására így elsősorban független mintás t-próbát vagy nemparametrikus megfelelőjét, Mann–Whitney U-próbát alkalmaztunk. Az elemzések során a hibásáv minden esetben 95%-os konfidenciaintervallum volt.

A normáloszlás vizsgálata során megvizsgáltuk, hogy teljesült-e csoportonként a normalitás (**2. táblázat**). Több esetben is hiányoztak az adatok, ezért tesztenként változott a mintanagyság. Ha teljesültek a normáloszlás feltételei, akkor parametrikus próbákat, független mintás t-próbát, Pearson-féle paraméteres korrelációt alkalmaztunk, ha sérültek, akkor Mann–Whitney U-próbát és Spearman-féle nem parametrikus korrelációs próbát használtunk.

Első hipotézisünk tesztelésekor a GYRE-páciensek ($n = 17$ fő) és az illesztett kontrollcsoport ($n = 16$ fő) adatait használtuk fel. Hipotézisünk szerint a végrehajtó funkciók vizsgálata során szignifikánsan rosszabb tel-

2. táblázat. A normalitástesztelés eredményei az alkalmazott tesztek vonatkozásában

	Betegcsoport				Kontrollcsoport			
	N	W	df	p	N	W	df	p
Álszó Teszt	14	0,82	14	0,01*	14	0,79	14	0,004**
Token-Teszt	15	0,60	14	< 0,001***	14	0,81	14	0,002**
Betűfluencia feladat „K” szavak száma	15	0,91	15	0,12	14	0,93	14	0,29
Betűfluencia feladat „T” szavak száma	13	0,97	13	0,92	14	0,91	14	0,17
Betűfluencia feladat „A” szavak száma	13	0,78	13	0,004**	14	0,95	14	0,56
Szemantikus fluencia feladat „állat” kategória szavak száma	13	0,95	12	0,58	14	0,92	14	0,20
Szemantikus fluencia feladat „élelmiszer” kategória szavak száma	13	0,93	13	0,38	14	0,91	14	0,16
Cselekvési fluencia feladat szavak száma	13	0,90	13	0,26	14	0,92	14	0,20
VEMT 1. próba	13	0,91	13	0,18	14	0,88	14	0,06
VEMT 2. próba	13	0,97	13	0,89	14	0,87	14	0,04*
VEMT 3. próba	13	0,91	13	0,19	14	0,91	14	0,46
VEMT 4. próba	13	0,92	13	0,21	14	0,77	14	0,003**
VEMT 5. próba	13	0,90	13	0,15	14	0,74	14	< 0,001***
VEMT Tanulási ütem	12	0,97	12	0,87	12	0,90	14	0,14
VEMT Felejtési ütem	11	0,84	11	0,058	12	0,84	14	0,22
VEMT Rövid Távú Késleltetési Szabad Felidézés	13	0,96	13	0,78	12	0,89	14	0,13
VEMT Hosszú távú Szabad Felidézés	12	0,95	12	0,61	12	0,70	14	< 0,001***
VEMT Felismerési Teszt: Helyesen felismert szavak száma	13	0,67	13	< 0,001***	12	0,33	14	< 0,001***
Rey-komplex ábra másolás	14	0,77	14	0,002**	14	0,42	14	< 0,001***
Rey-komplex ábra azonnali felidézés	14	0,90	14	0,11	14	0,88	14	0,42
Rey-komplex ábra késleltetett felidézés	14	0,90	14	0,14	14	0,93	14	0,88
Emlékezeti képességek megélése (MMQ)	17	0,92	17	0,16	16	0,96	16	0,60
Emlékezeti hibák (MMQ)	17	0,93	17	0,20	16	0,94	16	0,31
Belső emlékezeti stratégiák (MMQ)	17	0,95	17	0,41	16	0,98	16	0,94
Külső emlékezeti stratégiák (MMQ)	17	0,95	17	0,52	16	0,91	16	0,13

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

VEMT: Verbális Epizodikus Memória Teszt, MMQ: Többfaktoros Emlékezeti Kérdőív

jesítmény várható a betegcsoport esetén, összevetve az egészséges minta eredményeivel. A normáloszlás miatt független mintás t-próbát végeztünk el (**2. táblázat**), továbbá megvizsgáltuk a szóráshomogenitást Levene-tesztel. Welch-próbát csupán a Szemantikus fluencia „élelmiszer” kategóriája, valamint a Betűfluencia feladat „A” kategóriájának esetében kellett alkalmazni, mert a Levene-próba eredménye statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,05$). Az eredmények alapján hipotézisünk beigazolódott, mivel minden esetben szignifikáns különbség volt megfigyelhető a kontroll- és a betegcsoport között (**3. és 4. táblázat**).

Második hipotézisünk tesztelésekor a GYRE-páciensek ($n = 17$ fő) és az illesztett kontrollcsoport ($n = 16$ fő) adatait használtuk fel. A nem normáloszlás miatt Mann–Whitney U-tesztet alkalmaztunk. Hipotézisünk szerint a GYRE-csoport a Magyar Megnevezési Teszten, illetve az Álszóismétlési teszten alacsonyabb pontot fog elérni, mint a kontrollcsoport. Az Álszó teszten nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, míg a De Renzi-féle Token Beszédmegértési Teszt esetében a betegcsoport gyengébben teljesített a kontrollcsoportéhoz képest (**2. táblázat**). Ez alapján a betegcsoport beszédmegértése szignifikánsabban rosszabb, mint a kontroll-

3. táblázat A GYRE- és a kontrollcsoport egyes teszteken nyújtott teljesítményének különbségei

					Betegcsoport			Kontrollcsoport		
	t	df	p	d	N	M	SD	N	M	SD
Betűfluencia feladat „K” szó szám	-3,55	27,00	0,001**	-1,32	15	10,53	5,55	14	17,50	4,97
Betűfluencia feladat „T” szó szám	-4,09	25,00	< 0,001***	-1,58	12	10,46	4,56	14	17,85	4,82
Szemantikus fluencia feladat „állat” szavak száma	-3,93	25,00	< 0,001***	-1,51	12	17,46	6,78	14	26,35	4,90
Szemantikus fluencia feladat „élelmiszer” szavak száma [†]	-2,71	19,71	0,01*	-1,05	13	18,62	8,43	14	26,00	5,20
Cselekvési fluencia feladat szavak száma	-3,01	25,00	0,006**	-1,16	12	15,69	7,69	14	23,64	5,98
VENT 1. próba	-1,79	25,00	0,09	-0,69	13	5,39	1,94	14	6,57	1,51
VENT 3. próba	-2,44	25,00	0,02*	-0,94	13	9,85	2,27	14	11,71	1,68
VENT Tanulási ütem	-0,68	24,00	0,50	-0,27	12	5,83	1,53	14	6,35	2,24
VENT Felejtési ütem	1,10	23,00	0,28	0,44	11	2,18	2,75	14	0,93	2,90
VENT Rövid Távú Késleltetett Szabad Felidézés	-1,98	25,00	0,06	-0,76	13	8,85	3,36	14	11,00	2,22
Rey-komplex ábra azonnali felidézés	-3,17	26,00	0,004**	-1,20	12	17,12	5,87	12	24,88	8,03
Rey-komplex késleltetett felidézés	-2,56	26,00	0,02*	-0,97	12	17,31	7,57	12	24,75	7,09
Emlékezeti képességek megélése (MMQ) [†]	-2,90	22,12	0,008**	-1,00	17	40,65	19,73	16	55,88	8,58
Emlékezeti hibák (MMQ) [†]	-1,51	23,47	0,15	-0,52	17	55,06	17,58	16	62,25	8,54
Belső emlékezeti stratégiák (MMQ)	0,61	31,00	0,55	0,21	17	7,77	4,70	16	6,81	4,26
Külső emlékezeti stratégiák (MMQ)	-0,34	31,00	0,74	-0,12	17	12,29	8,69	16	13,25	7,54

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

VENT: Verbális Epizodikus Memória Teszt, MMQ: Többfaktoros Emlékezeti Kérdőív

[†]Welch-próbát végeztünk ezekben az esetekben.

csoporté. Eredményeink alapján a GYRE-betegek nem ismerik fel rosszabbul a nyelv fonológiai és fonotaktikai komponenseit, álszavak esetén is fel tudják a használni nyelvi képességeiket a feladat sikeres teljesítésére.

Harmadik hipotézisünk tesztelésekor a GYRE-páciensek (n = 17 fő) és az illesztett kontrollcsoport (n = 16 fő) adatait használtuk fel. Hipotézisünk szerint a gyógyszerrezisztens epilepsziások gyengébb verbális, vizuális emlékezeti és munkamemória-teljesítménnyel bírnak az egészségesekhez képest, valamint várhatóan kevésbé elégedettek az emlékezetükkel, illetve több emlékezeti problémáról számolnak be, és több emlékezeti stratégiát alkalmaznak. Az emlékezeti vizsgálóeszközök esetén a végrehajtó funkciók statisztikai elemzéséhez hasonlóan jártunk el. A normáeloszlás miatt megvizsgáltuk a szóráshomogenitást (**2. táblázat**). A szubjektív

memória tekintetében egyedül az ‘Emlékezeti képességek megélése’ és az ‘Emlékezeti hibák’ változóknál volt szignifikáns a Levene-próba eredménye (p < 0,05), ezért ott a Welch-próbát, míg a többi változónál, ahol nem volt szignifikáns (p > 0,05), ott Student t-próbát használtunk. Szignifikáns különbséget találtunk a Verbális Epizodikus Memória Teszten nyújtott teljesítményben a 3. és 4. próba esetében, a Rey-komplex ábra azonnali és késleltetett felidézése során, illetve az Emlékezeti képességek megélése változóknál a GYRE- és a kontrollcsoport között. A többi változó esetében nem mutatkozott szignifikáns különbség (**3. és 4. táblázat**). Az emlékezethez kapcsolódó előzetes felvetésünk a tesztek kisebb hányadában igazolást nyert, a csoportok közötti különbség csupán néhány teszt esetében mutatott különbséget.

4. táblázat A GYRE- és a kontrollcsoport egyes teszteken nyújtott teljesítményének különbségei

				Betegcsoport		Kontrollcsoport	
	U	p	r	N	Mdn	N	Mdn
Álszó Teszt	82,50	0,48	0,16	14	1,5	14	2
Token-Teszt	46,00	0,009**	0,56	14	32	14	36
Betűfluencia feladat „A” szó szám	42,50	0,02*	0,53	13	7	14	13,5
VEMT 2. próba	64,00	0,19	0,30	13	8	14	8
VEMT 4. próba	45,50	0,03*	0,50	13	10	14	13
VEMT Hosszú távú Szabad Felidézés	64,00	0,31	0,24	12	9	14	12
VEMT Felismerési Teszt: Helyesen felismert szavak száma	88,00	0,89	0,03	10	14	14	14
Rey-komplex ábra másolás	65,00	0,12	0,34	12	33,25	12	36

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

VEMT: Verbális Epizodikus Memória Teszt

Diszkusszió

A vizsgálat elsődleges célja a GYRE-betegek neuropszichológiai, kognitív profiljának feltérképezése, valamint eredményeik összevetése illesztett egészséges minta adataival egy keresztmetszeti pilot kutatás keretein belül. Tudomásunk szerint ezzel a témával kapcsolatos hazai vizsgálat még nem került publikálásra.

Eredményeink alapján a GYRE-pácienseknél tapasztalható teljesítményromlás a kognitív és a végrehajtó funkciók, a verbális rövid távú, vizuális rövid és hosszú távú emlékezet terén, illetve a betegek szubjektíven is gyengébbnek ítélik meg emlékezetüket az egészségesekhez képest. A verbális hosszú távú emlékezeti funkciók terén nem találtunk szignifikáns különbséget a GYRE- és a kontrollcsoport teljesítménye között. A korábbi kutatási eredményekkel szemben, nem volt teljesítménycsökkenés megfigyelhető az ismeretlen álszavakat használó teszten^{18, 43}. A nyelvi funkciók további statisztikai elemzése a beszédmegértés terén mutatott szignifikáns különbséget a GYRE- és a kontrollcsoport között. A korábbi vizsgálatok a megnevezési és szótalálási nehézségek mellett nem hangsúlyozták a beszédértés érintettségét, így ennek a részletesebb vizsgálata további kutatómunkát igényel.

A végrehajtó funkciók tekintetében feltáró elemzésünk fontos megállapításra jutott, ami alátámasztja a nemzetközi kutatási eredményeket, illetve összhangban áll a klinikai gyakorlati tapasztalatokkal: egyértelmű hanyatlás rajzolódik ki a GYRE-betegek magas rendű kognitív funkcióiban, ami mindennapi működésüket, önértékelésüket és életminőségüket jelentősen befolyásolhatja^{11, 19}.

A verbális rövid távú és vizuális rövid távú, valamint a vizuális hosszú távú emlékezetet mérő teszteken a GYRE-betegek rosszabbul teljesítettek, ami összhangban van korábbi kutatások eredményeivel^{25, 26, 48, 49}. Egy vizsgálat-

ban²⁶ a GYRE-csoport gyengébben teljesített a verbális és vizuális emlékezet terén a farmakoterápiára jól reagáló csoporthoz, illetve a kontrollcsoportéhoz képest. Ennek lehetséges oka, hogy a rohamok az emlékezetét felelős agyterületeken, lebenyekben²⁶ vagy a hippocampus régiójában olyan celluláris, metabolikus és morfológiai változást indukálnak, ami az érintett agyterületeken neurális veszteséggel jár együtt^{5, 6, 10, 26}. Ezt megerősítik azok az eredmények is²⁶, ahol a műtétet megelőzően összefüggést mutattak ki a hippocampusfelület atrófiájának mértéke és a verbális, valamint vizuális emlékezet diszfunkciója között. A verbális hosszú távú emlékezet esetében viszont a tanulást és felejtést mérő változókban nem volt különbség a GYRE- és a kontrollcsoport között, ami alátámasztja korábbi kutatási eredményeket²⁶, ahol GYRE- és gyógyszeres terápiára jól reagáló epilepsziás betegek kognitív profilját vetették össze. Ezek alapján nyitott marad a csoportok közötti egyértelmű, statisztikailag szignifikáns eltérés kérdése. A háttérben meghúzódó okok között említhetjük kutatásunk alacsony számú és heterogén mintáját, illetve felmerülhet, hogy nem a tanulási és felejtési folyamatokban van jól látható deficit a gyógyszerrezisztens epilepsziás betegek esetében²⁶.

A korábbi kutatási eredményeket megerősítve a GYRE-páciensek rosszabbnak ítélték meg emlékezeti teljesítményüket, viszont nem számoltak be több emlékezeti panaszról, illetve belső és külső emlékezeti stratégiák használatáról^{27–30}. Ez érdekes annak ismeretében, hogy kutatásunk során több, az emlékezetet objektíven mérő feladatban gyengébben teljesítettek a kontrollcsoportéhoz képest, mivel ennél a betegcsoportnál a szubjektív emlékezeti panaszok jelezhetik az emlékezeti deficitet^{27–49}. Lehetséges magyarázat, hogy inkább a betegség következtében kialakult hangulatzavar^{29, 31, 32} vagy negatív énkép³⁰ és nem az emlékezeti deficit miatt nem elégedet-

tek az emlékezeti képességeikkel³⁰. Ezt megerősíti az a feltevés, hogy az epilepsziás betegeknek a szubjektív emlékezeti panaszok mögött több tényező állhat, köztük a depresszív tünetek, a hangulati és szorongásos zavarok, az objektív emlékezeti deficit, amelyeket mind befolyásolhat az epileptogén laesio lokációja⁴.

Összességében elmondható, hogy a nemzetközi és magyar szakirodalom egyik kevésbé aktívan kutatott területe a GYRE-populáció neuropszichológiai vizsgálata, így nem csak jelen pilot vizsgálat, hanem a teljes prospektív kutatás fontossága megalapozottnak látszik. Limitációként meg kell említeni, hogy kutatásunk elemszáma kicsi, de bővítésére a jövőben sor kerül, ugyanakkor a jelenlegi adatok egy előzetes felmérésnek megfelelőek. Mintánk heterogén, mivel többféle epilepsziával (generalizált,

fokális, temporalis, frontotemporalis) diagnosztizáltak alkotják a GYRE-betegcsoportot. A kognitív funkciókat mérő teszteknel változó a mintanagyság, mivel néhány esetben nem sikerült minden tesztet felvennünk.

A GYRE kezelésére elsősorban farmakoterápiás módszerek kerülnek alkalmazásra. Kutatási eredményeinkből és a korábbi nemzetközi adatokból azonban feltételezhető, hogy a sikeresebb diagnosztika és a hatékonyabb kezelés érdekében szükséges a neuropszichológiai és affektív funkciók aspektusának bevonása és aktív kezelése is. Jövőbeni longitudinális kutatásunk megalapozott és kiemelt célja egy olyan tesztbatteria és kezelési protokoll létrehozása, amely a GYRE-populáció életminőségét és terápiás lehetőségeit javítja a hosszú távú gyógyulás folyamatában.

Irodalom

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55(4):475-82. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
2. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbut R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022;63(6):1443-74. <https://doi.org/10.1111/epi.17240>
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010;51(6):1069-77. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>
4. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology* 2004;3(11):663-72. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8)
5. Helmstaedter CA. Prediction of memory reserve capacity. *Advances in Neurology* 1999;81:271-9.
6. Lukyanov NV, Sá MJ, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Selective loss of hilar neurons and impairment of initial learning in rats after repeated administration of electroconvulsive shock seizures. *Experimental Brain Research* 2004;154(2):192-200. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1658-3>
7. Sutula TP, Hagen J, Pitkänen A. Do epileptic seizures damage the brain? *Current Opinion in Neurology* 2003;16(2):189-95. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000063770.15877.bc>
8. Antonsson M, Longoni F, Einald C, Hallberg L, Kurt G, Larsson K, et al. High-level language ability in healthy individuals and its relationship with verbal working memory. *Clinical Linguistics & Phonetics* 2016;30(12):944-58. <https://doi.org/10.1080/02699206.2016.1205664>
9. Van Ettinger-Veenstra H, McAllister A, Lundberg P, Karlsson T, Engström M. Higher language ability is related to angular gyrus activation increase during semantic processing, independent of sentence incongruency. *Frontiers in Human Neuroscience* 2016;10:110. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00110>
10. Jaimes-Bautista AG, Rodríguez-Camacho M, Martínez-Juárez IE, Rodríguez-Agüelo Y. Semantic processing impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment* 2015;746745. <https://doi.org/10.1155/2015/746745>
11. Kim CH, Lee SA, Yoo HJ, Kang JK, Lee JK. Executive performance on the Wisconsin Card Sorting Test in mesial temporal lobe epilepsy. *European Neurology* 2007;57(1):39-46. <https://doi.org/10.1159/000097009>
12. Bell BD, Seidenberg M, Hermann BP, Douville K. Visual and auditory naming in patients with left or bilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 2003;55(1-2):29-37. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(03\)90028-0](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(03)90028-0)
13. Loring DW, Meador KJ, Lee GP. Effects of temporal lobectomy on generative fluency and other language functions. *Archives of Clinical Neuropsychology* 1994;9(3):229-38. [https://doi.org/10.1016/0887-6177\(94\)90028-0](https://doi.org/10.1016/0887-6177(94)90028-0)
14. Mayeux R, Brandt J, Rosen J, Benson DF. Interictal memory and language impairment in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1980;30(2):120-5. <https://doi.org/10.1212/wnl.30.2.120>
15. Devinsky O. The myth of silent cortex and the morbidity of epileptogenic tissue: implications for temporal lobectomy. *Epilepsy & Behavior* 2005;7(3):383-9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.07.020>
16. Hamberger MJ, McClelland S, McKhann GM, Williams AC, Goodman RR. Distribution of auditory and visual naming sites in nonlesional temporal lobe epilepsy patients and patients with space-occupying temporal lobe lesions. *Epilepsia* 2007;48(3):531-8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00955.x>
17. Jensen EJ, Hargreaves IS, Pexman PM, Bass A, Goodyear BG, Federico P. Abnormalities of lexical and semantic processing in left temporal lobe epilepsy: an fMRI study. *Epilepsia* 2011;52(11):2013-21. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03258.x>
18. Ledoux K, Gordon B. Disruption of spelling-to-sound correspondence mapping during single-word reading in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain and Language* 2011;118(1-2):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2011.03.013>
19. Helmstaedter C, Witt JA, Hoppe C. Evaluating the mediating role of executive functions for antiepileptic drugs' effects on IQ in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2019;96:98-103. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.003>
20. Kishk NA, Farghaly M, Nawito A, Shamloul RM, Moawad MK. Neuropsychological performance in patients with focal drug-resistant epilepsy and different factors that affect their performance. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery* 2022;58(1):89. <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00523-4>

21. Farina E, Raglio A, Giovagnoli AR. Cognitive rehabilitation in epilepsy: An evidence-based review. *Epilepsy Research* 2015;109:210-8. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.10.017>
22. Guery D, Rheims S. Clinical management of drug resistant epilepsy: A review on current strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2021;17:2229-42. <https://doi.org/10.2147/NDT.S256699>
23. Poole BJ, Phillips NL, Stewart E, Harris IM, Lah S. Working memory in pediatric epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review* 2021;31(4):569-609. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09491-7>
24. Helmstaedter C, Kockelmann E. Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(2):96-9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00702.x>
25. Verche E, San Luis C, Hernández S. Neuropsychology of frontal lobe epilepsy in children and adults: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy & Behavior* 2018;88:15-20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.008>
26. Postma TS, Cury C, Baxendale S, Thompson PJ, Cano-López I, de Tisi J, et al. Hippocampal Shape is associated with memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology* 2020;88(1):170-82. <https://doi.org/10.1002/ana.25762>
27. Au A, Leung P, Kwok A, Li P, Lui C, Chan J. Subjective memory and mood of Hong Kong Chinese adults with epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2006;9(1):68-72. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.04.004>
28. Elixhauser A, Leidy NK, Meador K, Means E, Willian MK. The relationship between memory performance, perceived cognitive function, and mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 1999;37(1):13-24. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(99\)00036-4](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(99)00036-4)
29. Illman NA, Moulin CJ, Kemp S. Assessment of everyday memory functioning in temporal lobe epilepsy and healthy adults using the multifactorial memory questionnaire (MMQ). *Epilepsy Research* 2015;113:86-9. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.03.011>
30. Rayner G, Wrench JM, Wilson SJ. Differential contributions of objective memory and mood to subjective memory complaints in refractory focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2010;19(3):359-64. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.07.019>
31. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society* 2005;53(4):695-99. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
32. Volosin M, Janacsek K, Németh D. A Montréal Kognitív Felmérés (MoCA) magyar nyelvű adaptálása egészséges, enyhe kognitív zavarban és demenciában szenvedő idős személyek körében. *Psychiatria Hungarica* 2013;28(4):370-92.
33. Racsmány M, Pajkoss P, Szandra L, Szöllősi Á. A Verbális Epizodikus Memória Teszt. *Ideggyogy Sz* 2023;76(5-6):159-71. <https://doi.org/10.18071/isz.76.0159>
34. Földi FR, Tomasovszki L. A Rey-féle összetett figura és felismerési próba neuropszichológiai alkalmazási lehetőségei. *Ideggyogy Sz* 2003;56(3-4):82-91.
35. Tánzos T, Janacsek K, Németh D. A verbális fluencia-tesztek I. *Psychiatria Hungarica* 2014;29(2):158-80.
36. Troyer AK. Normative data for clustering and switching on verbal fluency tasks. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2000;22(3):370-8. [https://doi.org/10.1076/1380-3395\(200006\)22:3;1-V;FT370](https://doi.org/10.1076/1380-3395(200006)22:3;1-V;FT370)
37. Tánzos T, Janacsek K, Németh D. A verbális fluencia-tesztek II. *Psychiatria Hungarica* 2014;29(2):180-207.
38. Mészáros A, Kónya A, Kas B. A verbális fluenciatesztek felvételének és értékelésének módszertana. *Alkalmazott Pszichológia* 2011;2:53-76.
39. Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, Tröster AI. Action (verb naming) fluency as an executive function measure: convergent and divergent evidence of validity. *Neuropsychologia* 1999;37(13):1499-503. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(99\)00066-4](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(99)00066-4)
40. Csábi E, Hallgató E, Volosin M. The association between memory, subjective memory complaints, mood, and well-being: the Hungarian validation of Multifactorial Memory Questionnaire. *Cognitive Research: Principles and Implications* 2023;8(1):15. <https://doi.org/10.1186/s41235-023-00469-y>
41. Troyer AK, Rich JB. Psychometric properties of a new metamemory questionnaire for older adults. *Journal of Gerontology: Psychological Sciences* 2002;57(1):19-27. <https://doi.org/10.1093/geronb/57.1.P19>
42. Racsmány M, Lukács Á, Németh D, Pléh Cs. A verbális munkamemória magyar nyelvű vizsgálóeljárásai. *Magyar Pszichológiai Szemle* 2005;60(4):479-506.
43. Gathercole SE, Willis CS, Baddeley AD, Emslie H. The Children's Test of Nonword Repetition: A test of phonological working memory. In Gathercole SE, McCarthy RA (eds.). *Memory Tests & Techniques* Lawrence Erlbaum Associates. 1994. pp. 103-27.
44. De Renzi A, Vignolo LA. Token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain* 1962;85:665-78. <https://doi.org/10.1093/brain/85.4.665>
45. Osmanné SJ. A de Renzi-féle Token Beszédmegértési Teszt adaptálásának eredményei. *Magyar Pszichológiai Szemle* 1983;5:407-20.
46. Helmstaedter C, Sadat-Hossieny Z, Kanner AM, Meador KJ. Cognitive disorders in epilepsy II: Clinical targets, indications and selection of test instruments. *Seizure* 2020;83:223-31. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.09.031>
47. Tang V, Kwan P, Poon WS. Neurocognitive and psychological profiles of adult patients with epilepsy in Hong Kong. *Epilepsy & Behavior* 2013;29(2):337-43. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.07.027>
48. Valente KD, Rzezak P, Moschetta SP, de Vincentiis S, Coan AC, Guerreiro CA. Delineating behavioral and cognitive phenotypes in juvenile myoclonic epilepsy: Are we missing the forest for the trees? *Epilepsy & Behavior* 2016;54:95-9. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.022>
49. Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G, Canger R. The perception of memory failures in patients with epilepsy. *European Journal of Neurology* 2001;8(6):613-20. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2001.00287.x>