

A GYÓGYSZERES KEZELÉS OPTIMALIZÁLÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI NEHEZEN KEZELHETŐ FELNŐTTKORI PARCIÁLIS EPILEPSZIÁBAN

Doktori tézisek

Dr. Barcs Gábor

Semmelweis Egyetem
4. Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Szűcs Anna, Ph.D., főorvos

Hivatalos bírálók:

Dr. Ostorharics-Horváth György, Ph.D., c. egyetemi tanár

Dr. Túry Ferenc, Ph.D., egyetemi tanár

Komplex Vizsga Szakmai Bizottság elnöke:

Dr. Szirmai Imre, MTA doktora, egyetemi tanár

Komplex Vizsga Szakmai Bizottság tagjai:

Dr. Fekete István, Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Hidasi Zoltán, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2017

1. BEVEZETÉS

A felnőttkorban induló parciális epilepsziás (döntően temporális lebeny epilepsziás- TLE) betegek gyógyszeres tünetmentesítésének esélye kb. 50%, de ideális ellátás (lehetséges epilepszia műtét) mellett is ezen betegek 25-30%-a kénytelen együtt élni a rohamokkal. Az első beállítás sikertelensége sokszor már előre jelzi a későbbi terápiás nehézségeket. Két megfelelően választott és adagolt, jól tolerált első vonalbeli antiepileptikum (AED), vagy egy monoterápia és egy biterápia sikertelensége esetén a gyógyszerrel elérhető rohammentesség esélye meredeken csökken. A nemzetközi konszenzus alapján ilyenkor kimondható a „farmakorezisztencia” (FR), noha (az újabb klinikai adatok szerint) a gyógyszerrel elérhető rohammentesség esélye meghaladja a 15%-ot. Az adott kezelésre nem reagáló, vagy csak részben reagáló, éveken át rohmozó beteg krónikus és sokszor irreverzibilis neuropszichológiai, pszichiátriai és pszichoszociális károsodásokat szenvedhet el, ki van téve az AED-ok krónikus mellékhatásai, vagy toxicitása veszélyeinek, ki van téve a fokozott szuicid és SUDEP (hirtelen halál) rizikónak. Mindez a korai és eredményes kezelés fontosságát húzza alá. A FR ugyanakkor nem jelent kezelhetlenséget, az ilyen betegek körében is számos támadáspont van a klinikai állapot javítására. Ilyenek a compliance erősítése, a személyre szabott kezelés, az AED-ok kognitív mellékhatásainak minimalizálása, a komorbid depresszió kezelése. Két sikertelen próbálkozás után sem irracionális új AED beállítása, különösen az ismert hatásmechanizmusok és a kezelési előtörténet konstruktív figyelembevétele mellett. Találhatunk terápiás tartalékot gyógyszerkombinációkban, az egyes szerek terápiás potenciáljának jobb kihasználásában, a polyterápia redukciójában. Az alkalmazott AED dózisának optimalizálása kulcsfontosságú.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk legfontosabb célkitűzése az volt, hogy megvizsgáljuk a gyógyszeres kezelés optimalizálásának egyes lehetőségeit nehezen kezelhető, vagy farmakorezisztens felnőttkori parciális epilepsziában.

A fő irányok és a kapcsolódó vizsgálatok:

- Első és második generációs antiepileptikumok kognitív hatásai;

- gépjárművezetésben releváns kognitív részképességek
- rövid távú téri-vizuális és verbális memória vizsgálata
- Az antiepileptikum dózisének optimalizálása; különböző napi dózisu oxcarbazepin hatékonyságának vizsgálata.
- Kombinációs kezelés nvújtotta előny;
carbamazepin mellé adjuvált clobazam kezelés hatékonyságának és hatásvesztésének vizsgálata.
- Egyedi hatásmechanizmusú, harmadik generációs antiepileptikum beállításá;
 - levetiracetam hatékonyság
 - lacosamid hatékonyság
 - lacosamid hatékonyság prediktorainak vizsgálata.
 - Antiepileptikum-szelekció az ismert hatásmechanizmusok függvényében; követhető gyógyszerutak feltárása és elemzése a betegek gyógyszerertörténetében.

3. MÓDSZEREK

3.1.1. Gépjárművezetésben releváns kognitív részképességek vizsgálata

A vizsgálatba felnőtt, 44 TLE, 26 IGE (idiopátiás generalizált epilepsziás) és 26 egészséges kontrollszemélyt vontunk be. A diagnózist az epilepsziák és epilepsziás szindrómák 1989-es klasszifikációnak megfelelően állapítottuk meg. A biztos diagnózist kétséges esetekben alvás-EEG vizsgálatra alapoztuk; hasonlóan a későbbiekben ismertetésre kerülő vizsgálatokhoz. A vizsgálatok jelen (3.1.1.) és második (3.1.2). részébe nehezen kezelhető felnőtt epilepsziás betegek kerültek, negatív koponya CT vizsgálattal (MR még nem állt rendelkezésre). A vizsgálatot közvetlenül megelőző AED vérszintek minden esetben a „terápiás tartományban”-ban voltak. Olyan betegeket vizsgáltunk, akik aktuális gyógyszereiket legalább fél éve szedték, és a vizsgálat előtti 48 órán belül nem volt epilepsziás roszszullétük. A vizsgálatok 3.1.1. és 3.1.2. részében az IQ-t a Raven teszttel, a depressziós tüneteket a Beck-féle kérdőívvel (BDI) mértük fel, a rohamfrekvencia jellemzésére súlyszámokat képeztünk. Az adatfeldolgozás során figyelembevevttük a betegség tartamot. Ebben a vizsgálati részben (3.1.1.) a szorongást is felmértük a Spielbergert¹ és Spielbergert² önértékelő lapokkal. A 3.1.1. és 3.1.2.

vizsgálatba került IGE és TLE csoport Raven IQ-ja szignifikánsa kisebb volt a kontrollokénál ($p < 0.05$, ill. $p < 0.001$), a két epilepsziás csoport között nem volt szignifikáns különbség. A BDI kérdőíven elért pontszámok vonatkozásában a csoportok között nem voltak szignifikáns különbségek, azok a normál tartományban voltak.

A tesztek során az MST-CARAT számítógépes céleszközt használtuk, amely az összetett mozgáskészség elsajátításának folyamatát, és a mozgásstruktúra stabilitását váratlan releváns perifériás fényjelzések megjelenésekor vizsgáló számítógépes berendezés. A vizsgálat során nyert regisztrátumok, különösen az ezekből képzett aktivitási, gyorsasági és minőségi indexek egyben a gépjárművezetéskor szerepet játszó pszichés funkciók és jellemzők leglényegesebb sajátosságait fejezik ki.

Teljesítménymutatók:

1. A felmérő szakaszban, a vizsgálati személy által vezérelt kis négyzetnek az automatikusan mozgó nagy négyzeten kívül eltöltött százalékos ideje (POT_T)
2. Ugyanez a zavarásos (váratlan perifériás jelzések) szakaszban (POT_D)
3. A felmérő szakaszban, a karok össz-mozgásidejének az együttes mozgásra eső százaléka (PXY_T)
4. Ugyanez a zavarásos szakaszban (PXY_D)
5. Átlagos reakcióidő a zavarásos ingerekre (RT)
6. A zavarásos ingerekre adott válaszok hibaszázaléka (ERR)
7. A zavarásos szakaszban kívül töltött időnek a zavarásos jelzések időköznyezetére (a helyes válaszig eltelt idő+1 másodperc) eső százaléka (POT_E)
8. A zavarásos szakaszban a kilépésszámnak (a kis négyzetnek a nagy négyzetből való kilépéseinek száma) a zavarásos jelzések időköznyezetére eső százaléka (POS_E)

3.1.2. Rövidtávú téri-vizuális és verbális memória vizsgálata

Ebbe a vizsgálatba (3.1.2.) az első (3.1.1.) szakaszból csak a homogén gyógyszerelési csoportokba sorolható TLE betegek kerültek be ($n=37$). Az IGE csoport 4 beteggel kiegészült ($n=30$). A kontrollok száma kettővel csökkent ($n=24$). A vizsgálatba bevont (felnőtt) személyek rövid távú téri-vizuális és verbális memóriáját interaktív számítógépes tesztek alkalmazásával mértük fel.

A programrendszer (CORSI) két kísérletet tartalmaz. Az FCORSI változatban a képernyőn különböző helyeken megjelenő négyzetek helyének sorrendjét, a VCORSI változatban négybetűs szavakból álló lista sorrendjét kell reprodukálnia a vizsgált személynek. Az adatfeldolgozás ismertetésre kerülő részében figyelembe vett FCORSI és VCORSI teljesítménymutató és ennek rövidítése a következő: F_HM (V_HM): Az FCORSI (VCORSI) tesztben a találatok átlagos száma (az összes próbára vonatkozóan).

A fenntartott figyelem jellemzésére választásos reakcióidő-tesztben ejtett hibák számát vettük alapul.

A vizsgálatok 3.1.1. és 3.1.2. részében a statisztikai analízis egyrészt a teszteredmények és a klinikai paraméterek közötti kapcsolatot vizsgálta, másrészt az epilepsziás betegek diagnózis és gyógyszeres kezelés szerinti csoportjainak teszteredményeit vetette össze a kontrollokéval. A folytonos változók eloszlásának normalitását Shapiro és Wilk módszerével ellenőriztük. Az egyes változók közötti kapcsolat elemzéséhez korrelációs koefficienszt számoltunk; normális eloszlású változókra Pearson-féle, nem normális eloszlásúakra Spearman-féle eljárással. A csoportok összehasonlítására normális eloszlás esetében Student-féle t-próbát, illetve variancia- vagy kovarianciaanalízist alkalmaztunk, míg nem normális eloszlású változókra a nem parametrikus Wilcoxon- vagy Kruskal-Wallis-próbákat használtuk. A statisztikai számítások elvégzésére a SAS© programcsomag megfelelő eljárásai (UNIVARIATE, CORR, NPAR1WAY, REG, TTEST, GLM) szolgáltak.

3.2. Különböző napi dóziszú oxcarbazepin hatékonyságának vizsgálata

A multicentrikus, véletlen besorolásos, placebo kontrolllos, kettős vak vizsgálatba felnőtt és serdülő (15-65 éves) FR parciális epilepsziás betegek kerültek. A rohamok az ILAE 1981-es osztályozásának megfelelően kerültek besorolásra, a diagnózis pedig az epilepsziák és epilepsziás szindrómák 1989-es osztályozásának alapján került megállapításra. Ugyanezt követtük a 3.3. és 3.4. részben ismertetésre kerülő vizsgálatokban. A betegeknek legalább havi 4 parciális roszszulléte zajlott le az oxcarbazepin (OXC) adjuválást megelőző 8 hetes baseline időszakban. A baseline időszakban a betegek gyógyszeres kezelése (1-3 antiepileptikum) változatlan volt. A 28

hetes kettős vak terápiás szakaszban a betegek (n=692) eredeti gyógyszeres kezelésük mellé 3 különböző dózisu (600, 1200 és 2400 mg/nap) OXC-t, vagy placebo t kaptak.

A vizsgálatba nem kerültek betegek releváns belgyógyászati, pszichiátriai, progresszív neurológiai betegségekkel; non-compliance betegek; szuicid kísérlet utáni betegek; gyógyszer- vagy alkohol abúzus utáni betegek; CBZ-re túlérzékeny betegek; betegek szignifikáns laboratóriumi eltérésekkel (130 mmol/L alatti nátrium szint); MAO inhibitorot, ethosuximidet, felbamatot, hormonális antikoncepciót kapó betegek.

A kezelés hatékonyságának elsődleges mutatója a rohamfrekvencia redukciója volt, amely alapjául a betegek által vezetett részletes rohamnaplár szolgált (a rosszulletek formájának részletezésével). Összehasonlítottuk a 28 napos baseline átlagos rohamfrekvenciáját az OXC, vagy placebo beállítását utáni 28 napos periódusok átlagos rohamfrekvenciáival. Kezelésre responder betegek azt tekintettük, akinél legalább 50%-s rohamfrekvencia csökkenés történt az OXC, vagy placebo beállítását követően a baseline időszakkal összevetve.

A statisztikai elemzés során, a rohamfrekvencia százalékos változásainak összehasonlításakor a különböző OXC dózisokat kapó csoportok és a placebo csoport között párosított Wilcoxon tesztek, a „multiple testing”-hez igazodva Bonferroni módszer került alkalmazásra.

3.3. Carbamazepin mellé adjuvált clobazam kezelés hatékonyságának és hatásvesztésének vizsgálata

A vizsgálatba 55 FR- TLE beteget vontunk be, akik a clobazamot korábbi gyógyszereik mellé kapták. Olyan betegek nem kerültek a vizsgálatba, akiknél a clobazam (CLB) adjuválásakor, a megelőző 3 hónapban, és a kezelés követési periódusában AED-váltás történt. Ez alól a clonazepam (CLN) volt az egyetlen kivétel, amelyet a CLB beállításakor azonnal leállítottunk (a betegek 40%-ában). A két szer cseréjekor minden esetben 1 mg CLN-t 10 mg CLB-al helyettesítettük. A betegek állapotát a terápiás választól függően 3-42 hónapon keresztül szorosán követtük.

Valamennyi beteg kapott korábban CBZ monoterápiát, és dacára a maximális tolerálható dózisnak, ill. a „terápiás” vérszinteknek tartósan nem váltak rohammentessé. Kiemeljük, hogy a CLB-t a betegek 80%-a CBZ mellé kapta biterápiában, míg a többi beteg a CBZ és

egy másik szer mellé triterápiában. A CLB napi dózisa a betegek 77%-ában 20-40 mg volt (napi 2-szeri adagolásban), amit a beállításakor fokozatosan, 1 hét alatt értünk el.

Ebbe a vizsgálatba (3.3) és a 3.4. vizsgálatába kerüléskor is alapfeltétel volt a biztos diagnózis, a kifogástalan compliance, és a vizsgált szer(ek) beállítását megelőző 3 hónapban, majd a vizsgált szerrel való kezelés időszakában is részletes rohamnaptár (a rosszzullétek formájának és súlyosságának részletezésével).

Ebbe a vizsgálatba és a 3.4. vizsgálatokba sem kerültek olyan betegek, akik pszichogén rohamokat is mutattak, akiknél progresszív agyi károsodás is fennállt, akik súlyos belszervi betegségben (máj- vagy veseelégtelenség, cardiális, vasculáris, gastrointestinális betegség) szenvedtek, akiknél a vizsgált időszakban alkohol- vagy drogabúzus, vagy kórházi kezelést szükségessé tevő pszichotikus epizód fordult elő, akik más pszichoaktív szert is kaptak, akiknél az IQ 50 alatt volt. Ebben a vizsgálatban, valamint a 3.4.1., 3.4.2. vizsgálatokba került egyes betegnél a bekerülés előtt és a követés lezárásának időszakában rutin laborvizsgálat és (ahol ez irányadó) vérszint vizsgálat történt, amely a rohamállapotot befolyásoló, releváns változást nem mutathatott.

A kezelés hatékonyságának elsődleges mutatója a rohamfrekvencia redukciója volt, amely alapjául a betegek által vezetett részletes rohamnaptár szolgált (a rosszzullétek formájának részletezésével). Összehasonlítottuk az átlagos rohamfrekvenciákat az új szer beállítása előtt 12 héttel, és azt követően. Ugyanígy jártunk el a 4. részben ismertetésre kerülő vizsgálatok esetén is. A rohamfrekvencia követése különösen a CLB beállítása utáni első 3 hónapban volt szoros (legalább 2 hetente). Javulás alatt a rohamfrekvencia 25-75%-os csökkenését értettük. Külön értékeltük a másodlagosan generalizált tónusos-clónusos rohamok frekvenciájának változását.

Tolerancia alatt a CLB terápiás hatásának részleges, vagy teljes elvesztését értettük, amely a rohamok visszatérését jelentette a korábbi javult állapothoz képest. Összehasonlítottuk azon betegek klinikai adatait, akiknél 2.5 hónapon belül teljes tolerancia alakult ki (n=6) azokkal, akiknél egyáltalán nem alakult ki tolerancia (n=14). Az adatok statisztikai feldolgozásakor a BMDP statisztikai programcsomagot, kétmintás t-tesztet és diszkriminancia-analízist alkalmaztunk.

3.4.1. Levetiracetam hatékonyság vizsgálata

Az első magyarországi vizsgálat keretében 55 levetiracetammal kezelt, FR, gondozott epilepsziás betegünk retrospektív vizsgálatát végeztük el az ambuláns dokumentációk elemzésével. A vizsgálatba kerülés alapfeltételei és kizáró kritériumai megegyeztek a CLB (3.3) vizsgálatban részletezettekkel. Olyan betegek nem kerültek a vizsgálatba, akiknél a levetiracetam (LEV) adjuválásakor, a megelőző 3 hónapban és a kezelés követési periódusában AED-váltás történt. Ugyanígy jártunk el a későbbi lacosamid (3.4.2.) vizsgálatban is. Rohammentes, javult (legalább 50%-os rohamfrekvencia csökkenés), hatástalan és rohamszaporulat kategóriákat különböztettünk meg. Ennek alapjául a betegek által vezetett részletes és megbízható rohamnaptár szolgált. A LEV-t szedő betegeket 6-39 hónapig követtük; egyidejűleg a klinikai gyakorlat, a gyógyszeres kezelés szempontjainak előtérbe helyezésével három csoportba osztva őket. A legtöbb beteg (n=30) a parciális epilepsziások csoportjába került, ami zömében TLE betegeket jelentett. Ezeknél a személyeknél korábban legalább két AED monoterápiában, vagy egyféle biterápia sem vezetett tartós rohammentességhez. A LEV átlagos napi adagja ebben a csoportban 1950 mg (tartomány: 1000- 3000 mg) volt. A vizsgálatba egy 9 IGE betegből álló csoport, és egy 16 főt számláló, malignus, vagy malignizálódott epilepszia-szindrómás betegből álló csoport is bekerült.

3.4.2. Lacosamid hatékonyság vizsgálata

A vizsgálat első szakaszába 43, korábban adjuváns lacosamid (LCM) kezelésre állított, felnőtt, gondozott, FR parciális epilepsziás betegünket vontuk be. A vizsgálatba kerülés alapfeltételei és kizáró kritériumai megegyeztek a 3. vizsgálatban részletezettekkel. Az adatokat egyazon epileptológus gondozási anyagából merítettük. A LCM-ra állított betegeket a terápiás választól függően 3-65 hónapon át követtük. A vizsgált csoport nagyobb részét TLE betegekből állt, akik korábban legalább három AED-t kaptak (monoterápiában, vagy kombinációkban), azonban tartósan rohammentessé nem váltak. Valamennyi betegnél komplex parciális rohamok zajlottak, egy részüknél másodlagosan generalizált tónusos-clónusos rohamokkal együtt. A LCM átlagos napi adagja 305 mg (tartomány 100-400), a LCM feltitrlási sebessége minden esetben 100 mg/hét volt.

A vizsgálatba vont 43 beteg közül 22 kapott „hagyományos” nátriumcsatorna blokkoló szert. „Javulás” alatt ebben az esetben azt értettük, hogy a rohamfrekvencia legalább 50%-kal csökkent. A rohamfrekvenciától függetlenül nem állapítottunk meg javulást akkor, ha a másodlagosan generalizált tónusos-clónusos rohamok fennmaradtak.

3.4.2.1. Lacosamid hatékonyság prediktorainak vizsgálata

Vizsgálatunk második szakaszában kapcsolatot kerestünk adott beteg antiepileptikus gyógyszer-történetének tapasztalatai és a LCM kezelés sikere között.

A kérdés megválaszolásához a vizsgálatba került személyeket szigorú szempontok szerint újra szelektáltuk, így csökkentve a retrospektív elemzés várható torzító hatásait is. Két kisebb betegcsoportot hoztunk létre. Az első csoportba (n=10) a tartósan (legalább 12 hónapon keresztül) rohammentes és a tartósan „javult” (legalább 50%-os rohamfrekvencia csökkenést mutató) betegekből, míg a másodikba (n=9) a csak átmenetileg (6 hónapnál rövidebb ideig) javult, vagy nem javult betegekből szelektáltunk vizsgálati személyeket. A „sikeres LCM kezelés” és a „sikertelen LCM kezelés” csoportokba (tehát az 1. illetve a 2. csoportokba) kerülés feltételei (az eredeti alapfeltételeken túl) a következők voltak. A LCM beállítását megelőző teljes gondozási időszakban, részletes rohamnaptár, a gondozó epileptológus oldaláról a teljes gondozási időszakban szoros és folyamatos rohamfrekvencia-követés, epilepsziaprotokoll szerinti koponya MR vizsgálat. A két csoportba nem kerültek olyan betegek, akiknél a LCM beállítását megelőző 10 évben epilepsziaműtét történt.

A szelektált betegek két csoportjában egyenként elemeztük a korábban beállított AED-kal nyert tapasztalatokat. Ennek alapjául a jó minőségű, kellően részletes gondozási adatok szolgáltak. A kezeléstörténetet (függően a gondozásba vétel időpontjától, illetve attól, hogy mikortól teljesültek a FR kritériumai) a LCM beállítása előtt 2-10 éven át követtük. A korábbi gyógyszeres tapasztalatokat négy kategóriába rendeztük: legalább hat hónapos rohammentesség, legalább hat hónapos javulás (50%-os rohamfrekvencia-csökkenés), hatástalanság, illetve romlás. Az elemzésbe bevont AED-at a régebbi, hatástalanná váló kezelés mellé, vagy a helyett állítottuk be. Számításba vettük azokat a szereket is, amelyeket mellékhatások miatt le kellett építenünk. Végül összehasonlítottuk a két

szelektált betegcsoport életkorát, visszamenőleges követési idejét, betegségtartamát, rohamfrekvenciáját, és a kezeléstörténetben beállított AED-ok számát.

3.4.3. Követhető gyógyszerutak feltárása és elemzése a betegek

gyógyszertörténetében

A célok teljesítéséhez (a fentiekben ismertetett) 2007-ben közölt LEV (3.4.1.) és a 2015-ben közölt LCM (3.4.2.1.) vizsgálat adatbázisát vettük alapul. A vizsgálatba kerülés alapfeltételei megegyeztek a LCM (3.4.2.1.), a kizáró kritériumok a CLB (3.3.) vizsgálatéval. Nem kerültek a vizsgálatba olyan személyek, akiknél az elemzett időszakban epilepszia műtét történt. Csak olyan betegek kerültek a vizsgálatba, akiknél betegségérténetük kezdetén az első választott AED a CBZ volt, és akiknél az elemzésbe vont AED-at a gondozó epileptológus a legnagyobb tolerálható dózisban is kipróbálta, mielőtt kényszerű gyógyszercserére került volna sor.

Az 1. csoportba (n=8) került betegek valamennyien „javultak” CBZ-re (CBZ+ csoport), míg a 2. csoportba (n=14) került betegek nem javultak CBZ-re (CBZ- csoport). „Javulás” alatt a vizsgálat során azt értettük, hogy adott AED beállítása után a beteg legalább 6 hónapig rohammentes volt, vagy a rohamfrekvencia legalább 50%-kal csökkent. A rohamfrekvenciától függetlenül nem állapítottunk meg javulást akkor, ha a másodlagosan generalizált tónusos-clónusos rohamok fennmaradtak. A vizsgálatba bevont 22 FR parciális epilepsziás beteg gyógyszeres kezeléstörténetét, ezen belül az egyes AED-ok hatékonyságát 2-10 évre visszamenőleg elemeztük. Az elemzésbe bevont AED-at a régebbi, hatástalanná váló kezelés mellé, vagy a helyett állítottuk be. Retrospektív analízisünk alapján pozicionáltuk a leggyakrabban használt CBZ-t, LEV-ot, topiramatot, és LCM-ot a gyógyszeres kezelés hosszú távú folyamatában. Végül összehasonlítottuk a CBZ+ és CBZ- csoport jellemzőit a LCM (3.4.2.1.) vizsgálatnak megfelelően. A LCM (3.4.2.1.) és a jelen (3.4.3.) vizsgálatok statisztikai elemzése során az adatok eloszlását Shapiro-Wilk teszttel ellenőriztük, majd ezután választottuk ki a megfelelő statisztikai próbát. Az adatok összehasonlítása során Mann-Whitney-féle U-tesztet és kétmintás t-próbát alkalmaztunk a kapott eloszlások függvényében.

4. EREDMÉNYEK

4.1.1. Gépjárművezetésben releváns kognitív részképességek vizsgálata

A klinikai változók és a tesztteljesítmények közötti gyenge kapcsolatok miatt a klinikai változók zavaró hatását figyelmen kívül hagyhattuk, így a csoportokat csak az MST-CARAT teljesítmények alapján hasonlítottuk össze.

Az IGE csoport csak a POT_T ($p=0.0404$), míg a TLE csoport a POT_T, POT_D és PXY_T mutatókban elmaradt a kontroll csoporttól ($p=0.0002$, $p=0.0003$, $p=0.0001$). A VPA monoterápiát kapó IGE csoport egyetlen mutatóban sem teljesített rosszabbul a kontrolloknál, míg a nem monoterápiát kapó IGE csoport a POT_T mutatóban ($p=0.0116$) elmaradt a kontrolloktól. Mind a CBZ monoterápiát ($n=16$), mind a nem monoterápiát ($n=28$) kapó TLE csoport szignifikánsan gyengébb voltak a kontrolloknál a POT_T, POT_D és a PXY_T mutatóban. A monoterápiás csoportban ezek a különbségek kisebbek voltak ($p=0.0116$, $p=0.0034$, ill. $p=0.0068$) mint a nem monoterápiás csoportban ($p=0.0003$, $p=0.0001$, $p=0.0008$). A fenobarbital (PB) kezelést kapó betegek (7 IGE és 3 TLE beteg a nem monoterápiás csoportból) szignifikánsan ($p=0.0139$) rosszabbul teljesítettek a POT_T mutatóban a többi betegnél.

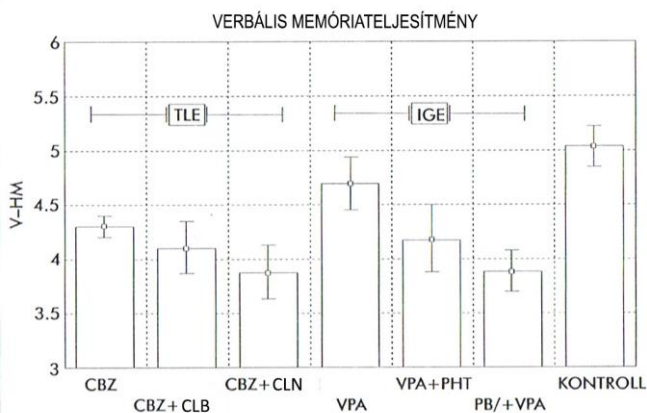
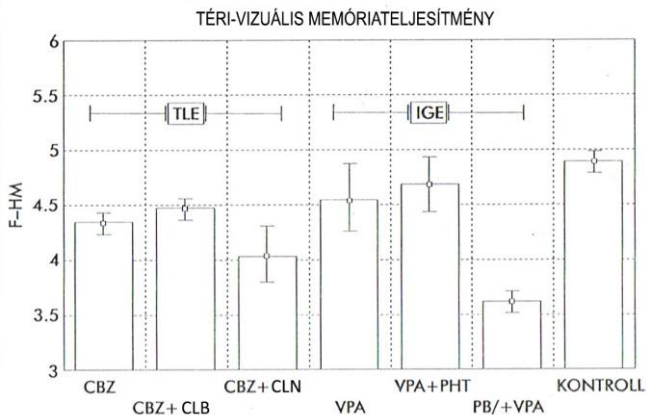
4.1.2. Rövidtávú téri-vizuális és verbális memória vizsgálata

Az F_HM és V_HM mutatóban a TLE betegek $p<0.001$ szinten, az IGE betegek $p<0.05$ szinten rosszabb teljesítményt nyújtottak, mint a kontrollok.

A vizsgálati személyekből képzett kisebb homogén gyógyszerelési csoportokat tekintve a legkisebb teljesítményt a PB-t szedő IGE csoport (IGE-PB) ($n=8$) mutatta; a térbeli memóriafeladatban (F_HM) valamennyi csoportnál szignifikánsan (legalább $p<0.05$ szinten) alacsonyabbat, egyetlen TLE-CBZ+CLN csoportot ($n=7$) leszámítva. Ebben a mutatóban az IGE-PB csoport $p<0.001$ szinten volt gyengébb a kontrolloknál. A CBZ monoterápiát kapó TLE csoport (TLE-CBZ) ($n=19$) az F_HM mutatóban $p<0.05$ szinten kisebb teljesítményt nyújtott a kontrolloknál. A V_HM mutatóban az IGE-PB csoport $p<0.01$, a TLE-CBZ és a TLE-CBZ+CLN csoport $p<0.05$ szinten gyengébb volt a kontrolloknál. A TLE-CBZ+CLB ($n=11$) és az IGE-VPA+PHT ($n=9$) csoportok nem maradtak el szignifikánsan a kontrolloktól.

Az AED-ok lehetséges szerepének elemzésekor válaszokat kerestünk azokra a kérdésekre is, hogy maga az epilepszia, az IGE-TLE különbség, ill. a TLE csoporton belül az epilepsziás góc oldalisága szerepet játszhatott-e a memóriateljesítmények

alakulásában. Az alapjellemezők zavaró hatásának kiküszöbölésére olyan statisztikai modelleket, módszereket választottunk, amelyek segítségével kiszűrhető az alapjellemezők eltérésének hatása.



1. kérdés: Kisebb-e az epilepsziás csoportok teljesítménye a kontrollhoz viszonyítva?

E kérdés tanulmányozásához a CBZ és VPA monoterápián lévő epilepsziásokat vontuk be. Az elemzés alapján megállapítható volt, hogy a térbeli memóriateljesítmény (F_{HM}) összefügg az IQ-val ($r=0.59$) és a figyelemzavarral ($r=0.46$), míg a verbális memóriateljesítmény (V_{HM}) csupán az IQ-val ($r=0.36$) mutatott statisztikailag jelentős korrelációt. A csoportok (F_{HM}) memóriateljesítményeinek összevetése- a zavaró tényezők hatásának egyidejű kiküszöbölésével- egy kétszemponos kovarianciaanalízis segítségével történt. A térmemória-teljesítményben tapasztalt különbségeket a választott modell jól leírta (megmagyarázott variancia 55%). Legjelentősebb hatásként az IQ mutatkozott, azaz a térmemória-teljesítményt leginkább az IQ befolyásolta. A vizsgálati

csoportok az F_HM teljesítményt tekintve szignifikánsan nem különböztek, ha más tényezők hatását kiszűrtük.

A verbális memóriateljesítmény elemzésekor a modell statisztikailag szignifikáns volt (megmagyarázott variancia 27%), csoporthatás nem, csupán az IQ tendenciaszerű hatása mutatkozott. Kivonva ezt a hatást, a TLE és a kontroll közötti különbség továbbra is jelentősnek tűnt.

2. kérdés: Különbözik-e a monoterápiás TLE és IGE csoport?

Megállapítható volt, hogy a térbeli memóriateljesítmény egyformán gyengén korrelál az IQ-val, a figyelemzavart és a rohamfrekvenciát jellemző paraméterrel, míg a verbális teljesítmény- kizárva a kontrollcsoportot- nem függ össze egyetlen alapjellellemzővel sem.

A térmemória teljesítménybeli különbségeket az alkalmazott modell jól magyarázta (megmagyarázott variancia 49%). Jelentős hatást a csoportosítás szempontjából (TLE versus IGE) nem lehetett kimutatni. A verbális memóriateljesítmény analízisének ugyanakkor statisztikai jelentőséget csupán megközelítő modellhez jutottunk (mindössze 10% megmagyarázott varianciával). Mivel ebben a modellben a csoporthatáson kívül más tényező nem szerepelt, a megfigyelt- igaz tendenciaszerű- memóriateljesítménybeli eltérés az epilepszia típusának tulajdonítható.

3. kérdés: Van-e összefüggés a monoterápiás TLE csoportban az epilepsziás góc oldalisága és a memóriateljesítmények között?

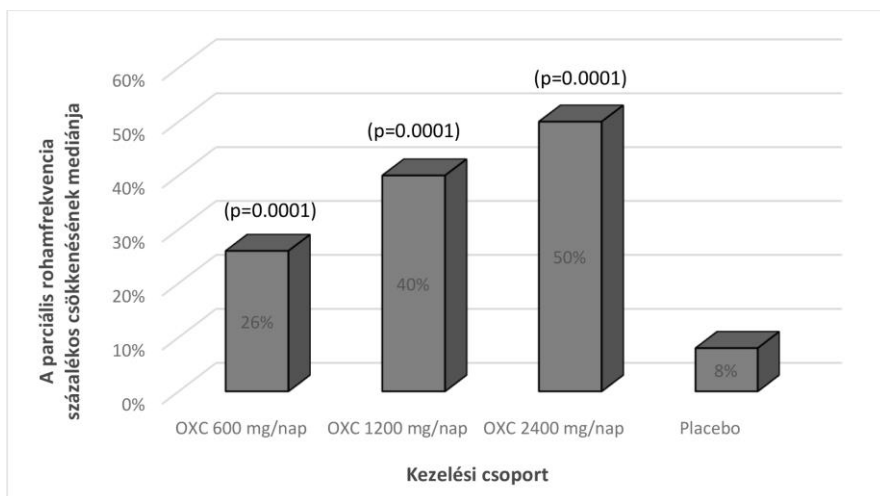
A vizsgált temporális epilepsziás csoportban 9 személynél bal, 7 személynél pedig jobb oldali gócot lehetett valószínűsíteni. Mivel e két csoportra nézve egyik alapjellellemző sem korrelált a memóriateljesítményekkel, zavaró hatásukat nem kellett figyelembe venni a varianciaanalízisben. E betegcsoportok összehasonlítása alapján nem volt megállapítható memóriateljesítmény-különbség /F_HM átlag: 4.21 (szórás: 0.71) versus 4.32 (0.49) $p=0.7381$; V_HM: 4.19 (0.48) versus 4.24 (0.49) $p=0.8758$ /.

4. kérdés: Játsszanak-e szerepet az antiepileptikumok a betegek memóriakülönbségeiben?

Az epilepsziás betegek hat gyógyszerelési csoportjára nézve a fentiekhez hasonlóan először korrelációelemzéssel megállapítottuk, mely alapjellellemzőket kell esetleges zavaró hatás szempontjából figyelembe venni. A térmemória teljesítmény (F_HM) esetében az

IQ, a figyelemzavar, valamint a rohamfrekvencia, míg a verbális memóriateljesítmény vonatkozásában csupán a figyelemzavar mutatott gyenge, de statisztikailag értékelhető összefüggést. Ennek megfelelően kialakított varianciaanalízis-modell a térbeli memóriateljesítmény különbségeket jól magyarázta (megmagyarázott variancia 51%), de az IQ meghatározó és a figyelemzavar hatásán túl nem mutatott szignifikáns gyógyszerhatást. A verbális memóriateljesítményre kifejtett hatást leíró modell csupán megközelítette a statisztikailag elfogadható szintet, azaz a modellben szereplő egyik tényező sem volt alkalmas a különbségek interpretálására.

4.2. Különböző napi dózisú oxcarbazepin hatékonyságának vizsgálata



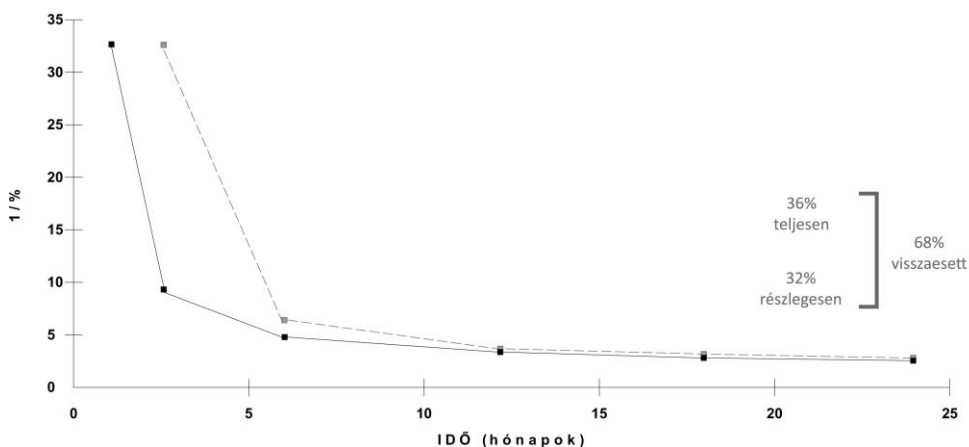
A rohamfrekvencia-csökkenés medián értéke 600 mg OXC napi dózis mellett 26%, 1200 mg mellett 40%, 2400 mg mellett 50% volt, míg a placebo karon 8% (valamennyi OXC dózis mellett $p=0.0001$ a placebo csoporttal összehasonlítva). A responder betegek (legalább 50%-os rohamfrekvencia csökkenés) százalékos megoszlása 600 mg mellett 27%, 1200 mg mellett 41%, 2400 mg mellett 50% volt, míg a placebo karon 13% (az OXC csoportokban $p=0.0008$, $p=0.0001$, ill. $p=0.0001$ a placebo csoporttal összehasonlítva). A másodlagosan generalizált rohamfrekvencia-csökkenés medián értéke 600 mg mellett 71%, 1200 mg mellett 86%, 2400 mg mellett 94% volt, míg a placebo karon 12.5% (valamennyi OXC dózis mellett $p=0.0001$ a placebo csoporttal összehasonlítva). Megfigyelhető volt a nemkívánatos események számának dóziszfüggő

növekedése (600 mg/nap 83.9%; 1200 mg/nap 90.4%; 2400 mg/nap 97.7%). A vizsgálatból való korai kiesés incidenciája nemkívánatos események miatt a placebo csoportban 8.7%, a 600 mg, 1200 mg és 2400 mg napi OXC-t kapó csoportban 11.9%, 36.2% és 66.7% volt. A nemkívánatos események okozta kiesések 80.5%-ban a vizsgálati szer elindításának első 3 hetében történt.

4.3. Carbamazepin mellé adjuvált clobazam kezelés hatékonyságának és hatásvesztésének vizsgálata

A CLB beállítása utáni első hónap végén a betegek 71%-a rohammentes volt, a betegek további 20%-a javult; 3% átmeneti javulás után teljesen visszaesett, míg 6% egyáltalán nem reagált a kezelésre. 2.5 hónap elteltével a betegek 64%-a volt rohammentes és további 16% maradt javult állapotban. 6 hónap után a betegek 42%-a volt rohammentes és 16%-a volt javult szinten. 24 hónap eltelte után a betegek 15%-a volt rohammentes, 11% maradt az eredeti javult állapotban, 36%-uk teljesen, míg 32%-uk részlegesen visszaesett. Ezt követően már nem volt mérhető további CLB hatásvesztés. A másodlagosan generalizált rohamokat 33 beteg mutatott, közülük 11 beteg esetében ezek a követési időszakban megszűntek. CLN -CLB váltás után (a betegek 40%-ában) minden esetben tartós javulás következett be.

A gyors és teljes visszaesést mutató csoportban a CLB beállítása előtt frekvensebb temporális spike-ok látszottak az EEG vizsgálatokon azokhoz képest, akiknél egyáltalán



A teljesen visszaesett betegek százalékának recipoka az idő függvényében

A részlegesen visszaesett betegek százalékának recipoka az idő függvényében

nem alakult ki tolerancia ($p < 0.05$), míg a többi számításba vett klinikai paraméterben a két csoport között szignifikáns különbségek nem voltak. Mellékhatás 29%-ban jelentkezett.

4.4.1. Levetiracetam hatékonyság vizsgálata

A parciális epilepsziás csoport 30 betege közül 16% tartósan rohammentes lett, 33% rohamállapota tartósan javult. Két beteg négy, illetve hat hónapos rohammentesség után teljesen visszaesett, a betegek 40%-nál a LEV hatástalan volt, míg egy esetben paradox hatás (rohamszaporulat) jelentkezett. A vizsgálat végén a csoportban 18 beteg (60%) maradt LEV kezeléssel, hatan monoterápiát kaptak. A hatékonyság ebben a csoportban egy esetet kivéve hosszú távon fennmaradt. Mellékhatás 17%-ban jelent meg, emiatt a gyógyszert egyetlen esetben sem kellett teljesen elhagyni.

A malignus vagy malignizálódott, heterogén epilepsziászindrómák csoportjában rohammentesség nem volt elérhető, a 16 betegből hat esetben (37%) tartós javulást észleltünk. Az IGE csoportban hét fő (77%) tartósan rohammentes lett.

4.4.2. Lacosamid hatékonyság vizsgálata

A LCM adjuválása után a 43 betegből hat fő (14%) tartósan (a követési időszakban mindvégig) rohammentes volt. Tartós (12 hónapot elérő) javulás mutatkozott 11 betegnél (25%), több esetben megfigyelhető volt a komplex parciális rohamok súlyosságának csökkenése is. Tizennégy betegnél a javulás csak átmeneti volt (hat hónapnál rövidebb), míg 12 fő esetében a kezelés sikertelen volt. Az adatgyűjtés lezárásakor még 23 beteg (53%) kapott LCM kezelést. Mellékhatás 35%-nál jelent meg, a 15 beteg közül 11 kapott „hagyományos” nátriumcsatorna blokkoló szert is.

4.4.2.1. Lacosamid hatékonyság prediktorainak vizsgálata

A korábbi gyógyszeres tapasztalatok feldolgozása után láthatóvá vált, hogy a LCM-al sikeresen kezelt (legalább fél évig rohammentes) betegek szelektált csoportjában korábban a „hagyományos” nátriumcsatorna-blokkoló CBZ, vagy OXC beállítása hasonlóan sikeres volt, míg a LEV minden esetben hatástalannak bizonyult vagy állapotromlást okozott. A LCM-dal sikertelenül kezelt betegek szelektált csoportjában korábban CBZ vagy OXC szinte minden esetben hatástalan volt.

A két szelektált betegcsoport összehasonlításakor a kezeléstörténetben beállított antiepileptikumok számát tekintve kétmintás t-próbával szignifikánsan nagyobb értéket

találtunk a LCM-al sikertelenül kezelt betegek szelektált csoportjában ($df=15$; $p=0.018$). Ez a csoport tehát nehezebben kezelhető betegekből állt.

4.4.3. Követhető gyógyszerutak feltárása és elemzése a betegek gyógyszerertörténetében

Vizsgálatunk két világos kezelési út feltárására adott lehetőséget. Az első út kezdetén CBZ beállítása után a betegek állapota átmenetileg (legalább 6 hónapig) „javult” (CBZ+ csoport), amit (más sikertelen próbálkozások mellett) hatástalan LEV kezelés követett, majd az út végén (ez egyben a visszatekintő vizsgálat kiinduló pontja) LCM beállítása után ismét javulás következett be. A második út kezdetén a CBZ (sok más szerrel együtt) hatástalan volt (CBZ- csoport). Ez az út ezután kettéágazott; az egyik ágon a LEV szintén hatástalan volt, de ezt követően topiramát (TPM) javulást hozott, a másik ágon pedig LEV beállítása után következett be javulás. A CBZ- csoportban a késői fázisban beállított LCM minden esetben hatástalan volt.

A kezeléstörténetben szereplő AED-ok számát tekintve a CBZ+ csoportban szignifikánsan kevesebb próbálkozás látszott, mint a CBZ- csoportban ($F: 25.11$; $df:1$; $p<0001$). A leggyakoribb AED kombináció a különböző kezelési utakon a VPA+lamotrigin volt (10 beállítás). A VPA+lamotrigine kombináció a CBZ+ és CBZ- csoportokban 2-2 alkalommal eredményezett javulást.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

5.1.1. Gépjárművezetésben releváns kognitív részképességek vizsgálata

Számítógépes célműszerrel végzett vizsgálatunk alapján TLE betegek (főként a nem CBZ monoterápiát kapók) és a PB-t kapó betegek gépjárművezetésben releváns kognitív teljesítményei elmaradnak az egészséges kontrolloktól; esetükben a gépjárművezetői alkalmasság megítélésekor neuropszichológiai szempontok is figyelmet érdemelnek.

5.1.2. Rövidtávú téri-vizuális és verbális memória vizsgálata

Vizsgálatunk adatai mellett szólnak, hogy az első és második generációs AED-ok rövidtávú memóriateljesítményekre gyakorolt hatása nem számottevő. A jó rohamkontroll (terápiás vérszintek, akár mono- akár biterápia mellett) a memóriateljesítmények szempontjából lényegesebbnek tűnik, mint az alkalmazott AED-ok típusa.

5.2. Különböző napi dózisu oxcarbazepin hatékonyságának vizsgálata

A vizsgálat eredményei alapján FR parciális epilepsziás betegek kezelésekor a betegek egy részében csak magas adjuvált OXC napi dózisok hatékonyak. A mellékhatások kockázata és a hatékonyság viszonya a klinikumban valószínűleg javítható a nagyobb dózisok rugalmasabb gyógyszer beállítási körülményei között. A vizsgálat a dózis optimalizálásának fontosságára világít rá ebben a betegcsoportban.

5.3. Carbamazepin mellé adjuvált clobazam kezelés hatékonyságának és hatásvesztésének vizsgálata

Vizsgálatunk alapján a CBZ+CLB kombináció beállítása FR temporális epilepsziában rendkívül előnyös, mivel a betegek 42%-a 6 hónap elteltével is rohammentes és 15%-nál a rohammentesség tartós marad. Vizsgálatunk eredményei ugyanakkor megerősítik, hogy a CLB hatásvesztésének problémája nem túlértékelt; 24 hónap elteltével a betegek 36%-a teljesen, 32%-a részlegesen visszaesett. A CLB és CLN között nem volt kereszttolerancia. A CLB rendkívül hasznos szer lehet rövid távú kezelések során (gyógyszerátállítások, katameniális rohamok) gyors és kiemelkedő hatékonysága miatt.

5.4.1. Levetiracetam hatékonyság vizsgálata

Vizsgálatunk alapján a kiegészítő kezelésként vagy monoterápiában alkalmazott széles hatásspektrumú LEV farmakorezisztens felnőtt parciális epilepsziás betegeink 50%-ban tartósan hatékony és biztonságos AED-nak bizonyult. A betegek 16%-ban tartós rohammentesség is elérhető volt. Mellékhatások miatt a gyógyszert nem kellett teljesen elhagyni. A mellékhatásokat az esetek kb. 50%-ban hatástalanság is kísérte.

5.4.2. Lacosamid hatékonyság vizsgálata

Vizsgálatunk első szakasza alapján, FR felnőtt parciális epilepsziás betegeink kiegészítő kezelésében az esetek közel 40%-ban a LCM hatékony és biztonságos AED-nak bizonyult. A LCM beállítása után a betegek 14%-ban tartós rohammentesség is elérhető volt. Mellékhatások miatt a gyógyszert nem kellett teljesen elhagyni. Mellékhatások gyakrabban jelentek meg „hagyományos” nátriumcsatorna blokkoló szer mellett, a rosszabb tolerálhatóság azonban nem jelentett rosszabb hatékonyságot.

5.4.2.1. Lacosamid hatékonyság prediktorainak vizsgálata

FR parciális epilepsziában a feszültségfüggő nátriumcsatornák lassú inaktivációját serkentő LCM hatékonysága olyan, könnyebben kezelhető betegeknél várható, akiknél korábban a „hagyományos”, a feszültségfüggő nátriumcsatornák gyors inaktivációját blokkoló szerek is beváltak.

5.4.3. Követhető gyógyszertutak feltárása és elemzése a betegek

gyógyszertörténetében

A kezelési utak 2-10 évre visszanyúló feltárása alapján a CBZ-re nem reagáló, nehezebben kezelhető betegek esetében a LEV és a TPM beállítása 2-5 sikertelen antiepileptikum után is javulást hozhat. A feltárt, követhető kezelési utak az ismert hatásmechanizmusok fontosságára világítanak rá a betegek gyógyszeres kezelésének hosszú távú vezetésekor.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezésben felhasznált közlemények

Barcs G, Szűcs A, Horváth A, Kamondi A. (2015) A lacosamid hatékonysága a gyógyszeres kezelési előzmények tükrében. Klinikai tapasztalatok felnőttkori parciális epilepsziában. *Ideggyogy Sz*, 68 (1-2): 23-29.

Barcs G, Szűcs A. (2007) Klinikai tapasztalatok levetiracetamkezeléssel felnőttkori epilepsziákban. *Ideggyogy Sz*, 60 (1-2): 31-34.

Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, Moore A, Flesch G, Kramer L, D'Souza J. (2000) Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 41 (12): 1597-1607.

Barcs G, Vitrai J, Halász P. (1997) Investigation of vehicle driving ability in two diagnostic groups of epileptic patients with special neuropsychological approach. *Med Law*, 16 (2): 277-287.

Barcs G, Halász P. (1996) Effectiveness and tolerance of clobazam in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*, 93 (2-3): 88-93.

Barcs G, Vitrai J, Halász P. (1996) Rövidtávú memóriateljesítmények többszempontú megközelítése epilepsziások két diagnosztikai csoportjában. *Ideggyogy Sz*, 49 (3-4): 96-103.

Barcs G, Verseghe A, Halász P. (1992) Kognitív deficittünetek epilepsziában és neuropszichológiai megközelítésük. *Ideggyogy Sz*, 45 (1-2): 9-21.

Szűcs A, **Barcs G**, Winkler G, Soós Z, Folyovich A, Kelemen A, Várallyay P, Kamondi A. (2014) Anti glutamate-decarboxylase antibodies: A liaison between localisation related epilepsy, stiff-person syndrome and type-1 diabetes mellitus. *Ideggyogy Sz*, 67 (7-8): 269-271.

Szűcs A, Clemens Zs, Jakus R, Rásonyi Gy, Fabó D, Holló A, **Barcs G**, Kelemen A, Janszky J. (2008) The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in mentally retarded patients. *Epilepsia*, 49 (7): 1174-1179.

Szűcs A, Lalit N, Rásonyi Gy, **Barcs G**, Boné B, Halász P, Janszky J. (2006) Hirtelen halál és mortalitás epilepsziában. *Ideggyogy Sz*, 59 (9-10): 321-328.

Könyvfejezet

Barcs G. Kezelési stratégiák az első beállítás kudarca után. In: Halász P (szerk.), *Korszerű stratégiák az epilepszia gyógyszeres kezelésében*. UCB kiskönyvtár, 2009: 21-34.

Előadás, poszterek

Barcs G, Rásonyi Gy, Janszky J, Halász P. (1999) Psychiatric complications after surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 40: 88-89.

Barcs G, Szűcs A, Janszky J. (2002) Epilepsy and suicide- a retrospective study. *Ideggyogy Sz*, 55: 208-209.

Barcs G, Szűcs A, Horváth A, Kamondi A. (2016) Analysis of antiepileptic drug selection based on the known mechanism of action in difficult-to-treat partial epilepsy. 12th European Congress on Epileptology, Prague. Highlight Section, Pharmacology Highlights.

Egyéb idézhető közlemények

Horváth A, Szűcs A, **Barcs G**, Kamondi A. (2017) Sleep EEG Detects Epileptiform Activity in Alzheimer's Disease with High Sensitivity. *J Alzheimers Dis*, 56 (3): 1175-1183.

Horváth A, Szűcs A, **Barcs G**, Noebels JL, Kamondi A. (2016) Epileptic Seizures in Alzheimer Disease: A review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 30 (2): 186-92.

Szűcs A, Kamondi A, Zoller R, **Barcs G**, Szabó P, Purebl Gy. (2014) Violent somnambulism: A parasomnia of young men with stereotyped dream-like experiences. *Med Hypotheses*, 83 (1): 47-52.

Szűcs A, Várallyay P, Osztie É, Papp E, Sólyom A, Finta L, Varga D, **Barcs G**, Holló A, Kamondi A. (2012) Clinical experiences with Creutzfeldt-Jakob disease: three case studies. *Ideggyogy Sz*, 65 (11-12): 401-410.

Kelemen A, Rásonyi Gy, Neuwirth M, **Barcs G**, Szűcs A, Jakus R, Fabó D, Juhos V, Pálffy B, Halász P. (2011) Our clinical experience with zonisamide in resistant generalized epilepsy syndromes. *Ideggyogy Sz*, 64 (5-6): 187-192.

Barcs G. Az új gyógyszeres lehetőségek újabb esélyeket teremtenek progresszív betegségek esetén is. In: Halász P, Fogarasi A (szerk.), *Epilepszia esetkönyv: Sikerek, kudarcok, tanulságok*. GARBO Kiadó, Budapest, 2010: 145.

Erőss L, Entz L, Fabó D, Jakus R, Szűcs A, Rásonyi Gy, Kelemen A, **Barcs G**, Juhos V, Balogh A, Barsi P, Clemens Zs, Halász P. (2009) Interhemispheric propagation of seizures in mesial temporal lobe epilepsy. *Ideggyogy Sz*, 62 (9-10): 319-325.

Szűcs A, **Barcs G**, Jakus R, Rásonyi Gy, Lalit N, Holló A, Kelemen A, Janszky J, Halász P. (2008) Late-life absence status epilepticus: A female disorder? *Epileptic Disord*, 10 (2): 156-161.

- Halász P, Juhos V, Erőss L, Tóth Sz, Balogh A, György I, Barsi P, Kelemen A, **Barcs G**. (2005) A szupplementer szenzomotoros rohamok tünettana, kóreredete és műtéti kezelhetősége, illusztratív esetismertetésekkel. *Ideggyogy Sz*, 58 (3-4): 89-104.
- Halász P, Janszky J, **Barcs G**, Szűcs A. (2004) Generalised paroxysmal fast activity (GPFA) is not always a sign of malignant epileptic encephalopathy. *Seizure*, 13 (4): 270-276.
- Halász P, Janszky J, Rásonyi Gy, **Barcs G**, Szűcs A, Holló A, Kelemen A, Clemens Zs, Csepella Z. (2004) Postoperative interictal spikes during sleep contralateral to the operated side is associated with unfavourable surgical outcome in patients with preoperative bitemporal spikes. *Seizure*, 13 (7): 460-466.
- Janszky J, Szűcs A, Rásonyi Gy, Schulz R, Hoppe M, Holló A, **Barcs G**, Kelemen A, Halász P, Ebner A. (2004) Intentional seizure interruption may decrease the seizure frequency in drug-resistant temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 13 (3): 156-160.
- Halász P, Janszky J, **Barcs G**, Szűcs A. (2002) Polyspike discharges in Lennox-Gastaut syndrome (multiple letters). *Epilepsy Res*, 49 (3): 263-266.
- Barsi P, Kenéz J, Solymosi D, Kulin Á, Halász P, Rásonyi Gy, Janszky J, Kalóczkai A, **Barcs G**, Neuwirth M, Paraicz E, Siegler Zs, Morvai M, Jerney J, Kassay M, Altmann A. (2000) Hippocampal malrotation with normal corpus callosum: A new entity? *Neuroradiology*, 42 (5): 339-345.
- Halász P, **Barcs G**, Holló A, Janszky J, Kalóczkai A. (1998) Epilepsziás betegségtörténetek. *Medicina Könyvkiadó, Budapest*, 1998: 92.
- Halász P, Vajda J, **Barcs G**, Rásonyi Gy, Sólyom A, Havas L. (1997) Fronto-orbital epilepsy-electroclinical features of a surgically treated case. *Ideggyogy Sz*, 50 (1-2): 4-10.
- Perényi A, Goswami U, Frecska E, Majláth E, **Barcs G**, Kassay-Farkas Á. (1989) A pilot study of the role of prophylactic antiparkinson treatment during neuroleptic therapy. *Pharmacopsychiatry*, 22 (3): 108-110.
- Barcs G**, Zibolen Á, Perényi A. (1988) Lithium –carbamazepin kombináció affektív és szkizoaffektív kórképekben. *Psychiatria Hungarica*, 3 (1): 65- 70.
- Perényi A, Frecska E, Bagdy Gy, **Barcs G**. (1988) Panic attacks as a consequence of chronic corticosteroid-therapy. *Eur J Psychiat* 2 (2): 69-74.
- Perényi A, Frecska E, Majláth E., Kassai-Farkas Á, **Barcs G**, Bagdy Gy. (1988) Adatok az antiparkinsonos profilaxis mellett. *Ideggyogy Sz*, 41: 68-72.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Vizsgálatainkat a MHB Magyar Tudományért Alapítvány, a Novartis, valamint a Nemzeti Agykutatási Program (KTIA_NAP_13-1-2013-0001/II./1.) támogatta.

Köszönetemet fejezem ki tanítómesteremnek Dr Halász Péter Professzor Úrnak, témavezetőmnek Dr Szűcs Annának, Dr Kamondi Anita Professzor Asszonynak, Dr Nagy Zoltán Professzor Úrnak.

Szeretnék mindenkinek köszönetet mondani, akik valaha körülvettek, és akikkel valaha együtt dolgozhattam.