

**A GYÓGYSZERES KEZELÉS OPTIMALIZÁLÁSÁNAK
LEHETŐSÉGEI
NEHEZEN KEZELHETŐ FELNŐTTKORI PARCIÁLIS
EPILEPSZIÁBAN**

Doktori értekezés

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

TARTALOMJEGYZÉK

Rövidítések jegyzéke	3
1. Bevezetés	
<i>A gyógyszeres kezelés optimalizálásának ismert lehetőségei az első antiepileptikum kudarca után. Áttekintés a saját tapasztalatok tükrében.</i>	5
1.1. Lehetőségek az első monoterápia megtartása mellett	5
1.2. Alternatív monoterápia	7
1.3. Biterápia	11
1.4. A farmakorezisztencia problémaköre	13
1.4.1. Definíció, mintázatok, prediktorok, következmények, támadáspontok	13
1.4.2. Antiepileptikumok kognitív hatásai, többszemponú megközelítés	15
1.4.3. Komorbid depresszió releváns kérdései	19
1.4.4. A gyógyszeres kezelés lehetőségei és korlátai. Biológiai alapok.	23
2. Célkitűzések	25
3. Módszerek	26
3.1.1. Gépjárművezetésben releváns kognitív részképességek vizsgálata	26
3.1.2. Rövidtávú téri-vizuális és verbális memória vizsgálata	30
3.2. Különböző napi dózisu oxcarbazepin hatékonyságának vizsgálata	33
3.3. Carbamazepin mellé adjuvált clobazam kezelés hatékonyságának és hatásvesztésének vizsgálata	36
3.4.1. Levetiracetam hatékonyság vizsgálata	39
3.4.2. Lacosamid hatékonyság vizsgálata	41
3.4.2.1. Lacosamid hatékonyság prediktorainak vizsgálata	42
3.4.3. Követhető gyógyszerutak feltárása és elemzése a betegek gyógyszerertörténetében	47
4. Eredmények	51
4.1.1. Gépjárművezetésben releváns kognitív részképességek vizsgálata	51
4.1.2. Rövidtávú téri-vizuális és verbális memória vizsgálata	54
4.2. Különböző napi dózisu oxcarbazepin hatékonyságának vizsgálata	66
4.3. Carbamazepin mellé adjuvált clobazam kezelés hatékonyságának és hatásvesztésének vizsgálata	71

4.4.1. Levetiracetam hatékonyság vizsgálata	73
4.4.2. Lacosamid hatékonyság vizsgálata	73
4.4.2.1. Lacosamid hatékonyság prediktorainak vizsgálata	74
4.4.3. Követhető gyógyszerutak feltárása és elemzése a betegek gyógyszertörténetében	75
5. Megbeszélés	76
5.1.1. Gépjárművezetésben releváns kognitív részképességek vizsgálata	76
5.1.2. Rövidtávú téri-vizuális és verbális memória vizsgálata	77
5.2. Különböző napi dózisu oxcarbazepin hatékonyságának vizsgálata	80
5.3. Carbamazepin mellé adjuvált clobazam kezelés hatékonyságának és hatásvesztésének vizsgálata	83
5.4.1. Levetiracetam hatékonyság vizsgálata	85
5.4.2. Lacosamid hatékonyság vizsgálata	86
5.4.2.1. Lacosamid hatékonyság prediktorainak vizsgálata	87
5.4.3. Követhető gyógyszerutak feltárása és elemzése a betegek gyógyszertörténetében	88
6. Következtetések	90
6.1.1. Gépjárművezetésben releváns kognitív részképességek vizsgálata	90
6.1.2. Rövidtávú téri-vizuális és verbális memória vizsgálata	90
6.2. Különböző napi dózisu oxcarbazepin hatékonyságának vizsgálata	90
6.3. Carbamazepin mellé adjuvált clobazam kezelés hatékonyságának és hatásvesztésének vizsgálata	91
6.4.1. Levetiracetam hatékonyság vizsgálata	91
6.4.2. Lacosamid hatékonyság vizsgálata	91
6.4.2.1. Lacosamid hatékonyság prediktorainak vizsgálata	92
6.4.3. Követhető gyógyszerutak feltárása és elemzése a betegek gyógyszertörténetében.	92
7. Összefoglalás	93
8. Angol nyelvű összefoglalás	94
9. Irodalomjegyzék	95
10. Saját publikációk jegyzéke	115
11. Köszönetnyilvánítás	120

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AMPA: alfa-amino-3-hydroxi-5-metil-4-isoxazolepropion sav

ACTH: adrenocorticotrop hormon

AE: adverz event

BCTE: benignus centrotemporális gyermekkori epilepszia

BDI: Beck depresszió kérdőív

BRI: brivaracetam

CBT: kognitív viselkedésterápia

CBZ: carbamazepin

CLB: clobazam

CLN: clonazepam

CT: computed tomography

DNP: de novo pszichopatológiai tünet

EEG: elektroencefalográfia

ESL: eslicarbazepin

ESX: ethosuximid

FBM: felbamat

FLE: frontális lebeny epilepszia

FR: farmakorezisztens

GABA: gamma-amino-vajsav

GAD: glutamat decarboxylase

GBP: gabapentin

GM: generalizált tónusos-klónusos roham

IGE: idiopátiás generalizált epilepszia

IAE: idiopátiás gyermekkori/juvenilis absence epilepszia

ILAE: International League Against Epilepsy

IQ: intelligence quotient

KPR: komplex parciális roham

LEV: levetiracetam

LCM: lacosamid

LGS: Lennox-Gastaut szindróma

LTG: lamotrigin
MAO: monoaminoxidáz
MRI: magnetic resonance imaging
N: esetszám
NES: nem epilepsziás roham
NMDA: N-metil-D-aszpartát
NT: nullterápia
OXC: oxcarbazepin
PLE: parietális lebeny epilepszia
PB: fenobarbital
PER: perampanel
PGN: pregabalin
PHT: fenitoin
PNES: pszichogén nem epilepsziás roham
PRM: primidon
RET: retigabin
SNRI: szerotonin-norepinefrin-visszavétel-gátló
SSRI: szerotoninvisszavétel-gátló
STH: sulthiam
SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy
TGB: tiagabin
TLE: temporális lebeny epilepszia
TPM: topiramat
VGB: vigabatrin
VPA: valproat
WEST: West-szindróma
ZNS: zonisamid

1. BEVEZETÉS

A gyógyszeres kezelés optimalizálásának ismert lehetőségei az első antiepileptikum kudarca után. Áttekintés a saját tapasztalatok tükrében.

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 kb.25-30%-a kénytelen együtt élni a rohamokkal (Pati és Alexopoulos 2010). Az első beállítás sikertelensége sokszor már előre jelzi a későbbi terápiás nehézségeket (Regestra és Tanganelli 1999).

Ha az első antiepileptikum mellett továbbra is jelentkeznek rosszullétek, vagy mellékhatások kérdőjelezik meg az első beállítás sikerét, három út áll előttünk:

- Számos tényezőt ismerünk (pl. biológiai változások, életstílus, dozírozás, compliance), melyek megértése, korrekciója mellett az *első monoterápia megtartható*.
- Amennyiben ez nem látszik lehetségesnek, a következő lépés lehet *alternatív monoterápia* kialakítása (Karcieski és mtsai 2005).
- Sokan (főként Európában) ilyen esetben *biterápia* mellett foglalnak állást (Baldy-Moulinier és mtsai 1998).

A rendelkezésre álló (nem kontrolllos) vizsgálatok nem mutatnak szignifikáns különbséget az utóbbi két stratégia eredményessége között. Biterápia kialakítása két monoterápia sikertelensége esetén mindenképpen indokolt, de vannak esetek, ahol a biterápia már a kezelés korábbi fázisában észszerűnek látszik.

Korábbi álláspont (Kwan és Brodie 2002; Mohanraj és Brodie 2006) szerint 2 szer sikertelensége esetén („farmakorezisztencia”) a tartós rohammentesség esélye 10% alá csökken, míg újabb klinikai adatok szerint (Schiller és Najjar 2008) ez meghaladja a 15%-ot, akár 2-5 antiepileptikum után is.

A „farmakorezisztencia” tehát nem jelent kezelhetetlenséget; az ilyen betegek körében is számos lehetőség van a klinikai állapot javítására.

1.1. Lehetőségek az első monoterápia megtartása mellett (1. ábra)

Ha az első antiepileptikum választása alapvetően adekvát volt (valóban fennáll epilepszia betegség, a rohamtípus, szindróma kellően tisztázott) meg kell vizsgálnunk,

hogy más, nem epilepsziás természetű átmeneti állapotváltozások (pl. syncopék, migrén, epizódikus cerebrovasculáris történések, paroxizmális alvásesemények, pszichogén nem epilepsziás rohamok) fennállása kelthette-e az első beállítás kudarcának látszatát. Pszichológiai mechanizmusok kiváltotta paroxizmális magatartásmintázat (PNES) előfordulása epilepsziás betegek körében pl. 3.6-10.8%, epilepszia előfordulása PNES betegek körében 12-36% (Kuyk és mtsai 1997).

Újabb, pontosabb heteroanamnézis, esetenként kazettás EEG vizsgálat vagy video-EEG monitorozás sokszor megkerülhetetlen.

Tisztáznunk kell, hogy az első beállítás kudarcának oka hatástalanság, vagy mellékhatások jelentkezése. Egyes betegeknél (negatív prognosztikai faktorok) teljes rohammentesség eleve nem várható, a rohamszám csökkentése, vagy a sérüléssel járó rohamok elkerülése is sikernek számít. Ebben az esetben számításba kell venni a rohamfrekvencia természetes fluktuációjának lehetőségét is (roham clusterek). Gyakori probléma az akut, dózisfüggő (aspecifikus toxikus) mellékhatások jelentkezése, amelyek a szer lassú titrálásával elkerülhetőek, korrigálhatóak. Ehelyett nemritkán indokolatlan és elhamarkodott gyógyszeresre történik.

A krónikus, szervspecifikus (általában enyhe) mellékhatások megengedhetőségének kérdése mindig egyéni mérlegelést igényel (foglalkozás, családtervezés, biológiai, pszichológiai, környezeti adottságok szempontjai).

A kudarc lehetséges oka lehet túldozírozás, vagy túl alacsony dózis adása is. Túl nagy antiepileptikum dózis „toxikus tünetek” nélkül is rohamfrekvencia romláshoz, vagy akár új típusú rohamok megjelenéséhez vezethet (paradox intoxikáció) (Perucca és mtsai 1998). A paradox intoxikáció rendszerint reverzibilis a dózisredukciót követően.

Ahhoz, hogy egy szer terápiás potenciálját maximálisan kihasználhassuk, az antiepileptikumok farmakokinetikai jellemzőinek (biohasznosíthatóság, fehérjekötés-és eloszlás, felezési idő, dózis-koncentráció viszony, más szedett gyógyszerekkel való kölcsönhatások) ismerete nagy segítséget nyújt (Szupera 2004). Vannak eleve lassan, vagy gyorsan metabolizáló betegek, aminek megfelelően a napi adag magasabb, vagy alacsonyabb kell, hogy legyen. Ha olyan szerről van szó, amelynek a szérumszintje irányadó, elégtelen hatás vagy hatásvesztés esetén az antiepileptikum szérumszintmérések, az ún. „terápiás ablak” észszerű figyelembevétele az optimális napi dózis megtalálásához, sikerhez vezethet az eredeti antiepileptikum megtartása

mellett is. Különösen igaz ez biológiai állapotváltozások idején (terhesség, növekedés, hízás, pubertás, belszervi betegség), vagy eltérő metabolizációs körülmények között (pl. csecsemőkor, időskor).

Számos olyan élettani tényező van (pl. alvás-ébrenlét ritmus, tudat éberségi szint, emocionális egyensúly, a hormonális ciklus egyensúlya, metabolikus egyensúly) melyek megbillenése az epilepsziás görcskészség fokozódásához, rohamokhoz vezethet. Számolnunk kell a szociális tér változásainak, az életstílus (etil, drog), az együttálló betegségek esetleges rohamprovokáló szerepével is. Az epilepsziával élő beteg komplex gondozásakor mindezeket szem előtt kell tartani, és ennek fényében dönteni a beállított antiepileptikumról (Halász és Rajna 1990a). Sokszor pszicho-és szocioterápia, adjuváns farmakoterápia (pl. antidepresszívum) alkalmazása jelent megoldást az eredeti antiepileptikum megtartása mellett. Egyes esetekben biofeedback, relaxációs és dekonkondicionáló módszerek is szóbajönnek.

Vannak olyan epilepsziás működészavarok, amelyek zajló (többnyire progresszív) neurológiai megbetegedések résztüneteként jelentkeznek (pl. gyulladásozó folyamatok, egyes tumorok). Az aktív kezelést igénylő, epilepsziát fenntartó agykárosodás természetének mielőbbi tisztázása, az oki kezelés haladéktalan megindítása éppannyira kulcsfontosságú lépés, mint az antiepileptikum beállítása. Ehelyett sokszor az antiepileptikumok váltogatása történik.

Az első beállítás látszólagos kudarcát nagyon gyakran a rossz compliance okozza. A háttérben többnyire a betegség elfogadhatatlansága, a gyógyszerártalmaktól való félelem, vagy akár a tartósan rohammentes állapot is állhat. Megfelelő odafordulással, a beteget felelős, felnőtt partnerként kezelve (nemcsak a korrekt diagnózissal és az adekvát gyógyszerválasztással törődve) szignifikánsan jobb eredmények érhetőek el (Halász 1997).

1.2. Alternatív monoterápia

Amennyiben változtatásra van szükség és második monoterápia mellett döntünk, vezető szempontként szükséges annak újraértékelése, hogy valóban helyes volt-e a roham ill. szindróma tipizálása. A helytelenül választott antiepileptikumok ugyanis nemcsak, hogy hatástalanok, de ronthatnak is az epileptológiai állapotot. Például CBZ, fenitoin

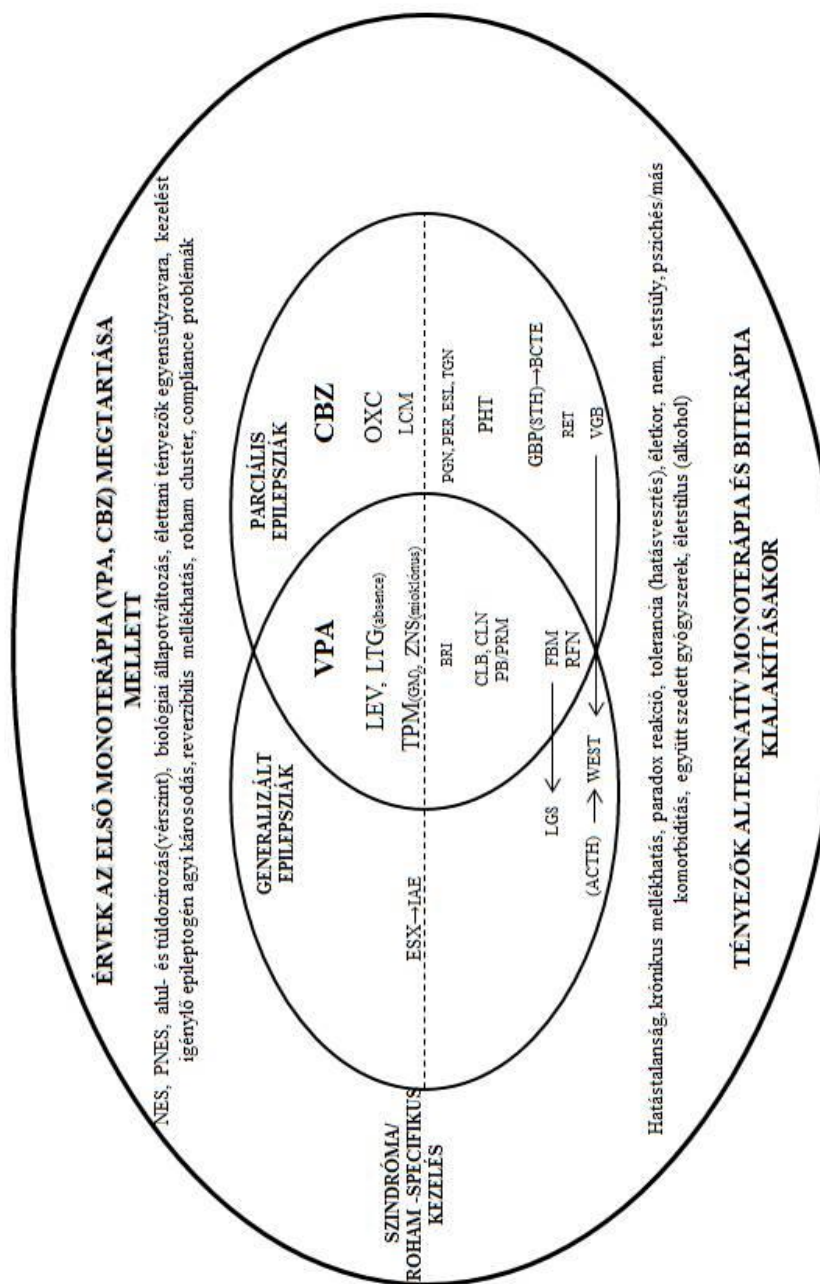
(PHT), gabapentin (GBP), vigabatrin (VGB) adása az absence-ok és a mioklonusos rohamok frekvenciáját növelheti, ezért pl. juvenilis mioklonusos epilepsziában ezek adása rossz választás. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban az absence-ok és egyes komplex parciális rohamok differenciáldiagnosztikája okozhat nehézséget. Diagnosztikai bizonytalanság esetén széles hatásspektrumú antiepileptikum választása - pl. valproát (VPA), levetiracetam (LEV) - indokolt.

Precíz diagnózis, adekvát antiepileptikum választás esetén is (többnyire szelektív hatásmechanizmusú szerek esetén) előfordulhat már a kezelés elején a rohamfrekvencia váratlan növekedése, vagy új típusú rohamok megjelenése - nem toxikus vérszintek mellett, más észszerű magyarázat nélkül (paradox reakció) (Kelemen 2015). A receptorérzékenység változásával kialakulhat az antiepileptikum hatásvesztése (tolerancia), vagy ritkán a rohamfrekvencia-romlást más agyi funkciók romlása, tudatzavar kíséri (antiepileptikum indukálta reverzibilis encephalopathia, pl. „valproát kóma”) (Sazgar és Bourgeois 2005).

Fenti esetekben, ill. a gyógyszer hatástalansága esetén a változtatás elkerülhetetlen.

Miután napjainkban már 25-nél több antiepileptikum áll rendelkezésünkre, a választás, a stratégia lehetőségei jelentősen kibővültek. Eleve új, korszerűbb, antiepileptikumok választására törekszünk, tekintettel ezek kedvezőbb kémiai tulajdonságaira, sokszor szélesebb és új hatásmechanizmusaira (a hatásmechanizmusok kombinációja időnként monoterápia mellett is megvalósul), általában kevesebb krónikus mellékhatására. Alternatív monoterápia kialakításakor teoretikusan eltérő hatásmechanizmusú szer cseréje merül fel.

A hasznosítható evidence-based adatok (French 2007, Schmidt 2015), nagy kontrolllos, randomizált vizsgálatok, metaanalízisek (Bonnet és mtsai 2012, Trinka és mtsai 2013, Costa és mtsai 2011) tükrében, a klinikai tapasztalatok gazdagodásával párhuzamosan érdekesek azok a tendenciák, átrendeződési folyamatok, amelyek során a régi és az új antiepileptikumok az optimális helyüket keresik a gyógyszeres kezelés mindennapi klinikai gyakorlatában (Karceski és mtsai 2005, Perucca és Tomson 2011, Ben-Menachem 2014, Schmidt 2016) (*1. ábra*).



VPA vagy CBZ monoterápia alternatívájaként elsősorban a szaggatott vonalfeletti szereket, VPA vagy CBZ mellett adjuváns szerként ezek közül elsősorban (a körök átfedő részében ábrázolt) széles hatásspektrumú szereket javasolják.
Más szóbajövő kombinációk, magyarázatok a szövegben.

Rövidítések: IAE- idiopáthás gyermekkori/juvenilis absence epilepszia, BCTE- benignus centrotemporális gyermekkori epilepszia, VPA- valproát, CBZ- carbamazepin, LEV- levetiracetam, LTG- lamotigin, OXC- oxcarbamazepin, ESX- ethosuximid, ZNS- zonisamid, PHT- fenitoin, GBP- gabapentin, STH- sulfthiam, CLB- clobazam, CLN- clonazepam, PB- fenobarbital, PRM- primidon, FBM- félbamate, VGB- vigabatrin, LCM- lacosamid, PGN- pregabalin, PER- perampanel, ESL- eslicarbazepin, IGN- tiagabin, BRI- brivaracetam, RFN- rifnamid, RET- retigabin

NES- nem epilepsziás roham, PNES- pszichogén nem epilepsziás roham

1. ábra
Szindróma/roham-specifikus kezelés, tendenciák

Parciális epilepsziákban (megítélésem szerint) az elsőként választandó CBZ után (bár a CBZ monopolhelyzete megingott) második monoterápiaként oxcarbazepin (OXC), lamotrigin (LTG), LEV, TPM valamint zonisamid (ZNS) adása mellett szól a legtöbb adat és tapasztalat. Megfigyelhető a PHT hátrébb szorulása, a VGB leszakadása (irreverzibilis retinopathia). Az új szerek közül a lacosamid (LCM), pregabalin (PGN), perampanel (PER), eslicarbazepin (ESL), tiagabin (TGB), brivaracetam (BRI) helye még kiforratlan, a retigabin (RET) pedig (elsősorban súlyos szemészeti mellékhatásai miatt) jelentőségét veszítette (*1. ábra*). Korábbi európai ajánlások alapján (Perucca 2004) CBZ után a VPA jó választás lehet parciális epilepsziákban.

A széles hatásspektrumú szerek generalizált epilepsziákban szintén használhatóak, míg egyes csecsemőkori, gyermekkori epilepszia szindrómák esetén a másutt mellékszerepet alakító szerek főszerepbe kerülhetnek, vagy jóval előrébb pozicionálnak (Wheles és mtsai 2005, Wheles és mtsai 2007) (*1. ábra*).

Lehetőségünk van arra, hogy a második monoterápia kialakításakor az egyes betegek, betegcsoportok számára tovább optimalizáljuk a kezelést. Az első beállítás kudarcát sokszor az magyarázza, hogy ezek a szempontok nem érvényesülnek kellőképpen (Nadkarni és mtsai 2005).

Nőbetegek kezelésekor figyelembe tudjuk venni, hogy LEV, GBP, ZNS, VPA, VGB, clobazam (CLB), clonazepam (CLN) és az orális antikoncipienszek között nincs interakció - a LTG plazmaszintjét csökkenthetik -, hogy VPA, PHT, fenobarbital (PB) adása a teratogenitás szempontjából nagyobb kockázatot jelent, hogy VPA, GBP, VGB mellett hízás - TPM mellett fogyás - jelentkezhet.

Gyermekeknél, ahol eleve más a farmakokinetika (a szerek magasabb dózisa, gyakoribb adása szükséges) kihasználhatjuk a LTG, OXC kedvező kognitív hatásait, kerüljük a PHT-t (kozmetikai, fogászati, farmakológiai problémák) valamint a PB-t és a primidont (PRM) (kognitív mínusz tünetek, magatartászavar lehetősége).

Időseknél (ahol alacsonyabb dózisok adása javasolt) CBZ, PHT, VPA az alacsonyabb albumin szint, csökkent májlebontás miatt könnyebben okoz toxikus tüneteket, csökkent kreatinin clearance esetén GBP, LEV adása szintén hasonló következményekkel járhat. Mivel időseknél számíthatunk más együtt szedett gyógyszerekre is, az interakciók lehetősége miatt eleve újabb antiepileptikumok javasolhatóak. Diabetes esetén VPA, GBP adása megfontolást igényel (hízás lehetősége), CBZ, OXC mellett hyponatrémia,

VPA mellett tremor, májenziminduktorok (PB, PHT, CBZ, OXC, TPM) adásakor az osteoporosis jelent veszélyt, igényel fokozottabb odafigyelést.

Alkoholbetegség esetén májenziminduktorok adása eleve megkérdőjelezhető. Parciális epilepsziákban elsősorban LEV, GBP helyettesítheti a CBZ adását.

Pszichiátriai betegség társulása esetén VGB, TPM, PB, felbamat (FBM) adása provokálhat pszichotikus tüneteket vagy ronthat azokon, PB, VGB affektív zavarokat okozhat. Ugyanakkor pl. CBZ, LTG, VPA, CLB, CLN adása affektív zavarokban pozitív lehet (Rajna 2007). Elsősorban PB, primidon (PRM), CLN, valamint CLB, PHT, TPM mellett kognitív zavarok jelenhetnek meg (Meador 2002).

1.3. Biterápia

Ha a beteg az első vagy második monoterápia után sem válik rohammentessé, kombinációs kezelés (biterápia) kialakítása célszerű, ahol különböző, egymást kiegészítő (többé-kevésbé ismert) hatásmechanizmus kombinációja valósulhat meg. Figyelemreméltó, hogy aktuális „dogmától” függetlenül a betegek 20-51%-a politerápiát kap, míg kórházi betegek esetén ez 65%-nál is magasabb (Deckers 2002).

Két szer együttes adásának elsősorban akkor van értelme, ha a farmakológiai hatékonyság nagyobb, mintha az egyes szereket külön adnánk (szinergizmus), miközben a neurotoxikus hatások nem adódnak össze, sőt lehetőleg csökkennek (antagonizmus). A kombinációs kezelés előtt új perspektívákat nyitnak az új szerek sokszor szélesebb és új hatásmechanizmusai. Kombinációs kezelésben való alkalmazásukra bátorít az is, hogy a régi szerekkel összevetve ezek általában kedvezőbb kémiai tulajdonságúak, kedvezőbb mellékhatás profilokat mutatnak, kevesebb komplex farmakokinetikai interakcióval számolhatunk - megteremtve a lehetőségét jobban tolerálható gyógyszer-kombinációknak. Például GBP, LEV, VGB esetén ilyen interakciók nincsenek, a LTG, ZNS metabolizmusa ugyan indukálható, vagy gátolható, de a hozzájuk adott antiepileptikumok farmakokinetikáját érintetlenül hagyják.

Húsz antiepileptikum esetén elméletileg 190 biterápia képzelhető el. A lehetőségek nyomoztatóan nagy száma is arra készített bennünket, hogy „racionális biterápia” (politerápia) kialakítására törekedjünk, amit támogat növekvő tudásunk az antiepileptikumok hatáshelyeiről, a rohamok patofiziológiájáról. Minden lehetséges

kombináció szisztematikus és tudományosan validált elemzése a klinikumban félelmetesen nagy feladat, „evidence based” adatok lényegében nincsenek, a jelenlegi gyakorlati ajánlások (mit, mikor és hogyan kombináljunk) jelentős részben empirikusak. A klinikai gyógyszerkipróbálások adataiból levonható következtetések pedig nagyon félrevezetőek lehetnek, mivel - túl az ismert korlátokon - nem erre tervezték ezeket (Stefan és mtsai 2006).

A rendelkezésre álló adatok alapján megfogalmazható általános elvek és ajánlások a következők lehetnek (Deckers és mtsai 2000, Brodie 2005, Perucca és Tomson 2011, Ben-Menachem 2014, Schmidt 2015) (*I. ábra*):

- A rohamtípus, epilepszia szindróma, kor, nem, testsúly, pszichés és más komorbiditások, együtt szedett gyógyszerek, életstílus a kombinációk kialakításakor is meghatározó jelentőségűek (személyre szabott terápiás terv szükséges).
- Észszerű potenciálisan komplementer hatásmechanizmusú szer adjuválása. Két Na-csatorna blokkoló (pl. CBZ+LTG, CBZ+OXC) kombinációja az additív toxicitás lehetősége miatt sokszor nem előnyös. Két GABA-erg szer vagy AMPA antagonist+ NMDA antagonist együttadása javíthatja a hatékonyságot, de romolhat a tolerabilitás.
- Különösen, ha többféle roham van jelen, a kombináció kialakításakor részesítsük előnyben a széles hatásspektrumú szereket (LEV, VPA, LTG, TPM, ZNS).
- Enzimindukáló szer (CBZ, PHT) mellé lehetőleg olyan szert tegyünk, ahol a klinikailag releváns farmakokinetikai interakciók kockázata kicsi (LEV).
- Kombinációk kialakításakor ajánlatos az eredeti szer dózisának redukcója, kisebb dózisok alkalmazása, ezáltal csökkentve a „gyógyszerterhelés”-t, a mellékhatások megjelenésének valószínűségét.

VPA+LTG, LTG+TPM (parciális és generalizált rohamok) szinergizmusát a klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alátámasztani látszanak (Brodie és Yuen 1997).

Kis elemszámú vizsgálatok, retrospektív elemzések, számos tapasztalat alapján ismertek régi, „bevált” kombinációk: pl. PHT+PB, CBZ+VPA, PHT+VPA (GM és parciális rohamok), CBZ+GBP, CBZ+CLB (parciális rohamok).

A nemzetközi tendenciák, szakértői vélemények (Karceski és mtsai 2005, Schmidt 2015) az új szereket a kombinációk kialakításakor is mind előrébb pozicionálják. Ezek

alapján parciális epilepsziákban az elsőként választandó CBZ mellé elsősorban LEV kombinációja ajánlott, de LTG, TPM, ZNS is az első vonalban van.

Bár az újonnan diagnosztizált betegek nagyobbik része monoterápiával jól kezelhető, van a betegeknek egy alcsoportja, akiknél eleve rosszabb prognózisra számíthatunk, és a biterápia már a kezelés kezdeti szakaszában indokolt lehet (Izd. később a farmakorezisztencia klinikai prediktorait).

Ha az első kombinációs kezelés nem hatékony, más biterápia is megkísérelhető (potenciálisan komplementer hatásmechanizmusok mellett), de itt a terápia siker esélye tovább csökken (Kwan és Brodie 2002).

Ha egy biterápia különösen jól tolerálható és jelentősen csökkenti a rohamfrekvenciát és/vagy a rohamok súlyosságát, de nincs teljes rohammentesség, megkísérelhető egy harmadik szer kis dózisban való adjuvációja, amelynek a farmakológiai jellemzői eltérőek. Ha sikerül a biterápiával rohammenteséget elérni additív toxicitás nélkül, célszerű megtartani mindkét antiepileptikumot (az eredeti szer dózisának redukciójával).

Szem előtt kell tartanunk, hogy a jelentősen kibővült választék ellenére is a farmakoterápia lehetőségei limitáltak (Kwan és Brodie 2001).

Ami a jövőt illeti, a kombinációs kezelésekre fokozottan igaz, hogy jobb, célzottabb, hipotézisvezérelt, randomizált, kontrolllos vizsgálatok szükségesek, amelyek mellé a long-term klinikai tapasztalatokat folyamatosan be kell építeni. Különösen igaz ez az új szerek esetén. A jövő útja olyan, valóban „racionális” kombinációk tesztelése, amikor pl. agyi transzporter inhibítort, vagy modulátort kombinálunk antiepileptikummal (Löscher és Schmidt 2006a).

1.4. A farmakorezisztencia problémaköre

1.4.1. Definíció, mintázatok, prediktorok, következmények, támadáspontok

Két, megfelelően választott, jól tolerált első vonalbeli antiepileptikum, vagy egy monoterápia és egy biterápia sikertelensége esetén a gyógyszerrel elérhető rohammentesség esélye meredeken csökken (Kwan és Brodie 2002). A nemzetközi konszenzus alapján ilyenkor kimondható a „farmakorezisztencia” (Kwan és mtsai

2010), noha (az újabb klinikai adatok szerint) a gyógyszerrel elérhető rohammentesség esélye meghaladhatja a 15%-ot (Schiller és Najjar 2008). Parciális formakörben ebben az esetben kötelező megvizsgálni a sebészeti kezelés lehetőségét, amely alkalmas betegek esetén a gyógyszeres kezelésnél lényegesen sikeresebb (Pati és Alexopoulos 2010).

A farmakorezisztencia definíciója számos problémát vet fel, nem tekinthető lezárt kérdésnek. Például rezisztensnek nevezhetjük-e azt az epilepsziát, ahol a gyógyszeres kezelés eredményeképpen a beteg összes tünete havi 1-2, néhány másodperces deja vu élmény? Tekintettel a farmakorezisztencia lehetséges változékonyságára a rohammentesség tartósságát is pontosan kell definiálni, ami a rohamfrekvenciától függően lehet 12 hónap, de lehet a gyógyszer beállítása előtti leghosszabb rohammentes időszak háromszorosa is, függően attól, melyik a hosszabb.

Az epidemiológiai vizsgálatok három farmakorezisztencia mintázat elkülönítése mellett szólnak (Pati és Alexopoulos 2010). A farmakorezisztencia fennállhat már az első roham megjelenésekor, más betegeknél a rohamok kezdetben kontrollálhatók, majd idővel refrakterré válnak. A harmadik esetben a kezdeti rezisztens időszakot egy átmeneti responder szakasz váltja fel, de a végleges rohammentesség valószínűtlen (Callaghan és mtsai 2011).

Jelenleg a farmakorezisztencia biológiai markerei nem állnak rendelkezésre, de ismertek klinikai prediktorok, mint a kezelést megelőző magas rohamsűrűség, a hosszantartó rossz rohamkontroll, a rosszulétek korai életkori kezdete, többféle rohamtípus előfordulása. Klinikai prediktor a régi szimptomás etiológia (pl. infekció, fejtrauma a betegség történetben), bizonyos strukturális abnormalitások (pl. hippocampalis sclerosis, agykérgi fejlődési rendellenességek), bizonyos EEG abnormalitások (pl. perzisztens fokális lassulás vagy a fokális epileptiform abnormalitások nagy gyakorisága), továbbá a mentális retardáció, pszichiátriai komorbiditások, a fizikális neurológiai status rendellenessége, status epilepticus a betegség történetben (Alexopoulos 2013).

A farmakorezisztens (FR), az adott kezelésre nem reagáló, vagy csak részben reagáló, éveken át rohamozó beteg krónikus és sokszor irreverzibilis neuropszichológiai, pszichiátriai és pszichoszociális károsodásokat szenvedhet el. Az ilyen beteg ki van téve az antiepileptikumok krónikus mellékhatásai, vagy toxicitása veszélyeinek (testsúlygyarapodás, szexuális diszfunkció, kognitív deficittünetek), ki van téve a

fokozott szuicid és SUDEP (hirtelen halál) rizikónak (Lhatoo és Sander 2005, Szücs és mtsai 2006, Tomson és mtsai 2008). Valószínűleg vannak olyan progresszív epilepsziák, ahol a rohamok maguk okozzák a progressziót, míg az epilepsziák többségénél inkább a háttérfolyamat progressziója sejthető. Mindez a korai és eredményes kezelés fontosságát húzza alá.

A „farmakorezisztencia” ugyanakkor nem jelent kezelhetetlenséget, az ilyen betegek körében is számos támadáspont van a klinikai állapot javítására. Az első lépésben ilyenkor diagnosztikai tévedések, korrigálható terápiai hibák után kutatunk (pszeudorezisztencia), az egyedi esetekben pedig találhatunk addig alulhasznált lehetőségeket, tartalékokat. Ilyenek a compliance erősítése, az epilepsziás állapotot befolyásoló tényezők optimalizálása, az átlagosnál gyakoribb pszichés problémák szakszerű kezelése. A minőségi beteggondozás utat nyit az epilepsziás rohamok számának csökkenéséhez is

Saját gondozói munkám legfontosabb törekvései ebben a betegcsoportban az antiepileptikumok kognitív mellékhatásainak minimalizálása, a komorbid depresszió kezelése, valamint az antiepileptikumok nyújtotta lehetőségek legteljesebb kiaknázása.

1.4.2. Az antiepileptikumok kognitív hatásai. Többszemponútú megközelítés.

Kognitív mellékhatások elsősorban régebbi, „első és második generációs” (jó közelítésben az 1990 előtt megjelent) antiepileptikumok szedése mellett várható, az új szerek közül egyedül TPM mellett találtak többen kognitív mínusztüneteket (Meador 2002, Brunbech és Sabers 2002). Nehezen kezelhető, vagy FR parciális epilepsziákban ugyanakkor sokszor kell visszanyúlnunk a régi szerekhez, és ez sokszor eredményes is. A régi antiepileptikumok kognitív mellékhatásainak kérdése tehát különös jelentőséget kap ebben a betegcsoportban.

Az első és második generációs antiepileptikumok kognitív hatásainak elemzésére célzott vizsgálatok eredményei és következtetései nagyon ellentmondásosak. Ennek hátterében kifejezettek a metodikai problémák. A vizsgálatokból megállapítható, hogy az első és második generációs antiepileptikumok ronthatják, de javíthatják is a kognitív teljesítményeket. Az antiepileptikumot nem kapó, vagy rosszul beállított betegeknél a rosszabb rohamkontroll mellett a kognitív teljesítmények is gyengébbek lehetnek

(Smith és mtsai 1986, Lesser és mtsai 1986). A politerápia redukciójakor általában javul a memória, koncentráció és a motoros sebesség (Shorvon és Reynolds 1979). Az egyes szerek eltérő mértékben, eltérő mintázatok mentén hatnak a kognitív működésekre (Vermeulen és Aldenkamp 1995).

Az első és második generációs antiepileptikumokkal kapcsolatban sokan érvelnek a következők mellett:

- Az első helyen a PB ronthatja a kognitív teljesítményeket (Meador és mtsai 1995).
- Ebből a szempontból a CBZ tűnik a legkedvezőbbnek, amelyet lehetséges pozitív affektív hatása még erősíthet is. A VPA kedvezőtlen hatásai hasonlóan enyhék (Prevey és mtsai 1996).
- A CLN hatásai kedvezőtlenebbek, mint a CLB-é (Cull és Trimble 1985, Bawden és mtsai 1999, Steru és mtsai 1986).
- A PHT ronthatja a pszichomotoros teljesítményeket (Aldenkamp és mtsai 1994, Dodrill 1975), a többi szer hatása a figyelem, memória, mentális sebesség és feldolgozás területein jellegzetes inkább (Vermeulen és Aldenkamp 1995).

Tekintettel kell lenni a vérszint-ingadozásokra; a kedvezőtlen hatásokat okozhatják csúcsszintek, vagy toxikus szintek. Egy új szer beállításakor lehetnek átmeneti kognitív zavarok, amelyek pár nap alatt megszűnnek.

Az első és második generációs antiepileptikumokkal végzett vizsgálatokból leszűrhető, hogy az adekváтан megválasztott, jól beállított antiepileptikum(ok) a betegek egy részénél okozhat(nak) definitív romlást, de ennek mértéke rendszerint enyhe (Meador és mtsai 1990, Vermeulen és Aldenkamp 1995).

Metodikai nézőpontból jól látszanak a számítógépes technikák alkalmazásának jelentős előnyei antiepileptikumok kognitív hatásainak vizsgálatokor; például a teszt-reteszt megbízhatóság, az ingeranyag standard megjelenítése, a válaszidők precíz regisztrálása, miáltal még akár a vérszint ingadozások okozta finom kognitív változások is detektálhatóvá válnak (Aldenkamp és mtsai 1987).

Miután epilepsziások kognitív deficittüneteinek súlyosságát és típusát a betegség, a kezelés, a társuló pszichopatológiai tünetek számos (egymástól nem független) résztényezője határozza meg (Dodrill és Matthews 1992), a probléma többszemponútú megközelítése szükséges.

Az antiepileptikumokon túl epilepsziások kognitív teljesítményeinek alakulásában a korábbi vizsgálatok alapján az alábbi résztényezők tűnnek jelentősnek (Barcs és mtsai 1992):

- Az epilepszia organikus alapja és típusa
- Az epilepszia életkori kezdete, a betegség tartama
- Rohamforma és rohamfrekvencia, status epilepticus
- Az interiktális EEG abnormalitások
- Pszichoszociális tényezők, pszichopatológiai tünetek; elsősorban a depresszió

Természetesen sok egyéb tényező szerepe is szóba jön, pl. genetikus tényezők, ismétlődő koponyatraumák. Ezek nem önállóan, hanem változatos kombinációkban hatnak, az összetett hatás nem azonos a résztényezők hatásainak összegével (Halász és Rajna 1990b) és a résztényezők maguk is folyamatos változásban, átalakulásban vannak. Súlyuk megítélésükor individuális különbségekkel is számolni kell.

A szimptomás (parciális) epilepsziákban ugyanaz az agyi patológia, amely epilepsziát okoz, kognitív mínusz tünetet is okozhat. TLE-ban (ez a lokalizációhoz kapcsolódó szimptomás epilepszia a felnőttkori epilepsziák 60-70%-át teszi ki) gyakoriak a memóriadeficitok. Ez nem váratlan, minthogy a komplex parciális rohamok leggyakrabban a mediális temporális régiókból indulnak, melyek alapvetően involváltak a memóriefunkciókban (Milner 1954). A memóriazavarokat, amelyek gyakorta a betegek mindennapi életében is súlyos problémákat okoznak, elsősorban súlyosabb, nehezebben kezelhető, vagy műtéti kezelés előtt álló TLE-ban körében tárhatunk fel klinikai és neuropszichológiai vizsgálatokkal (Glowinski 1973). A memóriatesztekben nyújtott teljesítmények és a „mindennapi memóriaproblémák” között ugyanakkor számos disszociáció fordulhat elő. A memóriazavarok vagy magából az epilepsziát okozó lézióból, vagy az epilepsziás működészavarból származtathatóak. Az utóbbi mellett szólnak - közvetett módon - a műtéti tapasztalatok. A temporális epileptogén terület eltávolítása után memóriajavulás is megjelenhet (Hermann és Wyler 1988). A tanulmányok egy része az epilepsziás fókusztól függő anyag-specifikus memóriazavarokról, vagy tanulási nehézségekről számol be (Martin és mtsai 1988, Masui és mtsai 1980), míg mások detektálnak ugyan memóriazavart, de ennek típusa nem korrelál a fókusztól való távolságával. Több vizsgálat nem tudott memóriazavart igazolni (Rodin és mtsai 1976). Nagyobb részletességgel a temporális epilepsziások verbális

memóriazavarai kerültek átvilágításra (Hermann és mtsai 1987, Martin és mtsai 1988, Masui és mtsai 1980). Ezek a tanulmányok mellett szólnak, hogy domináns oldali fókuszú betegeknek nehézségeik vannak a verbális anyag tanulásában, megtartásában, (különösen a szemantikus) felidezésében.

Megjegyzendő, hogy egyáltalán nem szükségszerű, hogy a neuropszichológiai abnormalitás, amit egy epilepsziás góc jelenléte okoz, csak a góc helyére és oldalára korlátozódjék (Nilsson és mtsai 1988), valamint az, hogy a memóriaműködéseket nem lehet mereven lokalizálni.

A memóriára fokozottan igaz, hogy az általánosságban vett kognitív folyamatok és a környező szociális, érzelmi szféra keretében lehet csak vizsgálni és elemezni. Például a figyelmi folyamatok zavaraiiban már az információfeldolgozás kezdeti szakasza nehezített. Ez disztraktor feladatok beiktatásakor epilepsziásoknál különösen hangsúlyt kap (Glowinski 1973).

A vizsgálok többsége szerint minél korábbi életkorban kezdődik az epilepszia, annál nagyobb az esély kognitív deficitekre. Szem előtt kell tartani, hogy az életkori kezdet fontosságát hangsúlyozó vizsgálatok az epilepszia-centrumokban gondozott súlyosabb (szelektált) betegcsoporton történtek. Ha korai a betegségkezdés, hosszabb ideje áll fenn a betegség, valószínűleg több rosszullet zajlott le, régebben kap antiepileptikumokat a beteg (Klove és Matthews 1974, Meador 2002).

A rohamformát mint résztényezőt nehéz kiemelni, azonban több vizsgálat is arra utal, hogy az intellektuális működések hanyatlásához leginkább a GM rohamok kapcsolhatóak (Reitan 1977, Erwin és Thompson 1978).

A rohamfrekvencia szerepével kapcsolatban vizsgálatunk időszakában sok volt a nyitott kérdés. Több tanulmány szolt amellelt, hogy a rohamok számának növekedése, vagy eleve magasabb száma és a kognitív deficitek gyakran együtt járnak, a jó rohamkontroll (akár egyazon betegnél is) magasabb IQ-val korrelálhat (Blakemore és mtsai 1966, Bourgeois és mtsai 1983).

Általában elmondható, hogy az interiktális EEG alterációk súlyossága jó indexe a neuropszichológiai teljesítményekben tükrözödő agyi funkciózavar súlyosságának. Ugyanakkor az alacsonyabb kognitív teljesítmények elsősorban az interiktális lassúhullám EEG abnormalitások súlyosságához köthetőek, és csak másodsorban a szubklinikai epileptiform kisülések topográfiai kiterjedtségéhez és a kisülések

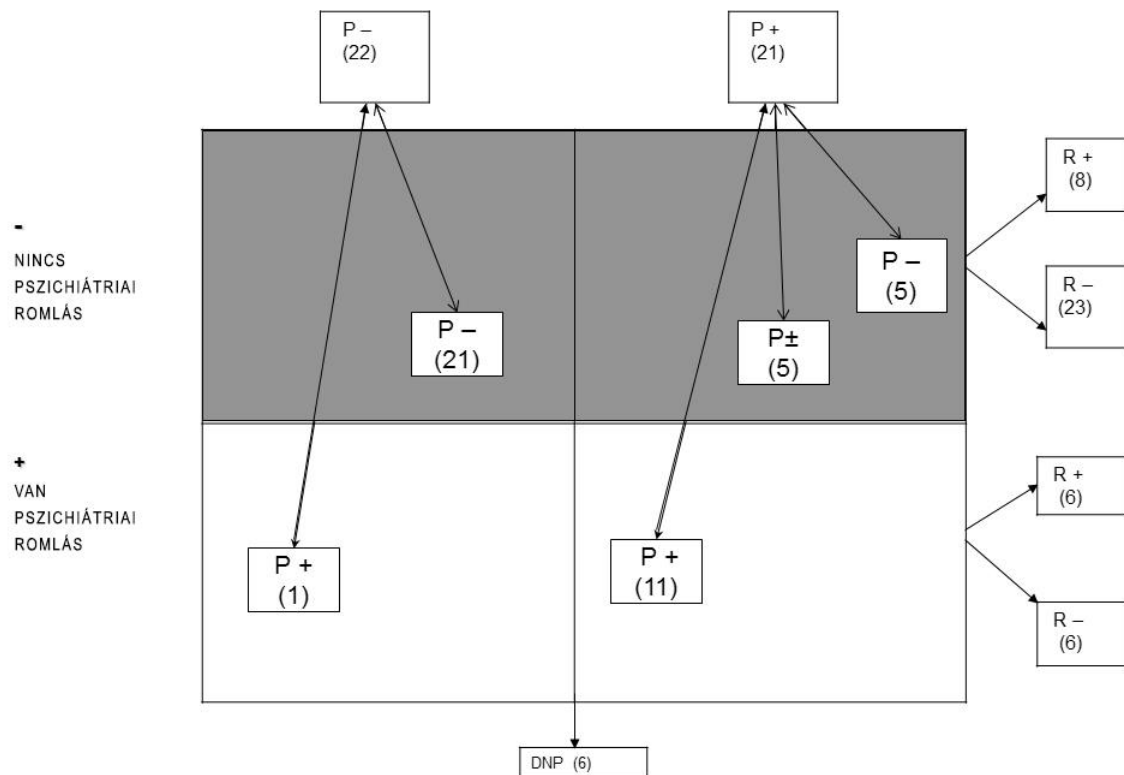
gyakoriságához (Dodrill és Wilkus 1978). Az epileptiform kisülések nagyobb gyakorisága döntően memóriafeladatokban von maga után alacsonyabb teljesítményt. A szubklinikai hippocampális kisülések közvetlenül nehezítik az emléknymok kódolásának és konszolidálásának folyamatát (Glowinski 1973).

Nem kétséges, hogy az érzelmi zavarok (elsősorban a depresszió) alterálják a kognitív teljesítményeket (Lishman 1972), az érzelmi zavarok hátterében pedig gyakran húzódnak meg pszichoszociális tényezők. Az IQ kapcsolatot mutat az elért képzettségi szinttel, az epilepsziások viszont általában képzetlenebbek. Ez a képzettségbeli hátrány azonban kevésbé magyarázható kognitív zavarokkal, mint inkább pszichoszociális tényezőkkel; például a szülők alacsonyabb elvárásai (Long és Moore 1979), a sokszor indokolatlan korlátozások, az előítéletek és a negatív önértékelés visszahúzó hatása.

1.4.3. A komorbid depresszió releváns kérdései

Egy közelmúltban végzett metaanalízis alapján válogatás nélküli epilepsziás populációban a kezelést igénylő depresszió aránya 23.1% (Fiest és mtsai 2013). Az összes epilepsziák közül TLE-ban a legmagasabb a depresszió előfordulása, különösen nehezen kezelhető és FR betegek esetén (Perini és mtsai 1996, Edeh és Toone 1987); depressziós epizódok 24-74%-ban, a gyakran ehhez társuló szorongászavarok 10-25%-ban fordulnak elő. Az affektív zavarok és az epilepszia (elsősorban a TLE) szoros együttállását a közös strukturális és neurobiológiai bázis (Kanner és mtsai 2012, Valente és Filho 2013, Kemmotsu és mtsai 2014), valamint pszichoszociális tényezők (Hellmann-Regen és mtsai 2013) magyarázzák. Az epilepsziához társuló depresszió gyakran aluldiagnosztizált és alulkezelt, amit főként a tüneti különállások, az atípusos vonások (Mendez és mtsai 1986, Blumer és mtsai 2004) magyarázhatnak. Vizsgálni kell az affektív zavarok rohamokhoz való időbeli viszonyát is. A depresszió növeli a szuicid kockázatot, a farmakorezisztencia kockázatát (Hitris és mtsai 2007), negatív hatással van a gyógyszeres (Petrovski és mtsai 2010) és a műtéti (de Araújo és mtsai 2012) kezelés sikerére.

A preoperatív pszichopatológiai tünetek jelentőségére hívja fel a figyelmet egy régebbi vizsgálatunk (Barcs G és mtsai 1999). Műtėti kezelésen átesett, 43 betegünk közül a műtėti kezelést megelőzően 21 fő szorult gyógyszeres kezelésre pszichiátriai (legnagyobb részben depressziós) tünetek miatt. Közülük 11 beteg pszichiátriai állapota romlott a műtét után, míg a többi beteg (n=22) közül csak egy betegnél láttunk hasonló romlást. A pszichiátriai állapotromlást mutató betegek (n=12) közül 6 fő volt rohammentes, míg a pszichiátriai állapotromlást nem mutató betegek (n=31) közül 23 volt rohammentes a műtét után. A sikeres pszichiátriai és műtėti kimenetel nagyobb volt az epilepszia műtét előtt pszichiátriai gyógyszeres kezelést nem igénylő betegek körében (2. ábra).



2. ábra

Epilepsziáműtét utáni kimenetel és a pszichopatológiai tünetek

P+: gyógyszeres kezelést igénylő pszichopatológiai tünet (depresszió, vagy szorongás), P-: nincs gyógyszeres kezelést igénylő pszichopatológiai tünet,

R: roham, DNP: de novo pszichopatológiai tünet

Egyes vizsgálatok szerint a komorbid depresszió és szorongás tünetei nagyobb mértékben határozzák meg az életminőséget, mint a rohamok frekvenciája, súlyossága, vagy kronicitása (Johnson és mtsai 2004, Park és mtsai 2010). Antiepileptikumok adásakor komorbid depresszió és szorongás esetén a betegek gyakrabban számolnak be kognitív (Liik és mtsai 2009, Marino és mtsai 2009), vagy más mellékhatásról (Kanner és mtsai 2012).

A szuicidium kérdésköre speciális figyelmet érdemel, mert a szuicid kísérletek gyakorisága háromszorosa, a halálos szuicidium kockázata ötszöröse (TLE-ben huszonötszöröse) az átlag népességnek (Christensen és mtsai 2007, Barraclough 1987). Epilepsziás betegeknél ismételt szuicid kísérlet 74%-ban, az átlag népességben 39%-ban fordul elő. A szuicidium vonatkozásában epilepsziás betegek körében a depresszió és más pszichiátriai zavarok jelentik a legnagyobb kockázatot (Lim és mtsai 2010).

Saját 21, szuicid kísérletet elkövető betegünk adatait átvizsgálva (Bares G és mtsai 2002) kiemeljük, hogy 5 esetben a szuicid kísérlet halálos kimenetelű volt. Tizennégy betegnél fordult elő korábbi szuicid kísérlet is. Tizenhat főnél megelőzőleg farmakoterápiát és/vagy hospitalizációt igénylő súlyos affektív zavar állt fenn. TLE miatt a 21 betegből 16-ot gondoztunk. A lateralizálható EEG tünetekkel rendelkező betegek (n=18) közül 10 főnél korábban bal, egy esetben jobboldali interiktális epilepsziás EEG aktivitást találtunk (p=0.012), MR lézió (n=13) 8 esetben bal, 1 esetben jobboldali, 4 esetben kétoldali volt.

A korai diagnózis mellett legalább olyan fontos a korai kezelés. A gyógyszeres kezelés optimalizálásának két lehetősége is van. Mivel több antiepileptikum hat az affektív teljesítményre (Rajna 2007) kihasználhatjuk ezek ismert hangulatstabilizáló és anxiolyticus hatását, vagy antidepresszívumot állíthatunk be.

Az antiepileptikumok pozitív és negatív pszichotróp hatásairól több jelentős összefoglaló közlemény jelent meg (Rajna 2007, Perucca és Mula 2013).

A CBZ, VPA, LTG, OXC, sőt a PHT is rendelkezhet hangulatstabilizáló hatással, amit hangulati labilitás, vagy bipoláris betegség társulása esetén kihasználhatunk. Depresszióval társuló epilepszia esetén a LTG adását előnyben részesítjük. Komorbid szorongás esetén a benzodiazepinek (CLN, CLB), a GBP és a PGB adása pozitív lehet,

míg a PB, VGB, ZNS, TPM, TGB és a PGB is okozhat hangulatingadozást, ezért ezek adása depresszió együttállása esetén külön mérlegelést kíván. A LTG, TGB (és a FBM) szorongást, irritabilitást és agresszivitást provokálhat, amit társuló szorongásos zavarok esetén figyelembe kell venni. LEV adása mellett egyes esetekben irritabilitás, agresszivitás, depresszió, szorongás, néha szuicid gondolatok jelennek meg.

A depresszió lehet toxikus reakció, politerápia következménye is. Rossz rohamkontroll mellett a depressziós tünetek előfordulása nagyobb, mint jó rohamkontroll esetén (O' Donoghue és mtsai 1999). A pozitív pszichotróp hatású antiepileptikumok elvonása provokálhat depressziós tüneteket.

Az ILAE (Nemzetközi Epilepszia Elleni Liga) idevonatkozó ajánlásaival összhangban (Kerr és mtsai 2011) már enyhe tünetek esetén, késedelem nélkül el kell kezdeni a kezelést. Ami az antidepresszívumokat illeti, az SSRI (szelektív szerotonin-visszavétel-gátló) szerek ajánlhatóak első vonalbeli szerként, mivel kis valószínűséggel provokálnak epilepsziás rohamokat és kedvező a mellékhatás profiljuk. A mellékhatások elkerülése végett alacsony dózissal kell indítani a kezelést, és a feltitrlást kis lépésekben kell folytatni. Az első depressziós epizódot követően még 6 hónapig, visszaesés után még legalább 2 évig ajánlott az antidepresszívum adása. Figyelembe kell venni, hogy az SSRI szerek adása egyes antiepileptikumok szérumszintjének növekedéséhez vezethet, mivel gátolják a bontó májenzimeket.

Az antidepresszívumok prokonvulzív hatásának jelentősége vita tárgya. Saját tapasztalatunk alapján is az SSRI sertralin, citalopram és az SNRI (szerotonin-norepinefrin-visszavétel-gátló) venlafaxin biztonsággal adható (Kanner és mtsai 2000, Kanner és Balabanov 2002), míg a ciklikus antidepresszívumok adása (különösen a bupropion és a maprotilin) lehetőleg kerülendő (Kanner 2013, Harris és mtsai 1997).

A legnagyobb hiba a depressziós tünetek kezelésének elmulasztása; az adekvátan beállított antidepresszívumok (antiepileptikumokkal és pszichoterápiával együtt) mind a depressziós tünetek, mind a rohamok tekintetében az esetek többségében javuláshoz vezet (Ojemann és mtsai 1987, Mehndiratta és Sajatovic 2013).

A komorbid szorongást szintén kezelni kell, ami a pszichoterápiás módszereken (CBT-kognitív viselkedésterápia) túl elsősorban SSRI, SNRI szerek, benzodiazepinek, buspiron, hydroxyzine, pregabalin adását jelentheti.

1.4.4. A gyógyszeres kezelés további lehetőségei, korlátai. Biológiai alapok.

Farmakorezisztens parciális epilepsziákban két sikertelen próbálkozás után sem irracionális új antiepileptikum beállítása, különösen az ismert hatásmechanizmusok és a kezelési előtörténet konstruktív figyelembevétele mellett. A FR betegekkel végzett véletlen besorolásos, placebo kontrolllos, add-on vizsgálatok eredményei is ezt erősítik meg; LEV mellett például 9%-os rohammentességi arányt találni (Ohtou et al. 2005). Sokszor találunk még terápiás tartalékot az uralkodó rohamtípusnak megfelelő gyógyszerválasztásban, a személyre szabott kezelésben, gyógyszerkombinációkban, az egyes szerek terápiás potenciáljának jobb kihasználásában (legnagyobb viselhető napi adag, együtt adott gyógyszerek kedvező kölcsönhatásai). Az alkalmazott antiepileptikumok dózisának optimalizálása kulcsfontosságú. A politerápia redukciója FR betegek esetén nemritkán a rohamkontroll javulásához vezet („paradox intoxikáció”) (Shorvon és Reynolds 1979). Számolnunk kell a „paradox reakció” jelenségével is.

Munkacsoportunk egy ideilleszkedő vizsgálata a LEV beállítása után jelentkező paradox reakció és az epileptológiai, klinikai adatok között keresett kapcsolatot (Szűcs és mtsai 2008). A retrospektív vizsgálatban 207 beteg adatai kerültek feldolgozásra; közülük 30 főnél (14%) volt megállapítható paradox LEV hatás. A paradox LEV hatást mutató betegek 50%-a mentálisan retardált (IQ 45-70) volt; a mentális retardáció és a paradox LEV hatás közötti kapcsolat szignifikáns ($p < 0.001$) volt.

Ha az epileptológiai tünetmentesség már nem tűnik reálisnak, akkor az elérhető legjobb rohamállapot és a nem kívánt gyógyszerhatások közötti ideális egyensúly megtalálására törekszünk. A rohamszám csökkenése, az enyhébb rohamok, a posztiktális tünetek rövidülése, a rohamok áttolódása az alvás idejére is sokszor sikert jelent.

A farmakorezisztencia biológiai alapja valószínűleg multifaktoriális. Olyan fontos tényezők játszhatnak ebben szerepet, mint a megromlott gyógyszertranszport folyamatok (a P-glikoproteidek és rokon fehérjék fokozott expressziója az epilepsziás szövetben) (Potschka 2010); farmakológiai „target vesztés” (pl. CBZ rezisztens betegek gyrus dentatusában receptor vesztés) (Marchi és mtsai 2004); a neuronális hálózatok abnormális plaszticitása, változásai az epileptogén területben (hippocampalis sclerosis,

agykérgi fejlődési zavar); ion csatorna mutációk; reaktív autoimmunitás pl. anti-GAD (glutaminsav-dekarboxiláz) antitestek (Szűcs és mtsai 2014); vér-agy barrier zavarok (Marchi és mtsai 2012); az agy egyes területein belül, vagy azok között epilepsziás körök kialakulása (szinaptikus reorganizáció); genetikai okok (Remy és Beck 2006, Lucas és mtsai 2005), környezeti (pl. perinatalis) hatások (Marin-Padilla 2000).

Az antiepileptikumok oldaláról itt is kiemeljük, hogy krónikus adásuk során hatásvesztés, tolerancia alakulhat ki, ami FR betegek körében jelentős probléma. Ennek egyik lehetősége a korábban említett farmakodinámiás, funkcionális tolerancia, ami a receptorok érzékenységének csökkenése miatt alakul ki. A másik forma a „metabolikus” tolerancia, amely gyógyszer-interakciók, vagy az antiepileptikumokat bontó enzimek indukciója miatt jön létre (Löscher és Schmidt 2006b).

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.

Új kérdésfeltevés, nézőpont: Epilepsziával élők gépjárművezetői alkalmasságának megközelítése pusztán neuropszichológiai oldalról; a memóriateljesítmények többszemponútú megközelítése. (Hazai előzmények nélküli vizsgálatok).

□ Az antiepileptikum dózisának optimalizálása;

- különböző napi dózisú oxcarbazepin hatékonyságának vizsgálata.

Új nézőpont: Add-on, randomizált, kettős vak, placebo kontrolllos vizsgálati elrendezés.

□ Kombinációs kezelés nyújtotta előny;

- carbamazepin mellé adjuvált clobazam kezelés hatékonyságának és hatásvesztésének vizsgálata.

Új kérdésfeltevés: A carbamazepin-clobazam kombináció kiemelkedő hatékonyságának igazolása temporális lebeny epilepsziában. Részletesebb adatok a toleranciáról.

□ Egyedi hatásmechanizmusú, harmadik generációs antiepileptikum beállítása;

- levetiracetam hatékonyság
- lacosamid hatékonyság vizsgálata.

Új nézőpont: A nemzetközi eredmények alátámasztása magyar betegek körében végzett vizsgálatokkal.

- - Lacosamid hatékonyság prediktorainak vizsgálata.

Új kérdésfeltevés: Kapcsolat keresése a lacosamid-hatékonyság és a korábban beállított antiepileptikumok hatékonysága között.

- Követhető gyógyszerutak feltárása és elemzése a betegek gyógyszer-történetében.

Új kérdésfeltevés: A levetiracetam, lacosamid és topiramat pozicionálása a kezelés hosszútávú folyamatában; a hatásmechanizmusok fontossága.

3. MÓDSZEREK

3.1.1. Gépjárművezetésben releváns kognitív részképességek vizsgálata

A vizsgálatba 44 TLE, 26 IGE és 26 egészséges kontrollszemélyt vontunk be. A diagnózist az ILAE (Nemzetközi Epilepszia Elleni Liga) epilepsziák és epilepsziás szindrómák 1989-es klasszifikációnak megfelelően állapítottuk meg. Globálisan megállapítható, hogy az epilepszia súlyossága mind a két betegcsoportban az átlagosnál kifejezettebb volt, ami egy epilepszia centrumba kerülő beteganyag sajátosságaiból ered. A biztos diagnózist szükség esetén alvásmegvonásos, Holter, vagy iktális EEG felvételekre alapoztuk.

A valamennyi betegnél elvégzett koponya CT vizsgálat negatív eredményű volt (ebben az időszakban MR még nem állt rendelkezésre). Gépjárművezetői engedéllyel egyetlen vizsgálatba bevont személy sem rendelkezett.

A betegek és a kontrollok fontosabb demográfiai és klinikai adatait az *1. táblázat* mutatja be. Kiemeljük, hogy monoterápiát 16 TLE és 10 IGE beteg kapott. Arra törekedtünk, hogy a vizsgálat időszakában az antiepileptikumok vérszintje minél egyenletesebb legyen, ennek céljából a gyógyszerbevételek időpontját szükség szerint megváltoztattuk. A vizsgálatot közvetlenül megelőző antiepileptikum vérszintek minden esetben a „terápiás sáv”-ban voltak.

Olyan betegeket vizsgáltunk, akik aktuális gyógyszereiket legalább fél éve szedték, és a vizsgálat előtti 48 órán belül nem volt epilepsziás rosszullétük.

Az IQ-t a Raven teszttel, a depressziós tüneteket a Beck-féle kérdőívvel (BDI), a szorongást a Spielberger1 és Spielberger2 önértékelő lapokkal (a 4 pontos válaszok figyelembevételével) mértük fel. A rohamfrekvencia jellemzésére súlyszámokat képeztünk:

0= az elmúlt egy évben rohammentes

1= évi 1-4 rohama volt

2= évi 5-12

3= havi 2-5

4= heti 2-6

5= napi 1 vagy több

A fentiekén kívül az adatfeldolgozás során figyelembe vettük a betegségstartamot (években).

Az IGE és a 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 (*1. táblázat*).

A tesztek során az MST-CARAT eszközt használtuk, amely az összetett mozgáskészség elsajátításának folyamatát, és a mozgásstruktúra stabilitását váratlan releváns perifériás jelzések megjelenésekor vizsgáló berendezés. Ennek a számítógépes kísérleti berendezésnek a fejlesztése a Pályaalkalmasság -vizsgáló Intézetben folyt a 80-as évek elejétől, és lényegében ismert eljárások kombinációja; a feladat végrehajtás eredményén túl annak hogyanját is jellemzik az adatok. 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 is kifejezik.

A vizsgálatban használt berendezést röviden az alábbiak jellemzik:

Téglalap alakú ingermezőben egy 40 négyzetcentiméter alapterületű négyzet mozog egyenletes (7 cm/s) sebességgel, és megközelítőleg 90 fokos szög alatt verődik vissza az ingermező szélétől (a visszaverődési szög azért tér el a 90 foktól, hogy a négyzet útvonala ne ismétlődjön). A vizsgált személy feladata, hogy úgy szabályozza egy 1 négyzetcentiméter területű, eltérő színű négyzet helyzetét, ill. mozgásállapotát, hogy az általa vezérelt négyzet az automatikusan mozgó nagy négyzet területén belül maradjon. A vezérlés két, az asztallapra merőleges helyzetű kar mozgásával történik.

A készülék olyan ingertáblákkal egészül ki, amelyeken kvázirandom sorrendben fényjelzések jelennek meg, három különböző színben. A fényjelzések színétől függően a karokon lévő gombok lenyomásával kell válaszolni, vagy nem szabad válaszolni. A fényjelzések (zavarásos ingerek) időszakában is fenn kell tartani a folyamatos, adekvát vezérlő tevékenységet.

A program egy 78 másodperces felmérő szakasszal indul. Eközben a számítógép felméri a vizsgált személy teljesítményét; pl. a négyzetek átlagos távolságát, a négyzetek teljes és részleges fedését számba véve. Ezeket a paramétereket összeveti előre kikalkulált,

konstans („kívánt”) értékekkel. Ezután a felmérő szakaszt követő a 72 másodperces szabályozási szakaszban a nagy négyzet méretét és sebességét úgy változtatja meg, hogy a vizsgált személy teljesítménye a szabályozási szakasz végére a „kívánt” szintre kerüljön- mintegy hozzáigazítva a feladat nehézségét a vizsgált személy képességeihez, kapacitásához a zavarásos szakasz előtt. A nagy négyzet mérete és sebessége (a teljesítménytől függően) nőhet, vagy csökkenhet. Ezáltal elérhető, hogy a zavarásos szakaszban regisztrált mérési adatok segítségével nyomon követhessük a perifériás feladat okozta (finom) dezorganizálódás egyénre jellemző mértékét a vezérlőmozgásban. (Ha például valaki alig, vagy egyáltalán nem képes a kis négyzetet a nagy négyzetben tartani a kiinduló feltételek mellett, nem sok értelme lenne a fényjelzések körüli rövid időperiódusban regisztrálni pl. a kívül töltött időt, vagy a kilépésszámot, de a többi paramétert sem). A zavarásos szakasz 3x50 másodperc hosszúságú. A fényjelzések száma a reakcióidő hosszúságától függően változó. A tesztet minden személy egymás után kétszer végezte el, a második próba eredményei kerültek feldolgozásra.

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 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)

ADATFELDOLGOZÁS

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 változók eloszlásának normalitását Shapiro és Wilk módszerével ellenőriztük. Az egyes változók közötti kapcsolat elemzéséhez korrelációs koefficiens számoltunk; nem normális eloszlású változókra Spearman-féle eljárással. A csoportok összehasonlítására nem normális eloszlású változókra a nem parametrikus Wilcoxon és Kruskal-Wallis-próbákat használtuk.

Ezekben az esetekben az eloszlást a mediánnal, az első és harmadik kvantilissel (25% és 75%) jellemeztük.

A statisztikai számításokat a SAS© programcsomag megfelelő eljárásaival (UNIVARIATE, CORR, NPAR1WAY, REG) hajtottuk végre.

1. táblázat

A célműszeres (számítógépes) kognitív vizsgálatokba bevont betegek és kontrollok demográfiai és klinikai jellemzői

TLE: temporális lebeny epilepszia, IGE: idiopátiás generalizált epilepszia

	TLE N=44	IGE N=26	kontroll N=26
Életkor átlag (SD)	32.2 (8.5)	25.0 (5.1)	26.9 (7.3)
Nem (no/férfi)	16/28	13/13	9/17
IQ (Raven) medián (Q25%-Q75%)	92 (79-105)	100 (82-112)	110 (104-118)
Depresszió (BDI) medián (Q25%-Q75%)	8 (3.5-16.5)	9 (4-12)	5.5 (3-10)
Jelenlegi szorongás (Spielberger I)* medián (Q25%-Q75%)	8 (4-22)	6 (0-12)	4 (0-8)
Szorongás hajlam (Spielberger II)* medián (Q25%-Q75%)	10 (0-26)	10 (4-16)	4 (0-4)
Betegségtartam medián év (Q25%-Q75%)	17 (11-24)	11 (5-16)	-
Rohamfrekvencia medián súlyszám † (Q25%-Q75%)	3 (1.5-4)	2 (1-3)	-
Antiepileptikumok			
carbamazepin	16	0	-
carbamazepin+clobazam	11	0	-
carbamazepin+clonazepam	7	0	-
valproat	0	10	-
valproat+fenitoin	0	9	-
fenobarbital	3	7	-
más	7	0	-

* Csak a 4 pontos válaszok figyelembevételével

† Rohamfrekvencia súlyszám: 1= az utolsó egy évben rohammentes; 2= 1-4/év; 3= 5-12/év; 4= 2-5/hónap; 5= 2-6/hét; 6= napi rohamok

3.1.2. Rövidtávú téri-vizuális és verbális memória vizsgálata

A vizsgálat 3.1.1 szakaszából (1. táblázat) ebbe az elemzésbe csak a homogén gyógyszerelési csoportokba sorolható TLE betegek kerültek be (n=37); a 16 CBZ monoterápiát kapó csoport 3 fővel kiegészült (n=19). Az IGE betegek közé 4 további személy került; hárman a VPA monoterápiát kapók közé (n=13), 1 pedig a PB/+VPA csoportba (n=8). A kontrollok száma kettővel csökkent (n=24). A diagnózist az epilepsziák és epilepsziás szindrómák 1989-es klasszifikációjának megfelelően állapítottuk meg. A vizsgálatba bevont személyek rövid távú téri-vizuális és verbális memóriáját interaktív számítógépes tesztek alkalmazásával vizsgáltuk.

Az egyértelmű diagnózis, a terápiás sávban lévő antiepileptikum-vérszint és a negatív koponya CT alapkritériumok voltak. Arra törekedtünk, hogy a memóriavizsgálatok időszakában az antiepileptikumok vérszintje minél egyenletesebb legyen; ennek érdekében a gyógyszerbevételek időpontját szükség szerint megváltoztattuk. Olyan betegeket vizsgáltunk, akik aktuális gyógyszereiket legalább fél éve szedték, és a vizsgálat előtti 48 órán belül nem volt epilepsziás roszullétük.

Az intellektust a Raven teszttel, a depresszió mértékét a Beck-féle depresszió kérdőívvel (BDI) mértük fel. A rohamfrekvencia jellemzésére súlyszámokat képeztünk:

- 1- rohammentes az elmúlt évben
- 2- évi 1-4 roham
- 3- évi 5-12 roham
- 4- havi 2-5 roham
- 5- heti 2-6 roham
- 6- napi 1 vagy több roham

A fentieken kívül az adatfeldolgozás során, ebben az elemzésben is figyelembe vettük a betegség tartamot (években). Az eredmények feldolgozásakor abból a kontrollált vizsgálatokkal (Prevey és mtsai 1996) alátámasztott tényből indultunk ki, hogy a terápiás sávban lévő CBZ és VPA monoterápia nem rontja a memóriateljesítményt.

Az IGE és a 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.

A rövid távú téri-vizuális és verbális memóriavizsgálatok céljára kialakított számítógépes CORSI tesztek alapjául az a vizsgálati eszköz szolgált, melyről a holland Instituut voor Epilepsiebestrijding (Heemstede) munkatársai több közleményükben is (Aldenkamp és mtsai 1987, Moerland és mtsai 1986) leírást adnak.

A programrendszer 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.

FCORSI: Ebben a kísérletben a sötétkék háttérű képernyőn egy bizonyos számú, kvázirandom elhelyezkedésű világoskék színű négyzet jelenik meg (egyenként) 640ms időtartamra. Minden négyzet eltűnésekor egy random hangmagasságú hangjelzés hallható. (A hangeffektusok a figyelem fenntartásához nyújtanak segítséget, más funkciójuk nincs). A felvillanások közti szünet 260 ms. Az összes négyzet felvillanása után a számítógép mindegyik négyzetet a képernyőre rajzolja fekete színben, és a képernyő közepén megjelenik egy fehér célkereszt. A kísérleti személynek ezt a keresztet kell a joystick segítségével megfelelő sorrendben az egyes négyzetekre vezetnie, és választását a joystick gombjának megnyomásával megerősítenie. Helyes választás (találat) esetén a négyzet színe világoskékre változik és megszólal az ehhez a négyzethez eredetileg rendelt hangjelzés. Ezután a következő négyzet keresése folytatható. Hibás válasz esetén egy hosszú, mély hang hallható, az elvétett négyzet villog, és a kísérletnek ez a próbája befejeződik. Az összes négyzet helyes „kilövése” esetén az összes négyzet villog, megerősítve a válaszok helyességét. A kísérlet a villogás befejezése után 2 s-mal a következő próbával folytatódik. Két egymást követő azonos szintű (azonos négyzetszámot tartalmazó) sikeres próba esetén a következő próbában a szintek száma eggyel nő (legfeljebb 32-ig), két egymást követő azonos szintű sikertelen próba esetén pedig eggyel csökken (legfeljebb 2-ig). A kísérlet kezdő szintje 7-es, vagyis az első próbában felvillanó és azonosítandó négyzetek száma 7.

VCORSI: Ez a kísérlet az előzőtől annyiban különbözik, hogy a négyzetek helyett a képernyő közepén egy 32 szavas listából véletlenül kiválasztott lista elemei jelennek meg. A tesztszakaszban a képernyőn az összes megjelent szó látható ábécé-sorrendben, a kísérleti személy feladata pedig a bemutatott sorrend reprodukálása az előzőhöz hasonló módon.

Az FCORSI és VCORSI kísérletek időtartamát 17.5-17.5 percre állítottuk be, melyet 5-5 perc gyakorlás előzött meg.

A kísérletek egyes próbáiban mért adatok részletesen listázhatók, de az adatok egyszerű leíró statisztikáját is megkaphatjuk.

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 számítógép képernyőjének közepén kvázirandom sorrendben kétféle jel, * vagy 0 villan fel 60 ms időtartamra. Ha * villan fel, a jobb kéznél lévő, ha 0 villan fel, a bal kéznél lévő gomb megnyomásával kell válaszolni hibátlanul és minél gyorsabban. 64 próba követi egymást.

A kísérletek egyes próbáiban mért adatokat három csoportba rendezve kapjuk meg. Az első csoportban az első 14 próba, a második csoportban a 15-39. a harmadik csoportban a 40-64. próbák adatai listázódnak ki. A fenntartott figyelem zavarának (az adatfeldolgozás ismertetésre kerülő részében) számba vett mutatója a 15-64. próbákban esett hibák száma volt.

ADATFELDOLGOZÁS

A folytonos változók - mint például a betegségterheltség, IQ (Raven)- eloszlásának normalitását Shapiro és Wilk módszerével ellenőriztük. Az egyes változók közötti kapcsolat elemzéséhez korrelációs koefficiens 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, TTEST, GLM) szolgáltak.

3.2. Különböző napi dózisú oxcarbazepin hatékonyságának vizsgálata

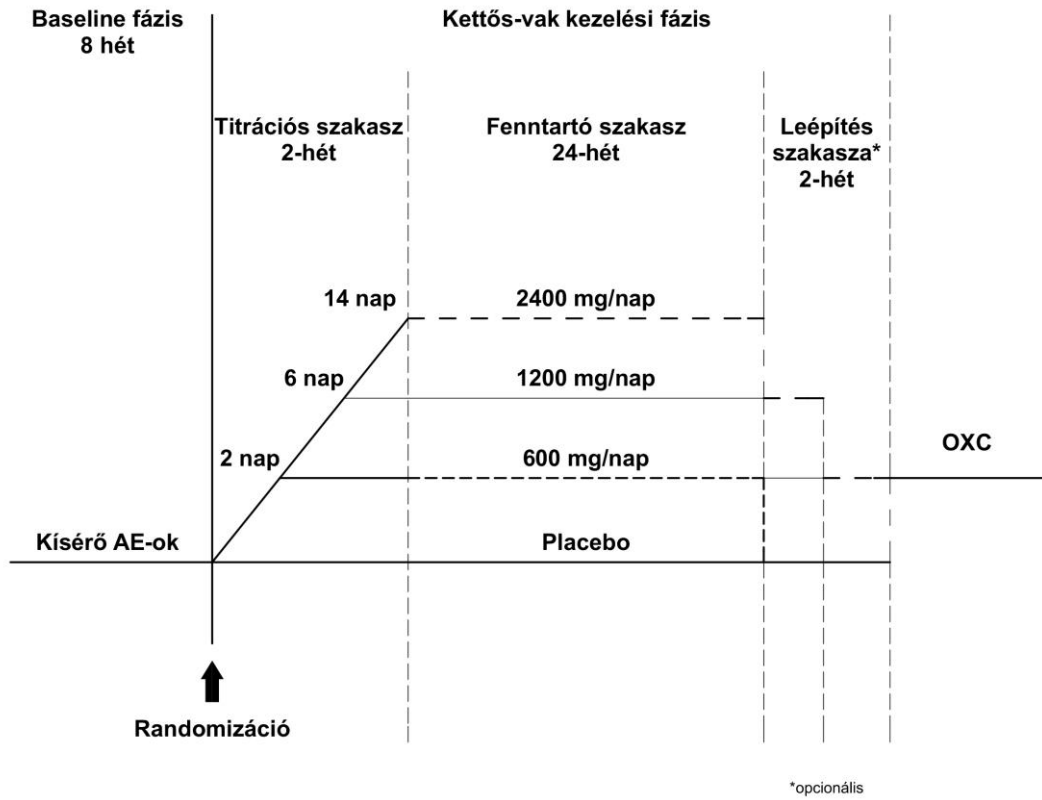
A multicentrikus, véletlen besorolásos, placebo kontrollos, kettős vak vizsgálatba felnőtt és serdülő (15-65 éves) FR parciális epilepsziás betegek kerültek bevonásra. A rohamokat az ILAE 1981-es osztályozásának megfelelően soroltuk be, a diagnózist az epilepsziák és epilepsziás szindrómák 1989-es osztályozásának megfelelően állapítottuk meg. A betegeknek legalább havi 4 parciális rosszulléte zajlott le az 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 dózisú (600, 1200 és 2400 mg/nap) oxcarbazepint, vagy placebot kaptak (3. ábra, vizsgálati modell).

A betegek fontosabb demográfiai és klinikai adatait a 2. táblázat foglalja össze.

A vizsgálatba nem kerültek be terhes nők, vagy szoptató anyák; olyan betegek, akiknél a megelőző 24 hónapon belül generalizált status epilepticus zajlott le; betegek feltételezhetően metabolikus, neoplasztikus, vagy infekciózus eredetű rohamokkal; non-compliance betegek; cardiovascularis, légzési, hepatikus, renális, gastrointestinális, hematológiai, onkológiai, pszichiátriai, progresszív neurológiai betegségben szenvedő 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 (monoaminoxidáz) inhibitor, ethosuximidet, felbamatot, ösztrogént, hormonális antikoncepciót kapó betegek.

A kezelés hatékonyságának elsődleges mutatója a rohamfrekvencia redukciója volt, amely alapjául a betegek által vezetett részletes rohamnaptár szolgált (a rosszullétek formájának részletezésével). Összehasonlítottuk a baseline rohamfrekvenciáját az OXC, vagy placebo beállítását követő 28 napos periódusok rohamfrekvenciáival. Kezelésre responder betegeknek 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 oxcarbazepin dózisokat kapó csoportok és a placebo csoport között párosított Wilcoxon tesztek, a „multiple testing”-hez igazodva Bonferroni módszer került alkalmazásra.



3. ábra

Az oxcarbazepin klinikai gyógyszervizsgálat folyamatábrája

AE: antiepileptikum, OXC: oxcarbazepin

2. táblázat

Demográfiai és klinikai jellemzők az oxcarbazepin klinikai gyógyszervizsgálat baseline időszakában

OXC: oxcarbazepin

Jellemző	OXC 600 mg/nap (n = 168)	OXC 1200 mg/nap (n =177)	OXC 2400 mg/nap (n =174)	Placebo (n = 173)
Férfi (%)	51,2	45,2	56,3	44,5
Átlagos életkor (év)	34.6 (15-65)	33.8 (16-64)	35.2 (15-66)	34.3 (15-65)
Átlagos testsúly (kg) (-tól -ig)	73,1 (44–139)	70,5 (45–135)	70,9 (44–131)	70.2 (35–120)
28 napos baseline rohamfrekvencia medián	9,6	9,8	10,0	8,6
28-napos baseline másodlagosan generalizált rohamfrekvencia medián	3,5 (n=49)	2,0 (n=68)	2,4 (n=60)	35 (n=51)

3.3. Carbamazepin mellé adjuvált clobazam kezelés hatékonyságának és hatásvesztésének vizsgálata

A vizsgálatba 55 farmakorezisztens TLE beteget vontunk be, akik a CLB-ot korábbi gyógyszereik mellé kapták. A rohamokat az ILAE 1981-es osztályozásának megfelelően soroltuk be, a diagnózist az epilepsziák és epilepsziás szindrómák 1989-es klasszifikációjának megfelelően állapítottuk meg. Olyan betegek nem kerültek a vizsgálatba, akiknél a CLB adjuválásakor, a megelőző 3 hónapban, és a kezelés követési periódusában antiepileptikum-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 1mg CLN-t 10 mg CLB-al helyettesítettük. A betegek állapotát a terápiás választól függően 3-42 hónapon keresztül szorosan követtük. A vizsgált személyek klinikai adatait a 3. táblázat mutatja.

Valamennyi beteg kapott korábban carbamazepin (CBZ) monoterápiát, és dacára a maximális tolerálható dózishoz, 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.

A vizsgálatba kerülés alapfeltétele volt a biztos diagnózis (kétséges esetben alvásos-EEG vizsgálat), a kifogástalan compliance, az új szer beállítását megelőző 12 hónapban, majd az új szer kezelésének időszakában is megbízható, részletes rohamnaptár (amely a rosszullétek formáját és súlyosságát is részletezte).

A vizsgálatba nem 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.

Minden betegnél a vizsgálatba kerülés előtt és a követés lezárásának időszakában rutin laborvizsgálat és (ahol ez irányadó) antiepileptikum vérszint vizsgálat történt, amely a rohamállapotot befolyásoló, releváns változást nem mutathatott.

A CLB kezelés hatékonyságának elsődleges mutatója a rohamfrekvencia redukciója volt, amely alapjául a betegek által vezetett részletes és megbízható rohamnaptár szolgált (a rosszullétek formájának részletezésével). Összehasonlítottuk az átlagos rohamfrekvenciákat a CLB beállítása előtt 12 héttel és azt követően. 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. Vizsgálatunkban 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. táblázat

A clobazam vizsgálatba került betegek klinikai jellemzői

Nem (betegszám, %)	
nő	27 (49)
férfi	28 (51)
Az epilepszia átlagos tartama években \pm SD tól-ig	23.0 \pm (10.9) 3-45
Az epilepszia átlagos kezdete években \pm SD tól-ig	14.8 \pm (9,8) 1-38
Az epilepszia etiológiája (betegszám, %)	
ismert	32 (58)
nem ismert	23 (42)
Rohamfrekvencia (betegszám, %)	
4-6/hó	27 (49)
2-6/hét	17 (31)
Naponta több	11 (20)
Rohamtípusok (betegszám %)	
Komplex parciális+ sec. generalizált	33 (60)
Komplex parciális	22 (40)
Az EEG fókusz helye (betegszám, %)	
Jobb temporális	12 (22)
Bal temporális	25 (45)
Bitemporális	16 (29)
Bizonytalan	2 (4)
Az interiktális aktivitás mértéke	
Gyakori tüskék	15 (27)
Ritka tüskék	28 (51)
Nincsenek tüskék	10 (18)
Kérdéses	2 (41)
Terápia (betegszám, %)	
Biterápia CBZ-vel	44 (80)
Triterápia CBZ-val és 3. szerrel	11 (20)
Clobazam dózis (betegszám, %)	
20-30mg/nap	15 (28)
40mg/nap	27 (49)
>40mg/nap	13 (23)
Korábbi clonazepam szedés (betegszám, %)	
Közvetlenül a clobazam előtt	22 (40)
A clobazam előtt bármikor	18 (32)
Nem volt clonazepam kezelés	15 (28)
Pszichiátriai tünetek (betegszám, %)	
Szorongásos zavar és depresszió	21 (38)
Személyiségzavar	7 (13)
Összesen	28 (51)

3.4.1. Levetiracetam hatékonyság vizsgálata

Az első magyarországi vizsgálat keretében 55 LEV-mal kezelt, FR, gondozott epilepsziás betegünk retrospektív vizsgálatát végeztük el az ambuláns dokumentációk elemzésével. Az epilepsziás szindrómák és epilepsziás rohamok besorolását az ILAE 1989-es, ill. 1981-es klasszifikációjára támaszkodva végeztük el. A vizsgálatba kerülés alapfeltétele és kizáró kritériumai megegyeztek az előző, 3. vizsgálatával. Olyan betegek nem kerültek a vizsgálatba, akiknél a LEV adjuválásakor, a megelőző 3 hónapban és a kezelés követési periódusában antiepileptikum-váltás történt.

Minden betegnél a vizsgálatba kerülés előtt és a követés lezárásának időszakában rutin laborvizsgálat és (ahol ez irányadó) antiepileptikum vérszint vizsgálat történt, amely a rohamállapotot befolyásoló, releváns változást nem mutathatott.

A hatékonyság elsődleges mutatója a rohamfrekvencia csökkenése volt; összehasonlítottuk az átlagos rohamfrekvenciákat a LEV beállítás előtt 12 héttel és azt követően. Rohamentes, javult (legalább 50%-os rohamfrekvencia csökkenés), hatástalan és rohamszaporulat kategóriákat különböztettünk meg. Ennek alapjául a betegek által vezetett részletes és megbízható rohamnaplót 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 beteget jelentett. A LEV átlagos adagja ebben a csoportban 1950 mg (tartomány: 1000-3000 mg) volt. Ezeknél a vizsgálati személyeknél korábban legalább két antiepileptikum monoterápiában, vagy egyféle biterápia sem vezetett tartós rohammentességhez. A vizsgálatba egy 9 IGE betegből álló csoport, és egy 16 főt számláló, malignus, vagy malignizálódott epilepszia-szindrómás betegekből (Lennox-Gastaut-, malignizálódott IGE, FLE, vagy multifokális nem kategorizálható epilepszia) álló heterogén csoport is bekerült. További részletek a 4. táblázat-ban láthatóak.

4. táblázat

A betegek adatai, a vizsgálat lényeges eredményei

	IGE (N=9)	PE (N=30)	MHE (N=16)
Életkor átlaga (tartomány)	35 (23–57)	46 (21–77)	33 (23–54)
Nem (nő/férfi)	7/2	21/9	10/6
Levetiracetamadag maximuma, átlag (tartomány)	1778 (1500–3000)	1950 (1000–3000)	2331 (1000–3000)
Kezelés tartama hónap, átlag (tartomány)	22 (6–36)	9 (1–30)	21 (1–39)
Tovább kapja (%)	8 (88)	18 (60)	8 (50)
Leállítás (%), okok	1 (11)	12 (40)	8 (50)
Mellékhatás	–	–	–
Hatástalanság	–	5	3
Mellékhatás+hatástalanság	–	5	1
Romlás	–	1	1
Visszaesés	1	1	3
Levetiracetam melletti antiepileptikum	1–2	1–2	1–3
Monoterápia	5	6	0
Rohamentes (%)	7 (77)	5 (16)	0 (0)
Javult (50%-os rohamszámcsökkenés) (%)	1 (11)	10 (33)	6 (37)
Hatástalan (%)	–	12 (40)	5 (31)
Rohamszaporulat	–	1	1
Átmeneti javulás vagy rohammentesség után visszaesett (%)	1 (12)	2 (6)	4 (25)
Mellékhatás összesen (%)	2 (22)	11 (36)	2 (12)

IGE: idiopathiás generalizált epilepszia szindróma, PE: parciális (kriptogén/tüneti) epilepszia szindróma, MHE: malignus vagy malignizálódott, heterogén epilepszia szindrómák csoportja; LEV: levetiracetam

3.4.2. Lacosamid hatékonyság vizsgálata

A vizsgálat első szakaszába 43, korábban adjuváns LCM kezelésre állított, felnőtt, gondozott, FR parciális epilepsziás betegünket vontuk be. Az epilepsziás szindrómák és epilepsziás rohamok besorolása az ILAE 1989-es és 1981-es klasszifikációja szerint történt. Olyan betegeket nem vontunk a vizsgálatba, akiknél a LCM adjuválásakor, a megelőző három hónapban, és a LCM kezelés követési periódusában antiepileptikum-váltás történt. Az adatokat egyazon epileptológus gondozási anyagából merítettük.

Minden betegnél a bekerülés előtt és a követés lezárásának időszakában rutin laborvizsgálat és (ahol ez irányadó) antiepileptikum vérszint vizsgálat történt, amely a rohamállapotot befolyásoló, releváns változást nem mutathatott.

A LCM-ra állított betegeket a terápiás választól függően 3-65 hónapon át követtük.

A vizsgált csoport nagyjából részben temporális leány epilepsziásokból állt, akik korábban legalább három antiepileptikumot kaptak (monoterápiában, vagy kombinációkban), azonban tartósan rohammentessé nem váltak. Valamennyi betegnél komplex parciális rohamok zajlottak, egy részüknél másodlagosan generalizált tónusos-clónusos rohamokkal együtt.

A vizsgálatba került 20 férfi és 23 nő átlagéletkora 43 év volt (tartomány: 16-76), a LCM átlagos napi adagja 305 mg (tartomány 100-400), a LCM felvittrálási sebessége minden esetben 100 mg/hét volt.

A vizsgálatba vont 43 betegből 22 kapott „hagyományos” nátriumcsatorna blokkoló szert.

A LCM kezelés hatékonyságának elsődleges mutatója a rohamfrekvencia redukciója volt. A betegek által vezetett rohamnapló alapján összehasonlítottuk az átlagos rohamfrekvenciákat a LCM beállítása előtt 12 héttel és azt követően.

„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 (4. ábra). 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, feldolgozott gondozási időszakban megbízható, részletes rohamnaplár, kifogástalan compliance, a gondozó epileptológus oldaláról szoros és folyamatos rohamfrekvencia-követés, epilepsziaprotokoll szerinti koponya MR vizsgálat. Kizártuk azokat a betegeket, akiknél a feldolgozott gondozási időszakban pszichogén rohamok is előfordultak, progresszív agyi károsodás állt fenn, súlyos belszervi betegség (máj- vagy veseelégtelenség, cardiális, vasculáris, gastrointestinális betegség) zajlott, akiknél a vizsgált időszakban alkohol- vagy drogabúzus, vagy kezelést szükségessé tévő pszichés egyensúlyvesztés fordult elő. A két csoportba nem kerültek olyan betegek, akiknél a LCM beállítását megelőző 10 évben epilepsziáműtét történt.

A fenti szempontok szerint végrehajtott beteg-szelekció után kialakult 1. csoportba (n=10) végül olyan betegek kerültek, akik a LCM beállítása után legalább 6 hónapig rohammentesek is voltak, míg a 2. csoportba (n=9) a nem javultakon túl olyanok kerültek, akiknél a LCM beállítása utáni (átmeneti) javulás (legalább 50%-os rohamfrekvencia csökkenés) nem haladta meg a 3 hónapot.

A két csoportban szereplő betegek fontosabb demográfiai és klinikai adatait az 5. és 6. táblázat tartalmazza.

A szelektált betegek két csoportjában egyenként elemeztük a korábban beállított antiepileptikumokkal nyert tapasztalatokat. Ennek alapjául a jó minőségű, kellően

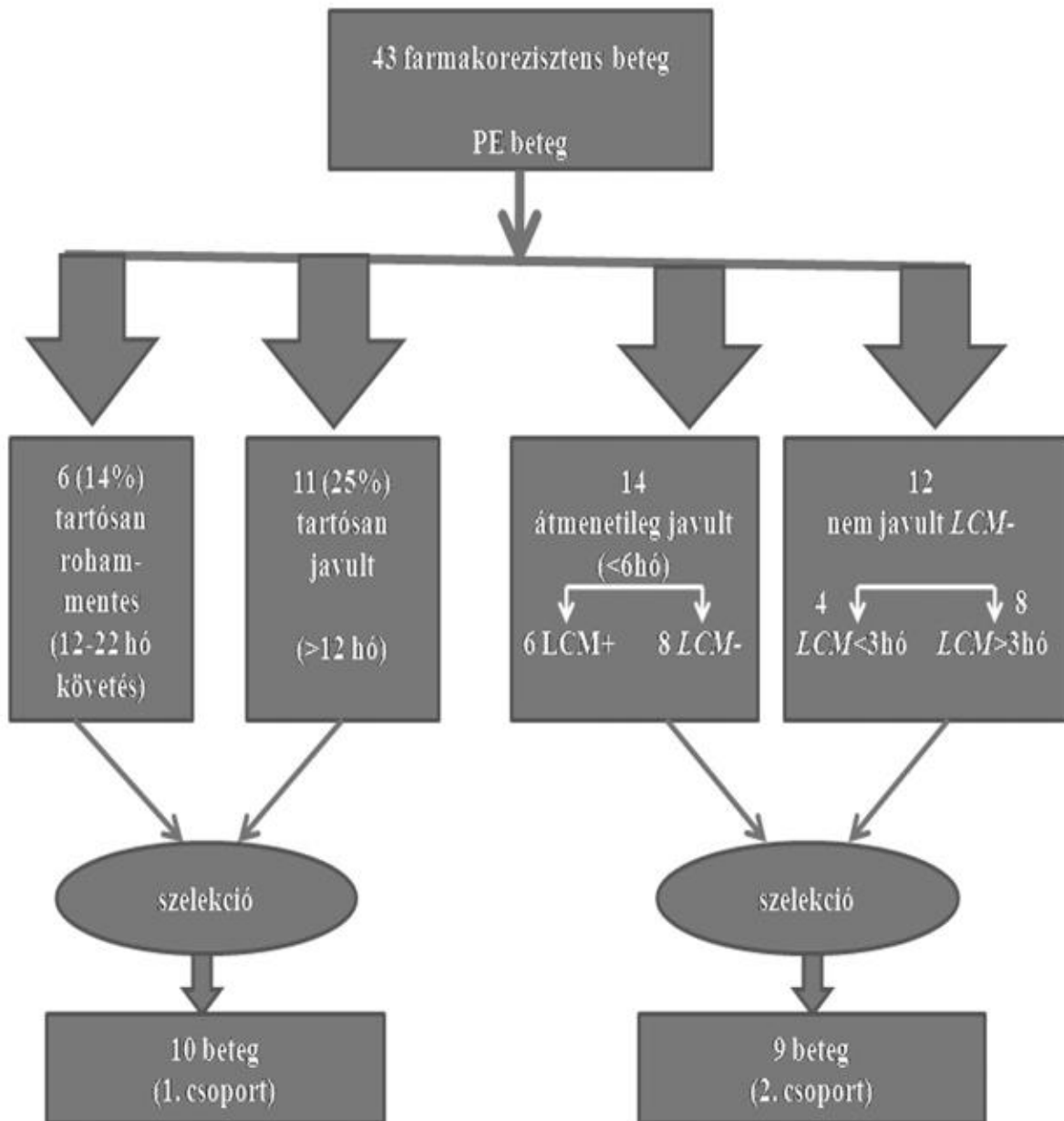
részletes gondozási adatok szolgáltak. A kezeléstörténetet (függően a gondozásba vétel időpontjától, illetve attól, hogy mikortól teljesültek a farmakorezisztencia kritériumai) a LCM beállítása előtt 2-10 éven át követtük.

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 antiepileptikumokat (az 5. és 6. táblázat-okban kiemelve) a régebbi, hatástalanná váló kezelés mellé, vagy a helyett állítottuk be.

Számításba vettük azokat a szereket is, amelyeket mellékhatások miatt le kellett építenünk.

A két vizsgálati csoportban megvizsgáltuk a betegek életkorának és visszamenőleges követési idejének esetleges különbségeit. A további elemzés során elsőként 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. ábra

A lacosamid vizsgálat vázolata.

LCM: lacosamid PE: parciális epilepszia

5. táblázat

Lacosamiddal sikeresen kezelt betegek szelektált csoportjának fontosabb demográfiai és klinikai adatai

NEM	férfi	nő	nő	nő	férfi	nő	nő	férfi	férfi	nő	férfi	nő	férfi	férfi
KOR	54 év	37 év	38 év	21 év	67 év	16 év	6 év	38 év	37 év	38 év	21 év	6 év	67 év	56 év
BTT	43 év	15 év	21 év	TLE (i)	FLE (i)	TLE (i)	TLE (i)	TLE (bi)	TLE (i)	TLE (i)	TLE (i)	TLE (i)	TLE (i)	44 év
EPI	TLE	TLE (i)	TLE (bi)	TLE (i)	FLE (i)	TLE (i)	TLE (i)	TLE (bi)	TLE (i)	TLE (i)	TLE (i)	TLE (i)	TLE (i)	TLE (i)
ETI	HS	CRY	PNS	CRY	CFR	CRY	CRY	HS	CFR	CFR	CRY	HS	TRA	TUM
RFR	napi	4/hó	2/hó	napi	2/hó	napi	napi	2/hó	2/hó	2/hó	1/hó	napi	4/hó	1/hó
RTI	KP+GM	KP+GM	KP+GM	KP	KP+GM	KP	KP	KP+GM	KP+GM	KP+GM	KP	KP+GM	KP	KP
VKI	5 év	10 év	8 év	6 év	4 év	6 év	6 év	8 év	4 év	5 év	5 év	8 év	8 év	9 év
KAE	8	4	4	3	4	3	3	4	4	5	4	5	8	5
JAV			CBZ	CBZ	CBZ	OXC	OXC	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ
RHM	OXC/CLB	CBZ	CBZ	OXC	CBZ	OXC	OXC	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	OXC/CBZ
HTT	VPA/LTG	CBZ	CBZ	OXC	CBZ	OXC	OXC	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	ZNS/CLN
ROM	LEV/CLB	GBP	CBZ	OXC	CBZ	OXC	OXC	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	LTG/CLB
INT	LEV/CLB	LTG	CBZ	OXC	CBZ	OXC	OXC	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	CBZ	LTG/CLB
LKT	LCM/VPA	LCM/LEV	LCM/OXC	LCM/CLB	LCM/CLB	LCM/CLB	LCM/CLB	LCM/VPA	LCM/VPA	LCM/VPA	LCM/VPA	LCM/VPA	LCM/VPA	LCM/CLN
	/LTG	/LTG	/CLB	/CLB	/CLB	/CLB	/CLB	/CLB	/CLB	/CLB	/CLB	/CLB	/CLB	LCM/CLN

KOR: életkor, BTT: betegségstartum, EPI: az epilepszia típusa, ETI: etiológia, RFR: rohamfrekvencia, RTI: rohamtípus, KP: komplex parciális roham, VKI: visszamenőleges követési idő a kezeléstörténetben (a lacosamidkezelés előtt), KAE: korábbi antiepileptikumok száma, JAV: legalább fél éves javulás (50%-os rohamfrekvencia-csökkenés) RHM: legalább fél éves rohammentesség, HTT: hatástalan, ROM: rohamfrekvencia-romlás, INT: intolerancia, LKT: lacosamidkombináció, TLE: temporális lebeny epilepszia, FLE: frontális lebeny epilepszia, i: jobboldali (epilepsziás mechanizmus), bi: kétoldali (epilepsziás mechanizmus), bi: kétoldali, HS: hippocampalis sclerosis, CRY: cryptogen, PNS: perinatális sérülés, CFR: corticális fejlődési rendellenesség, TRA: trauma, TUM: tumor, CBZ: carbamazepin, OXC: oxcarbazepin, VPA: valproát, CLB: clobazam, CLN: clonazepam, LTG: lamotrigin, ZNS: zonisamid, LEV: levitiracetam, GBP: gabapentin, TPM: topiramát, STH: sulfthiam, PHT: phenytoin, psy: pszichés mellékhatás, aller: allergia, gast: gastrointestinális mellékhatás, Na: hyponatraemia, bőr: bőrképzés, fogy: fogyás

6. táblázat

Lacosamiddal sikertelenül kezelt betegek szelektált csoportjának fontosabb demográfiai és klinikai adatai

NEM	férfi	nő	férfi	férfi	férfi	férfi	férfi	férfi	férfi
KOR	33 év	76 év	47 év	45 év	35 év	48 év	78 év	25 év	50 év
BTT	12 év	13 év	33 év	41 év	21 év	47 év	20 év	11 év	33 év
EPI	TLE (j)	FLE (b)	TLE (bi)	FLE (j)	FLE (j)	TLE (b)	TLE (j)	TLE (j)	FLE (j)
ETI	CFR	CRY	HS	TRA	CFR	PNS	CRY	CRY	HS
RFR	2/hó	1/hó	2/hó	2-3/hét	2-3/hét	2/hó	1/hó	napi	6-10/hó
RTI	KP+GM	KP	KP+GM	KP	KP	KP	KP	KP	KP+GM
VKI	3 év	10 év	10 év	8 év	5 év	10 év	10 év	7 év	10 év
KAE	8	5	8	6	7	6	5	9	9
JAV				TPM/CBZ	OXC/VPA /CLB	TPM/STH		LEV/TPM LTG/VPA	VPA/LTG
RHM	TPM	LEV/CLB			TPM/OXC /CLB		LEV		
	VPA/LTG /CLN								
HTT	LEV/CLB	CBZ/CLB	CBZ/CLB	CBZ/CLN	LEV/LTG /VPA	VPA/LTG /STH	CBZ/CLB	CBZ/OXC	OXC/CLB
	OXC/CLB	CBZ/GBP LTG/CBZ /CLB	OXC/CLB TPM/CLB	DPH/CLN LTG/CBZ /PHT		CBZ/CLN OXC/CLN	CBZ/VGB OXC/VGB	OXC/CLB TPM/CBZ	CBZ/VPA PHT/VPA
			LEV/CLB					TPM/LTG /CLB	GBP/VPA /CLN
			VPA/LEV					PHT/LEV	ZNS/OXC /CLN
								GBP/VPA /LEV	LEV/OXC
								ZNS/VPA /CLB	
ROM				LEV/CBZ		LEV/VPA /LTG/STH			
				ZNS/CBZ		ZNS/VPA /LTG/STH			
INT		LEV (bőr) VPA		ZNS (aller)		LEV (psy) ZNS (psy)	OXC (Na)	ZNS (fogy)	
LKT	LCM/OXC	LCM/VPA	LCM/VPA /CLB	LCM/TPM /CBZ	LCM/VPA /CLN	LCM/VPA /LTG/STH	LCM/VPA	LCM/VPA /LTG/CLB	LCM/CBZ

KOR: életkor, BTT: betegségstartam, EPI: az epilepszia típusa, ETI: etiológia, RFR: rohamfrekvencia, RTI: rohamtípus, KP: komplex parciális roham, VKI: visszamenőleges követési idő a kezeléstörténetben (a lacosamidkezelés előtt), KAE: korábbi antiepileptikumok száma, JAV: legalább fél éves javulás (50%-os rohamfrekvencia-csökkenés) RHM: legalább féléves rohammentesség, HTT: hatástalan, ROM: rohamfrekvencia-romlás, INT: intolerancia, LKT: lacosamidkombináció, TLE: temporalis lebeny epilepszia, FLE: frontális lebeny epilepszia, j: jobboldali (epilepsziás mechanizmus), bi: kétoldali, HS: hippocampalis sclerosis, CRY: cryptogen, PNS: perinatalis sérülés, CFR: corticalis fejlődési rendellenesség, TRA: trauma, TUM: tumor, CBZ: carbamazepin, OXC: oxcarbazepin, VPA: valproát, CLB: clobazam, CLN: clonazepam, LEV: lamotrigin, ZNS: zonisamid, LEV: levetiracetam, GBP: gabapentin, TPM: topiramát, STH: sultihiam, PHT: phenytoin, psy: pszichés mellékhatás, aller: allergia, gast: gastrointestinalis mellékhatás, Na: hyponatraemia, bőr: bőrkiütés, fogy: fogyás

3.4.3. Követhető gyógyszerutak feltárása és elemzése a betegek gyógyszerertörténetében

A célok teljesítéséhez (a fentiekben ismertetett) 2007-ben közölt LEV vizsgálat, és a 2015-ben közölt LCM vizsgálat adatbázisát vettük alapul.

Csak olyan betegek kerültek a vizsgálatba, akiknél betegségstörténetük kezdetén az első választott antiepileptikum a carbamazepin volt, és akiknél az elemzésbe vont antiepileptikumokat a gondozó epileptológus a legnagyobb tolerálható dózisban is kipróbálta, mielőtt kényszerű gyógyszerkerésre került volna sor.

Ennek megfelelően a LCM-al sikeresen kezelt betegek szelektált csoportjából (1. csoport) és a LCM-dal sikertelenül kezelt betegek szelektált csoportjából (2. csoport) is kimaradt 2-2 beteg, akiknél az első beállítás nem a CBZ volt. Az 1. csoportba került betegek valamennyien „javultak” CBZ-re (CBZ+ csoport), míg a 2. csoportba került betegek nem javultak CBZ-re (CBZ- csoport). „Javulás” alatt a vizsgálat során azt értettük, hogy adott antiepileptikum 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 2-2 beteg kihagyása után a CBZ+ csoportba 8 beteg került, a CBZ- csoportba pedig 7 beteg. Korábbi vizsgálatunk eredményei amellezt szóltak, hogy a CBZ- betegek eleve nehezebben kezelhetőek. Miután a klinikai gyakorlatban az ilyen betegek jelentik a legnagyobb kihívást (céljainkkal összhangban) ezt a csoportot 7 beteggel kibővítettük; a 2007-ben közölt LEV vizsgálat parciális epilepsziás betegeinek gyógyszeres kezeléstörténetét tovább követtük, és közülük 7, a jelen vizsgálat bevételi kritériumainak is megfelelő beteget beemeltünk a CBZ- csoportba. A vizsgálatba kerülés alapfeltételei egyébként megegyeztek a 3.4.2.1., a kizáró kritériumok a 3.3. vizsgálatéval.

A vizsgálatba került betegek demográfiai és epileptológiai adatait a 7. táblázat mutatja be.

A vizsgálatba bevont 22 farmakorezisztens parciális epilepsziás beteg gyógyszeres kezeléstörténetét, ezen belül az egyes antiepileptikumok hatékonyságát 2-10 évre

visszamenőleg elemeztük. Az elemzésbe bevont antiepileptikumokat a régebbi, hatástalanná váló kezelés mellé, vagy a helyett állítottuk be (5. ábra).

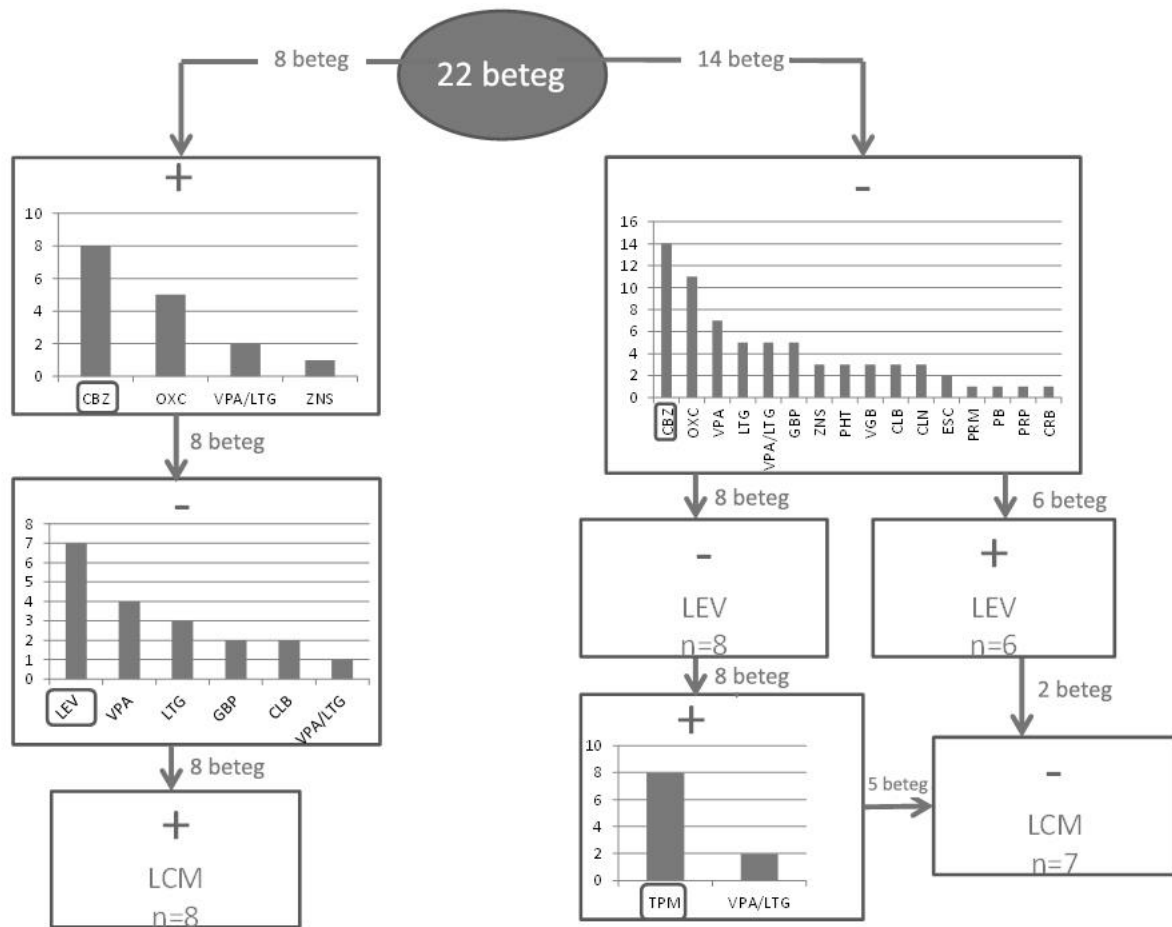
Retrospektív analízisünk alapján pozicionáltuk (a kiinduló CBZ után) a leggyakrabban alkalmazott LEV-ot, LCM-ot és TPM-ot a gyógyszeres kezelés hosszú távú folyamatában (5. ábra).

A további elemzés során elsőként 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.

7. táblázat

A vizsgálatba vont 22 beteg demográfiai és epileptológiai jellemzői a visszatekintő vizsgálat kezdetén

Nem (szám)	Nő: Férfi:	11 11
Kor (évek)	tól-ig: Átlag: SD:	16-78 48.41 25.99
Betegségtartam (évek)	tól-ig: Átlag: SD:	6-51 25.04 13.69
Rohamfrekvencia/hét	tól-ig Átlag: SD:	0.25-7 1.66 1.92
Követési idő (évek)	tól-ig: Átlag: SD:	2-10 6.68 2.39
Epilepszia szindróma (No)	Frontális Temporális	6 16
Az EEG fókusz oldala (No)	Bal: Jobb: Bilaterális	14 4 4
A kipróbált antiepileptikumok száma (No)	tól-ig: Átlag: SD:	4-9 6.27 1.58
Az epilepszia etiológiája (No)	Ismert: Nem ismert:	15 7



5. ábra

Feltárt utak a 22 beteg 2-10 éves gyógyszeres kezeléstörténetében.

Az oszlopok magassága azt mutatja, hogy bizonyos antiepileptikum hány alkalommal volt beállítva szükséges gyógyszer váltásokkor az egymást követő időszakokban, a két összehasonlított betegcsoportban.

+ : javulás ($\geq 50\%$ rohamfrekvencia csökkenés ≥ 6 hónapon keresztül, és a másodlagosan generalizált tónusos-clónusos rohamok megszűnése)

- : nincs javulás a fenti definíció szerint

CBZ: carbamazepine, CRB: carisbamát, CLB: clobazam, CLN: clonazepam, ESC: eslicarbazepin, GBP: gabapentin, LCM: lacosamid, LTG: lamotrigin, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepin, PRP: perampanel, PB: fenobarbital, PHT: fenitoin, PRM: primidon, TPM: topiramát, VPA: valproát, VGB: vigabatrin, ZNS: zonisamid.

4. EREDMÉNYEK

4.1.1. Gépjárművezetésben releváns kognitív részképességek vizsgálata

Az egyes csoportokban számba vett klinikai változók (IQ, BDI, Spielberger I-II., betegségstartam, rohamfrekvencia) teszteljesítményekre kifejtett lehetséges zavaró hatásának elemzéséhez a nem normális eloszlások miatt Spearman-féle korrelációs koefficienszt kalkuláltunk valamennyi esetben. A klinikai változók és a teszteljesítmények közötti gyenge kapcsolatok miatt a klinikai változók zavaró hatását figyelmen kívül hagyhattuk, így ebben az elemzésben a csoportokat csak az MST-CARAT teljesítmények alapján hasonlítottuk össze. *(Teljesítménymutatók leírása: 28. oldal).*

A legerősebb korreláció az IQ és a POT-T között látszott ($r=-0.49$) (6. ábra). Az ábrán látható lineáris regresszió alapján megrajzolt egyenes a nem-lineáris összefüggések egy részét ábrázolhatja csak. Számos beteg látható a magas teljesítmény-övezetben, elszórva a kontrollok között. A legjobb teljesítményt (POT-T: 0-20) nyújtók között azonos számú beteg van 100 feletti és 100 alatti IQ-val.

Az IGE csoport (n=26) csak a POT-T, míg a TLE csoport (n=44) a POT-T, POT-D és PXY-T mutatókban elmaradt a kontroll csoporttól (n=26) (8. táblázat).

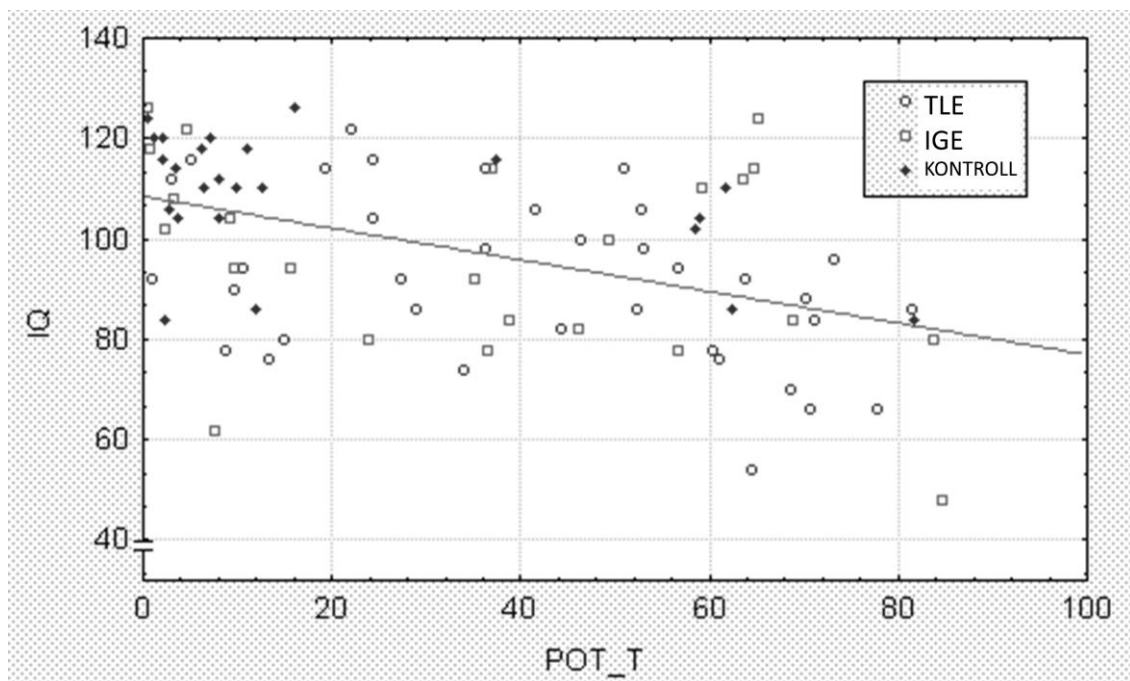
A feltárt különbségeket tovább elemezve, a VPA monoterápiát kapó IGE csoport (n=10) egyetlen mutatóban sem teljesített rosszabbul a kontrolloknál, míg a nem monoterápiát kapó IGE csoport (n=16) a POT-T mutatóban ($p=0.0116$) elmaradt a kontrolloktól.

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 fenobarbitalt 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.

Megjegyezzük, hogy a p értékek elemzésekor vizsgálatunkban („multiple testing”) az alfa infláció jelenségét figyelembe kell venni. A Bonferroni-módszert használva a szignifikancia szint (módosított p)=0.001.



6. ábra

A Raven IQ és a POT_T teljesítmény-mutató közötti kapcsolat.

TLE: temporális lebeny epilepszia, IGE: idiopátiás generalizált epilepszia

8. táblázat

MST-CARAT teljesítmények

TLE: temporális lebeny epilepszia, IGE: idiopátiás generalizált epilepszia

A többi rövidítés magyarázata a szövegben.

	kontroll N=26	TLE N=44	IGE N=26
POT_T	8 (3-17)	45 (21-62) p=0.0002	37 (8-64) p=0.0404
POT_D	14 (6-25)	39 (22-55) p=0.0003	22 (7-43) p=0.1508
PXY_T	61 (54-68)	40 (29-55) p=0.0001	45 (24-64) p=0.0535
PXY_D	52 (37-61)	44 (25-55) p=0.0563	39 (25-58) p=0.1265
POT_E	33 (27-39)	32 (29-36) p=0.8315	33 (26-36) p=0.7487
POS_E	32 (29-41)	33 (29-37) p=1.0000	32 (27-36) p=0.3698
RT	63 (50-76)	61 (54-78) p=0.7149	65 (53-77) p=0.6277
ERR	7 (4-13)	8 (4-22) p=0.1825	10 (4-21) p=0.2223

Medián ($Q_{25\%}$ - $Q_{75\%}$) és p Wilcoxon tesztekkel a kontroll és az epilepsziás csoportok összehasonlításával

4.1.2. Rövid távú 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 TLE csoport teljesítménye gyengébb volt az IGE csoporténál, de ez a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns.

A fenntartott figyelmet jellemző mutatóban a TLE csoport szignifikánsan ($p < 0.001$) gyengébb volt a kontrolloknál, míg a két epilepsziás csoport között szignifikáns különbség nem volt.

A vizsgálati személyekből képzett kisebb homogén gyógyszerelési csoportok memóriateljesítményei a 7. ábrán láthatóak. Megfigyelhető, hogy a legkisebb teljesítményt a fenobarbitált szedő IGE csoport mutatta (PB/+VPA); a térbeli memóriafeladatban (F_HM) valamennyi csoportnál szignifikánsan (legalább $p < 0.05$ szinten) alacsonyabbat, egyetlen TLE csoportot (CBZ+CLON) leszámítva. Ebben a mutatóban a PB/+VPA csoport $p < 0.001$ szinten volt gyengébb a kontrolloknál. A CBZ (monoterápiát kapó) TLE csoport 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-CLON csoport $p < 0.05$ szinten gyengébb volt a kontrolloknál.

A vizsgálati csoportok között tapasztalt F_HM és V_HM különbségeket azonban több tényező együttes hatása is okozhatta, ezért egy adott kérdés megválaszolásakor ezen összefüggéseket is vizsgáltuk.

Az antiepileptikumok lehetséges szerepével párhuzamosan megvizsgáltuk azokat a kérdéseket, 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 lehetséges zavaró hatásának kiküszöbölésére, az alábbiakban felvetett kérdések megválaszolásakor 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.

A monoterápiás csoportok és a kontroll alapjellemezőit a 9. táblázat-ban mutatjuk be.

A három vizsgált csoportra vonatkozó korrelációelemzés alapján megállapítottuk, hogy mely alapjellemezők lehetséges zavaró hatását szükséges kiszűrni. Az elemzés alapján megállapítható volt, hogy a térbeli memóriateljesítmény összefügg az IQ-val ($r=0.59$) és a figyelemzavarral ($r=0.46$), míg a verbális memóriateljesítmény csupán az IQ-val ($r=0.36$) mutatott statisztikailag jelentős korrelációt.

A csoportok memóriateljesítményeinek összevetése - a zavaró tényezők hatásának egyidejű kiküszöbölésével - egy kétszemponos kovarianciaanalízis segítségével történt. Egyik szempont a vizsgálati csoportok (3 szint: kontroll, TLE, IGE), a második szempont a figyelmi teljesítmény (3 hibázási szint: 0-2, 3-4, illetve 5 vagy több hiba) volt, míg kiszűrendő zavaró („kovariáló”) változóként az IQ szerepelt a modellben. A figyelem faktort, mint kiküszöbölendő tényezőt vontuk be a varianciaanalízisbe, hiszen így lehetővé vált, hogy kizárólag a vizsgálati csoportok közötti - és nem az IQ, illetve a figyelembeli eltérések okozta - memóriateljesítmény-különbségeket teszteljünk.

Mivel az IQ a térbeli memóriateljesítményt tekintve csoportonként- statisztikailag nem szignifikánsan- eltérő korrelációt mutatott, ún. eltérő meredekségű (separate-slopes) modellt választottunk. Az elemzés eredményei alapján (10. táblázat) megállapítható, hogy a térmemória-teljesítményben tapasztalt különbségeket a választott modell jól leírja (megmagyarázott variancia 55%). Legjelentősebb hatásként az IQ mutatkozott, azaz a térmemória-teljesítményt leginkább az IQ befolyásolta. Megfigyelhető továbbá, hogy a vizsgálati csoportok a memóriateljesítményt tekintve nem különböznek, ha más tényezők hatását kiszűrjük (csoporthatás nem szignifikáns; 8. ábra).

A verbális memóriateljesítmény elemzésekor a választott modellbe csupán az IQ-t vontuk be, mivel a verbális memóriateljesítmény csak ezzel az alapjellemezővel korrelált. Bár a modell statisztikailag szignifikáns (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 (8. ábra).

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

A két epilepsziás csoportnak a kontrollcsoporttól független összehasonlítását az teszi szükségessé, hogy vannak olyan, csak a betegségre vonatkozó (a kontrollcsoportban nem megfigyelhető) alapjellelmezők is, amelyek esetleges zavaró hatását az összehasonlításakor figyelembe kell venni. Mivel a korrelációk a két epilepsziás csoportban jelentősen nem tértek el, a korrelációs számítás eredményeit az összevont epilepsziás csoportra adjuk meg (11. táblázat). Megállapítható, 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 alapjellelmezővel sem.

A térmemória teljesítménybeli különbségeket az alkalmazott modell jól magyarázza (12. táblázat; 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?*

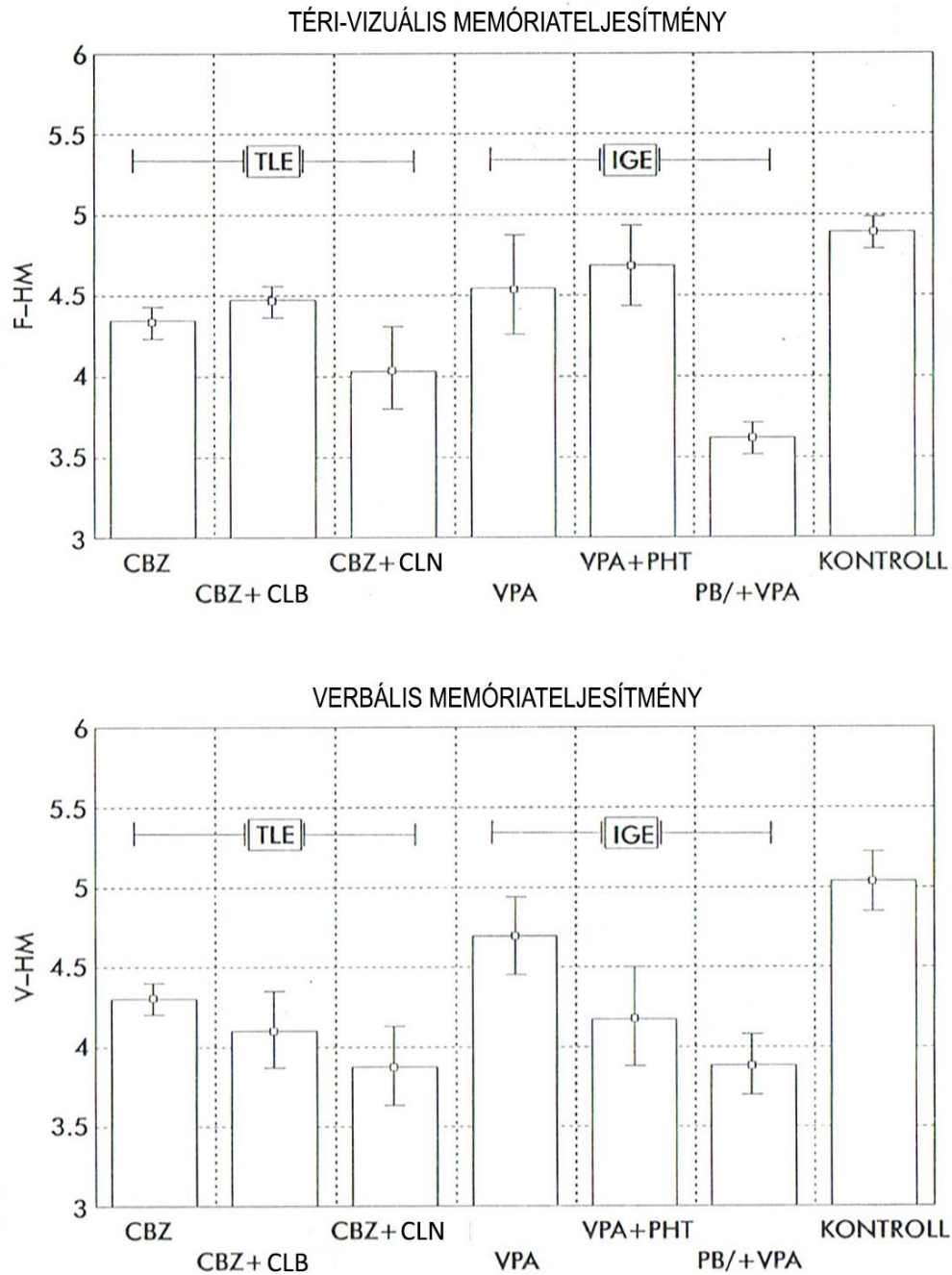
A vizsgált temporális epilepsziás csoportban 9 személynél bal, 7 személynél pedig jobb oldali gócot lehetett valószínűsíteni. Mivel e két csoportra nézve egyik alapjellelmező sem korrelált a memóriateljesítményekkel, zavaró hatásukat nem kellett figyelembe venni a varianciaanalízisben. E betegcsoportok összehasonlítása alapján nem állapítható meg 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: *Játszanak-e szerepet az antiepileptikumok a betegek memóriakülönbségeiben?*

A kérdés megválaszolásához az epilepsziás betegek hat gyógyszerelési csoportjára (7. ábra) nézve a fentiekhez hasonlóan először korrelációelemzéssel megállapítottuk, mely alapjellelmezőket kell esetleges zavaró hatás szempontjából figyelembe venni. Az elvégzett számítások szerint a térmemória teljesítmény (F_{HM}) esetében az IQ, a

figyelemzavar, valamint a rohamfrekvencia, míg a verbális memóriateljesítmény vonatkozásában csupán a figyelemzavar mutat gyenge, de statisztikailag értékelhető összefüggést (13. táblázat).

Az ezen tapasztalatoknak megfelelően kialakított varianciaanalízis-modell a térbeli memóriateljesítmény különbségeket jól magyarázta (14. táblázat; 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.



7. ábra

Rövid távú téri-vizuális és verbális memóriateljesítmények az epilepsziások gyógyszerelés szerint szétválasztott csoportjaiban és a kontrollcsoportban. TLE: temporális lebeny epilepszia, IGE: idiopátiás generalizált epilepszia, CBZ: carbamazepin, CLB: clobazam, CLN: clonazepam, VPA: valproát, PHT: fenitoin, PB: fenobarbital vagy primidon. A többi rövidítés magyarázata a szövegben.

9. táblázat

A kontroll, illetve a CBZ monoterápiát kapó (TLE) és a VPA monoterápiát kapó (IGE) csoportok eltérése alapjellemzőkben

TLE: temporális lebeny epilepszia, IGE: idiopátiás generalizált epilepszia,

CBZ: carbamazepin, VPA: valproát

	kontroll	TLE	IGE	p ^a
IQ átlag	108	91	98	0,0050
(szórás)	(12,3)	(16,5)	(18,1)	
betegségtartam [év] medián	-	14,5	6	0,1208
(tartomány)		(3-44)	(2-29)	
rohamfrekvencia [súlyszám] medián	-	2	2	0,8040
(tartomány)		(1-6)	(1-6)	
figyelemzavar [hibaszám] medián	1	4	3	0,0009
(tartomány)	(0-5)	(0-17)	(0-12)	
depresszió [pontszám] medián	6	5,5	4	0,9298
(tartomány)	(0-18)	(0-37)	(2-21)	

^a p x 100 annak a százalékos valószínűsége, hogy a megfigyelt különbségeket a véletlen okozta; egyszerre tesztelve mindegyik csoportra

10. táblázat

A variancia analízis eredményeinek összefoglalása a kontroll, a CBZ és a VPA monoterápiát kapó csoportok memóriateljesítményeinek (F_HM, V_HM) összehasonlításakor

CBZ: carbamazepin, VPA: valproát

hatás ^a	F	szf. ^b	p ^c	F	szf. ^b	p ^c
	F_HM ^d			V_HM ^d		
teljes modell	3,96	11,36	0,0008	3,05	5,41	0,0196
CSOPORT	0,74	2	0,4824	1,64	2	0,2071
figyelemzavar	2,54	2	0,0928			
IQ	5,48	3	0,0033	2,44	3	0,0776
CSOPORT × figyelemzavar	0,90	4	0,4748			

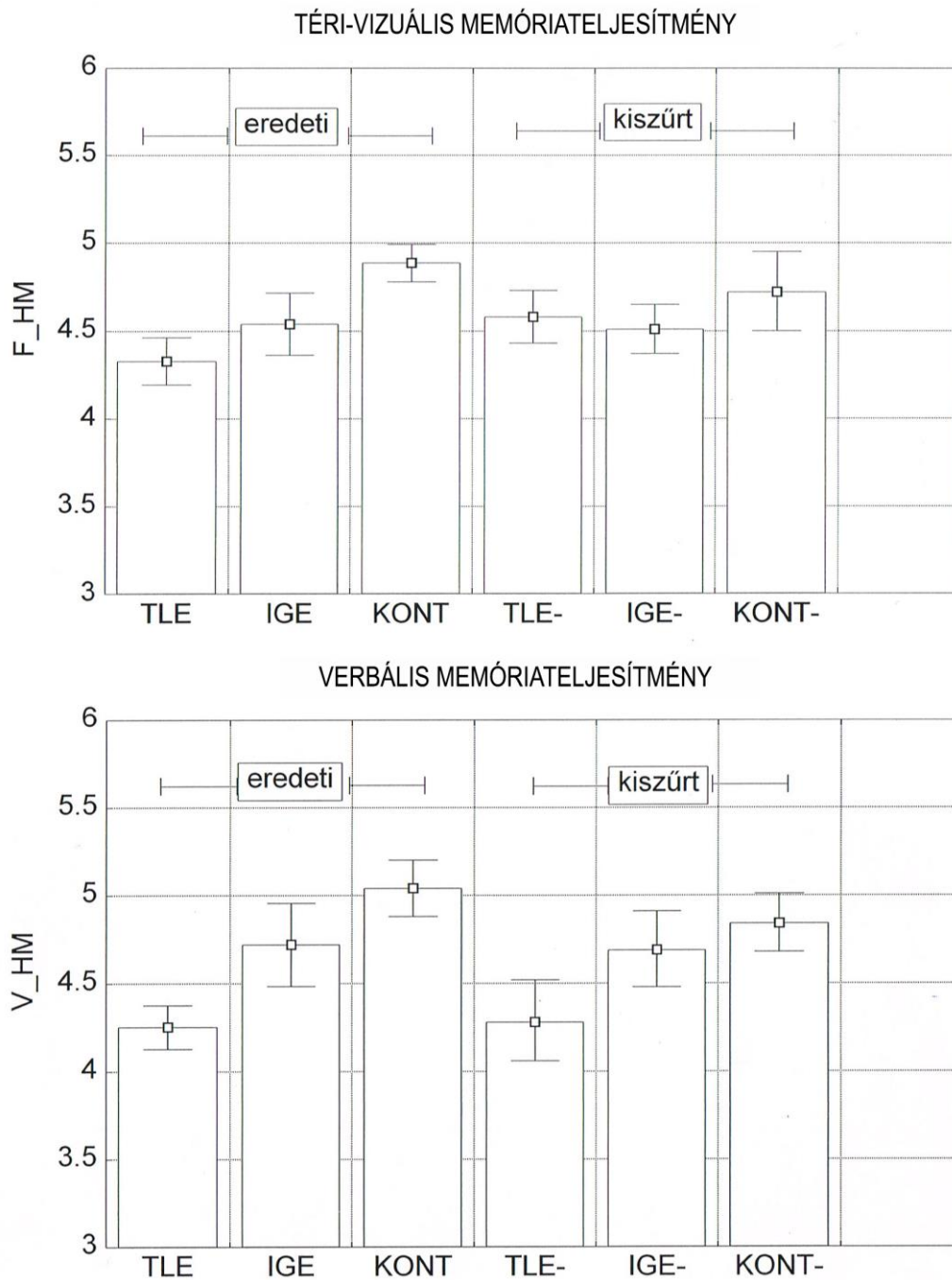
^a Kovariancia analízis modell: $F_HM = CSOPORT + FIGYELEMZAVAR + IQ (CSOPORT) + CSOPORT \times FIGYELEMZAVAR$

$V_HM = CSOPORT + IQ(CSOPORT)$

^b szf.: szabadságfok

^c px100 annak a százalékos valószínűsége, hogy a memóriateljesítmény különbségeket a számbavett tényező helyett a véletlen okozta;
mindhárom csoportra egyszerre tesztelve

^d F_HM, V_HM: magyarázatuk a szövegben

**8. ábra**

Rövid távú téri-vizuális és verbális memóriateljesítmények a carbamazepin és valproát monoterápiát kapó epilepsziás csoportokban és a kontrollcsoportban, a teljesítményeket befolyásoló tényezők kiszűrése előtt és után. TLE: temporális lebeny epilepszia, IGE: idiopátiás generalizált epilepszia, KONT: kontroll. A többi rövidítés magyarázata a szövegben.

11. táblázat

A téri-vizuális memóriateljesítmény és egyes alapjellemzők közötti korrelációk elemzése a CBZ és VPA monoterápiát kapó csoportokban (összevonva a két csoportot)

CBZ: carbamazepin, VPA: valproát

A többi rövidítés magyarázata a szövegben

	vs. F HM	n ^a	r ^b	p ^c
IQ		25	0,43	0,0314
figyelemzavar		29	-0,44	0,0163
rohamfrekvencia		32	-0,48	0,0057

^a n: elemszám

^b r: korrelációs koefficiens

^c p: px100 annak a százalékos valószínűsége, hogy az r a véletlen következtében tér el 0-tól

12. táblázat

A variancia analízis eredményeinek összefoglalása a CBZ és a VPA monoterápiát kapó csoportok memóriateljesítményeinek összehasonlításakor

CBZ: carbamazepin, VPA: valproát

A többi rövidítés magyarázata a szövegben

hatás ^a	F	szf.	p	F	szf.	p
	F_HM			V_HM		
teljes modell	4,72	4,20	0,0076	3,45	1,29	0,0729
CSOPORT	0,04	1	0,8415	3,45	1	0,0729
figyelemzavar	6,05	1	0,0231			
rohamfrekvencia	5,36	1	0,0314			
IQ	7,25	1	0,0140			

^a Kovariancia analízis modell: $F_HM = CSOPORT + FIGYELEMZAVAR + ROHAMFREKVENCIA + IQ$

$V_HM = CSOPORT + IQ$

13. táblázat

A memóriateljesítmények és egyes alapjellemzők közötti korrelációk elemzése az összes epilepsziás betegre

A rövidítések magyarázata a szövegben

	n	r	p
vs. F_HM			
IQ	55	0,52	0,0001
figyelemzavar	63	-0,44	0,0163
rohamfrekvencia	67	-0,48	0,0057
vs. V_HM			
IQ	53	0,24	0,0882
figyelemzavar	61	-0,33	0,0105
rohamfrekvencia	65	-0,21	0,1023

14. táblázat

A variancia analízis eredményeinek összefoglalása a különböző gyógyszerelésű csoportok memóriateljesítményeinek összehasonlításakor

A rövidítések magyarázata a szövegben

hatás ^a	F	szf.	p ^b
F_HM			
teljes modell	2,84	10,44	0,0002
SZER ^c	1,71	5	0,1516
figyelemzavar	3,18	2	0,0928
rohamfrekvencia	1,96	2	0,1528
IQ	9,50	1	0,0035

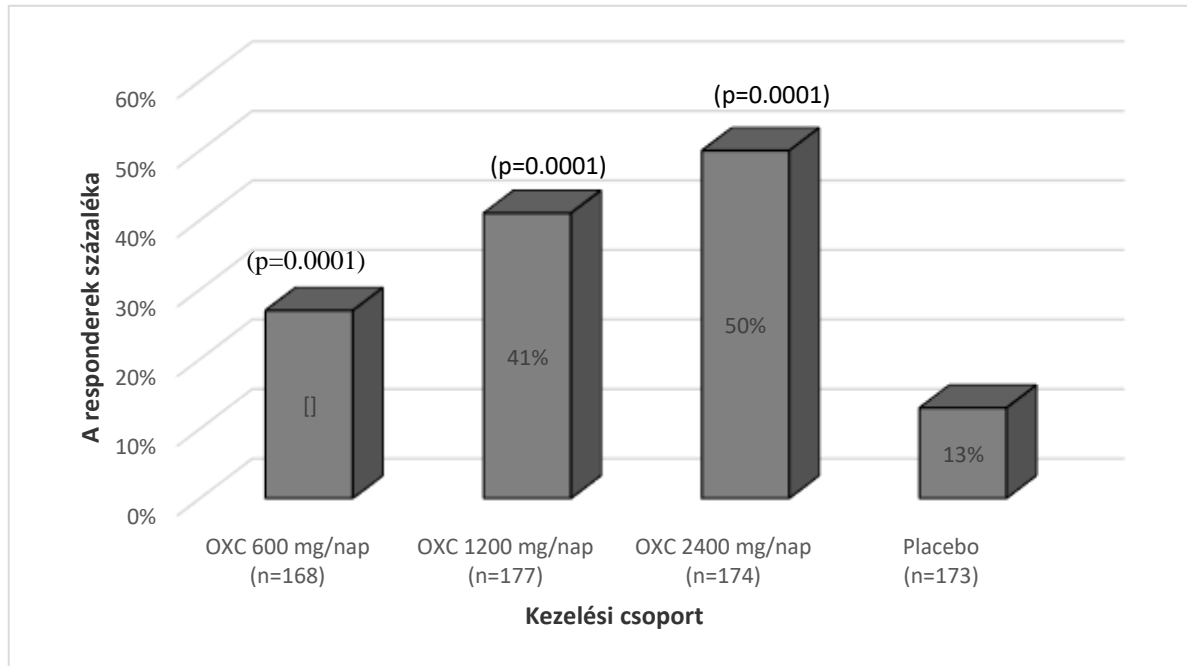
^a Kovariancia analízis modell: $F_HM = SZER + FIGYELEMZAVAR + ROHAMFREKVENCIA + IQ$

^b összes csoportra egyszerre tesztelve

^c SZER: a terápia típusa

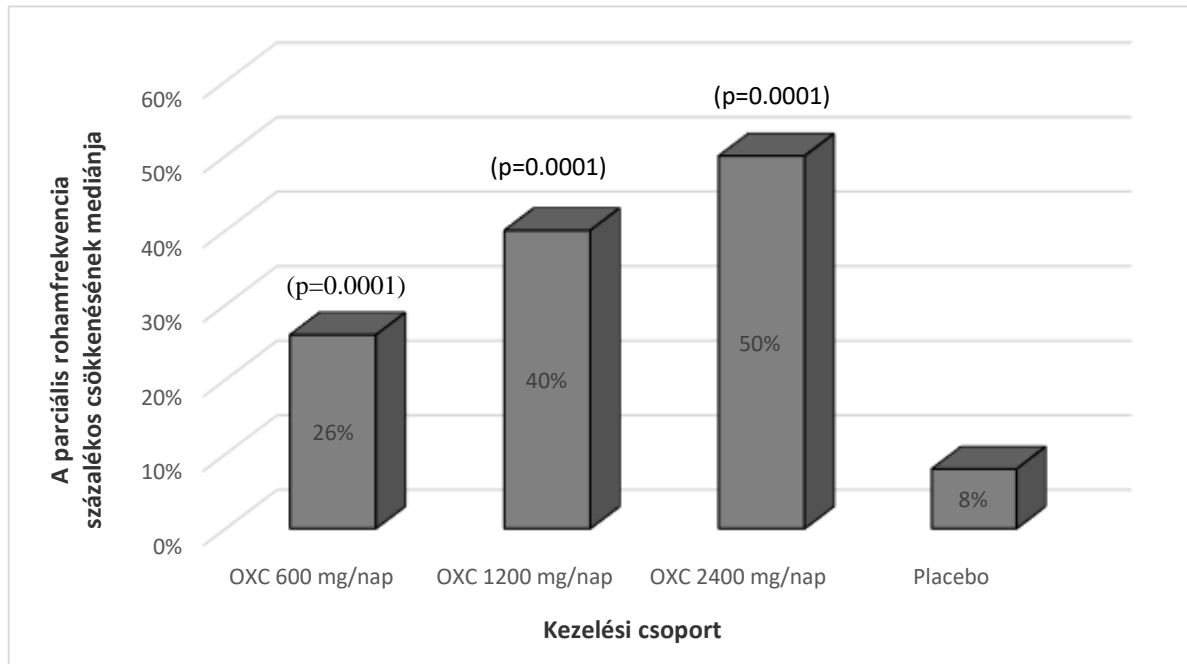
4.2. Különböző napi dózisú oxcarbazepin hatékonyságának vizsgálata

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) (9. ábra). 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) (10. ábra). A másodlagosan generalizált rohamfrekvencia-csökkenés medián 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) (11. ábra). Megfigyelhető volt a nemkívánatos események számának dózisfüggő növekedése (600 mg/nap 83.9%; 1200 mg/nap 90.4%; 2400 mg/nap 97.7%) (15. táblázat). 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.



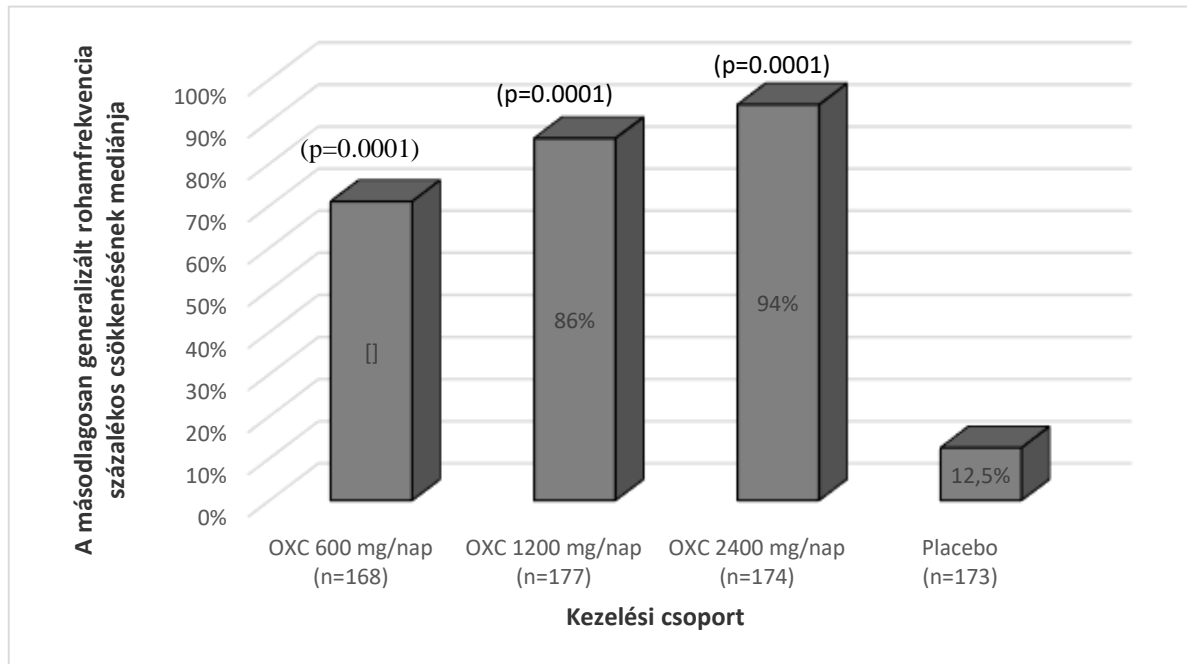
9. ábra

A responderok ($\geq 50\%$ rohamfrekvencia csökkenés) százaléka a kettős-vak kezelési szakaszban a baseline időszakhoz képest. A p értékek a placebo csoporttal való összehasonlítást jelentik.



10. ábra

A parciális rohamfrekvencia százalékos csökkenésének mediánja a kettős-vak kezelési fázisban a baseline időszakhoz képest. A p értékek a placebo csoporttal való összehasonlítást jelentik.



11. ábra

A másodlagosan generalizált rohamfrekvencia százalékos csökkenésének mediánja a kettős-vak kezelési szakaszban a baseline időszakhoz képest. A p értékek a placebo csoporttal való összehasonlítást jelentik.

15.táblázat

Nemkívánatos eseményt rögzítő betegek száma az egyes (oxcarbazepin, vagy placebo) kezelési csoportokban

AE: nemkívánatos esemény, OXC: oxcarbazepin

	Kezelési csoport				
	OXC 600 mg/nap (n=168)	OXC 1200 mg/nap (n=177)	OXC 2400 mg/nap (n=174)	Összes OXC-szedő (n=519)	Placebo (n=173)
AE-t jelzők száma	141 (83.9)	160 (90.4)	170 (97.7)	471 (90.8)	132 (76.3)

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 (25-75%-os rohamfrekvencia csökkenés); 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. (Részletek az 12.-13. ábrán láthatóak).

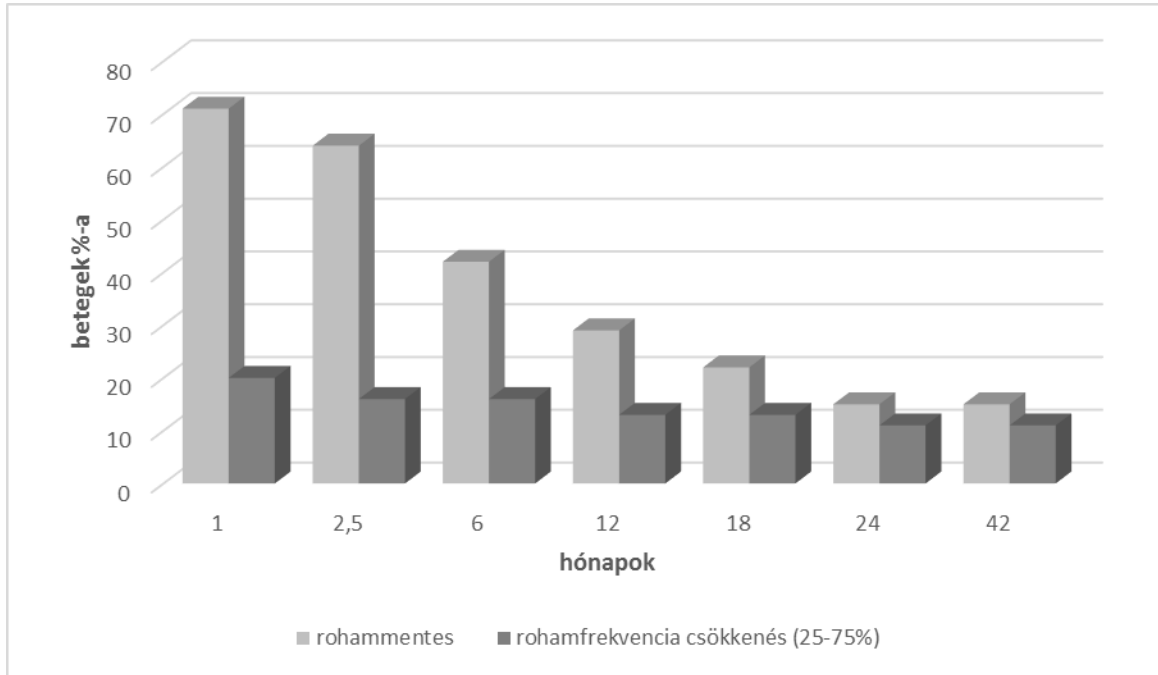
A másodlagosan generalizált rohamokat 33 beteg mutatott, közülük 11 beteg esetében ezek a teljes követési időszakban megszűntek.

CLN-CLB váltás után (a betegek 40%-ában) minden esetben tartós javulás következett be.

Mellékhatás 29%-ban jelentkezett (álmosság, hostilitás, ataxia, idegesség, szédülés).

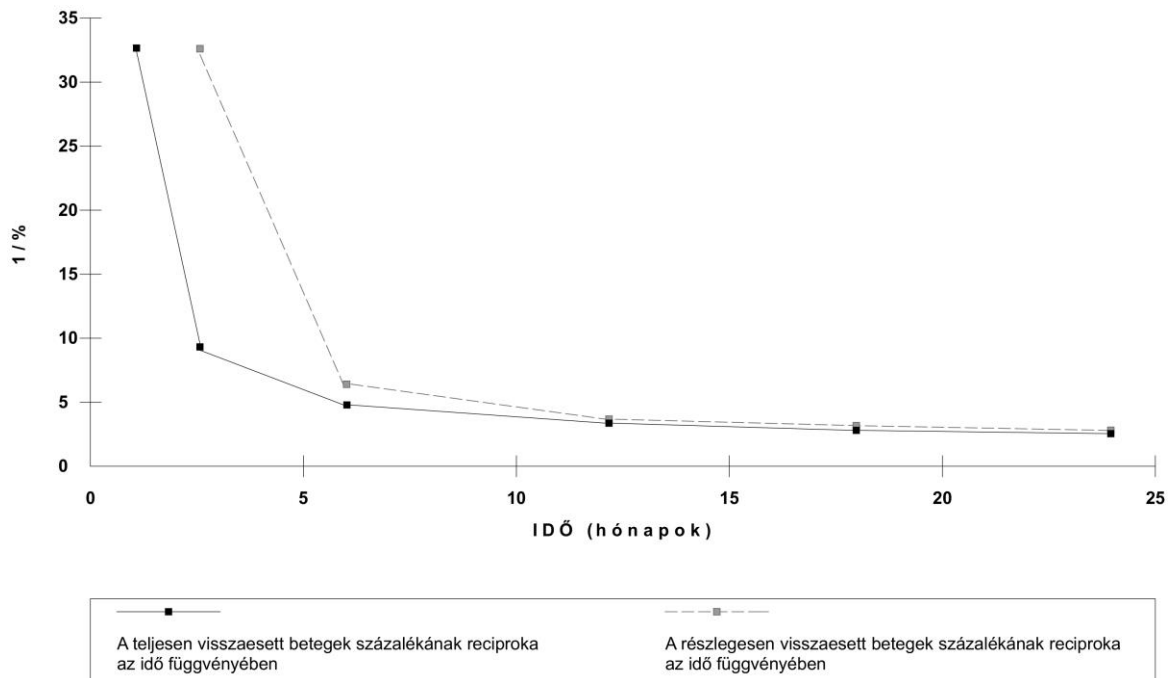
Összehasonlítottuk azon betegek klinikai adatait, akiknél 2.5 hónapon belül teljes tolerancia alakult ki (n=6) azokkal, akiknél egyáltalán nem alakult ki tolerancia (n=14).

A gyors és teljes visszaesést mutató csoportban a CLB beállítása előtt frekvensebb temporális spike-ok látszóttak az EEG vizsgálatokon ($p < 0.05$), míg a többi számításba vett klinikai paraméterben a két csoport között szignifikáns különbségek nem voltak.



12. ábra

Long-term clobazam hatás



13. ábra

A clobazam hatásvesztése

4.4.1. Levetiracetam hatékonyság vizsgálata

A parciális epilepsziás csoport 30 betege közül 5 fő (16%) tartósan rohammentes lett, tíz beteg (33%) rohamállapota tartósan javult. Két beteg négy, illetve hat hónapos rohammentesség után teljesen visszaesett, 12 beteg esetében (40%) a LEV hatástalan volt, míg egy esetben paradox hatás (rohamszorulat) jelentkezett. A vizsgálat végén ebben a csoportban 18 beteg (60%) maradt LEV kezelésem, hatan monoterápiát kaptak. A LEV elhagyásához öt beteg esetében hatástalanság és mellékhatások együttállása, egy esetben paradox hatás és mellékhatások, öt esetben hatástalanság, egy esetben visszaesés vezetett. A hatékonyság ebben a csoportban egy esetet kivéve hosszú távon fennmaradt. Mellékhatások 17%-ban jelentek meg (álmosság, szédülés, fejfájás, pszichés dekompenzáció, illetve egy esetben vérszékeség); emiatt a gyógyszert egyetlen esetben sem kellett teljesen elhagyni. (Részletek a 4. táblázatban láthatóak).

A malignus vagy malignizálódott, heterogén epilepsziászindrómák csoportjában rohammentesség nem volt elérhető. A 16 betegből hat esetben (37%) tartós javulást észleltünk, négy fő (25%) 4-15 havi átmeneti javulás után teljesen visszaesett. Mellékhatás (ingerlékeség) két beteg esetében jelent meg hatástalanság, ill. rohamszorulat mellett (4. táblázat).

Az IGE csoportban hét fő (77%) tartósan rohammentes lett, egy beteg esetében a rohamok száma legalább felére csökkent, míg egy beteg két hónapos rohammentesség után teljesen visszaesett. Egy beteg esetében a (korábban is jellemző) impulzivitás fokozódott, egy másik esetben 2000 mg levetiracetam mellett fejfájás, aluszékeség jelentkezett, ami az adag csökkentésekor megszűnt (4. táblázat).

4.4.2. Lacosamid hatékonyság vizsgálata

A vizsgálat első szakaszának eredményeit a 4. ábra foglalja magába.

A LCM adjuválása után a 43 betegből hat fő (14%) tartósan (a 12-22 hónapos követési időszakban mindvégig) rohammentes volt. Tartós (12 hónapot elérő) javulás mutatkozott 11 betegnél (25%), ami tehát legalább 50%-os rohamfrekvencia-csökkenést jelentett, de ezen túl 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.

A 43 betegből 22 fő kapott „hagyományos” nátriumcsatorna blokkoló szert is (CBZ, OXC, PHT, LTG), közülük a vizsgált szer 14 esetben hatékony volt.

Mellékhatás (enyhe szédülés, aluszékonyság) 15 betegnél (35%) jelent meg, közülük 11 kapott „hagyományos” nátriumcsatorna blokkoló szert. Mellékhatás miatt egyetlen esetben sem kellett a LCM-ot teljesen elhagyni.

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 feszültségfüggő nátriumcsatornák gyors inaktivációját blokkoló carbamazepin, vagy oxcarbazepin beállítása hasonlóan sikeres volt, míg a LEV minden esetben hatástalannak bizonyult vagy állapotromlást okozott (5. táblázat).

A LCM-dal sikertelenül kezelt betegek szelektált csoportjában korábban carbamazepin vagy oxcarbazepin szinte minden esetben hatástalan volt (6. táblázat).

A két szelektált betegcsoport életkora (átlag=48.5 és 45.4; szórás=18.1 és 19.1) és visszamenőleges követési ideje (átlag=8.1 és 6.3; szórás=2.6 és 2.6) nem tért el jelentősen. A két csoport között nem volt szignifikáns eltérés a betegség tartamban Mann-Whitney-féle U-teszttel ellenőrizve ($U=51.5$; $p=0.148$). A rohamfrekvencia összehasonlítása során kétmintás t-próbát alkalmazva szintén nem találtunk jelentős különbséget ($df=15$; $p=0.988$). A kezeléstörténetekben korábban beállított antiepileptikumok számát vizsgálva kétmintás t-próbával szignifikánsan nagyobb értéket találtunk a LCM-al sikertelenül kezelt betegek szelektált csoportjában. Általában tehát elmondható, hogy ez a csoport a másikhoz képest 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 kiindulópontja) LCM beállítása után ismét javulás következett be (5. ábra). 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 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 (5. ábra).

A CBZ+ és CBZ- csoport nem különbözött a demográfiai jellemzők és a követési idők tekintetében (valamennyi esetben $p > 0.536$). Ugyanígy nem voltak lényeges különbségek az epileptológiai paraméterek tekintetében sem (valamennyi esetben $p > 0.26$); kivéve a kezeléstörténetben szereplő, beállított antiepileptikumok számát: a CBZ+ csoportban szignifikánsan kevesebb próbálkozás látszott, mint a CBZ- csoportban (F: 25.11; df:1; $p < 0.0001$).

A leggyakoribb antiepileptikum kombináció a különböző kezelési utakon a valproát/lamotrigin volt (10 beállítás), amit külön is értékeltünk (5. ábra). A valproát/lamotrigin kombináció a CBZ+ és CBZ- csoportokban 2-2 alkalommal eredményezett „javulást”.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1.1. Gépjárművezetésben releváns kognitív részképességek vizsgálata

Epilepsziások gépjárművezetői alkalmasságának megítélésekor a döntő szempont természetesen a rohammentesség kérdése, vagy roham esetén azok klinikuma, alváshoz köthetősége (Fisher és mtsai 1994, L Devlin és mtsai 2012, Gastaut 1987).

Felmerülnek másrésről neuropszichológiai szempontok is, hiszen például az első és második generációs antiepileptikumok mellékhatásai (Vermeulen és Aldenkamp 1995, Gillham és mtsai 1990, Galassi és mtsai 1992, Thompson 1992, Cull és Trimble 1985), vagy maga az epilepsziás működészavar is (Dreifuss 1992, Binnie és mtsai 1990, Glowinski 1973, Mirsky és mtsai 1960) érinthet olyan kognitív részműködéseket, amelyek gépjárművezetéskor is relevánsak (pl. fenntartott figyelem, pszichomotoros teljesítmény, memória, mentális sebesség és feldolgozás).

Hangsúlyozzuk, hogy a vizsgálatunkba bevont TLE és IGE betegek gépjárművezetői alkalmasságának kérdését pusztán neuropszichológiai oldalról közelítettük meg. Figyelemreméltó ugyanakkor, hogy ezeket a teljesítményeket nem befolyásolta a megelőző időszak rohamfrekvenciája.

Epilepsziások gépjárművezetői képességeinek speciális (erre a célra fejlesztett) műszeres vizsgálatáról egyébként alig találni publikációt (Kasteleijn-Nolst Trenite és mtsai 1987), Magyarországon korábban hasonló vizsgálat biztosan nem történt. Az általunk használt MST-CARAT berendezés ilyen „célműszer” volt, melynek regisztrátumaiból képezhető paraméterek elsősorban (de nem kizárólagosan) az összetett mozgáskészség elsajátításának folyamatát, másrésről (perifériás feladat beiktatásával) a megtanult vezérlőmozgás stabilitását jellemzik.

Ebben a fázisban csak néhány alapvető paramétert vettünk figyelembe, a berendezés által rögzített nagytömegű adat azonban későbbi részletesebb elemzésekhez is táptalajt nyújthat.

Eredményeink alapján a VPA monoterápiát kapó IGE csoport egyetlen teljesítménymutatóban sem maradt el a kontrolloktól. A TLE betegek, és ezen belül is elsősorban a nem (CBZ) monoterápiát kapók azonban mind a feladatmegoldás sikerét

alapvetően jellemző POT-T és POT-D (mennyiségi), mind a PXY-T (minőség) paraméter alapján lényegesen ($p < 0.001$) gyengébben teljesítettek a kontrolloknál.

Az, hogy a TLE és a kontrollcsoport közötti felmérő szakaszban tapasztalt POT teljesítménykülönbség a zavarásos szakaszban közel változatlan maradt csak úgy értelmezhető, hogy a TLE betegek teljesítményét a zavarásos ingerek - a teljes zavarásos szakaszt figyelembe véve - negatívan befolyásolták. A szabályozás következményeként ugyanis a kontrollszemélyek a zavarásos időszakra általában nehezebb, a TLE betegek általában könnyebb feladatot kaptak, tehát a POT teljesítménykülönbségnek csökkennie kellett volna.

Ugyanakkor a POT-E és POS-E teljesítmények összevetése azt támasztja alá, hogy a TLE és IGE betegek vezérlőmozgása a zavarásos ingerek közvetlen időköznyezetében nem dezorganizálódik jobban, mint a kontrolloké. Figyelemreméltó továbbá, hogy az epilepsziás betegek perifériás jelzésekre (zavarásos ingerekre) adott válaszainak átlagos reakcióideje és hibaszázaléka a kontrollokhoz hasonló volt.

A PB szedő betegek hangsúlyozottan rossz teljesítménye az irodalmi adatok alapján várható volt (Meador és mtsai 1995, Edeh 1985, Novak 1991).

5.1.2. Rövid távú téri-vizuális és verbális memória vizsgálata

Vizsgálatunk eredményeinek értelmezésekor szem előtt kell tartanunk, hogy az epilepszia súlyossága mind a TLE, mind az IGE betegcsoportban az átlagosnál kifejezettebb volt, valamint azt, hogy a különböző szempontok szerint képzett vizsgálati csoportokba viszonylag kevés beteg került. Vizsgálatunk (hazai előzmények nem lévén) magán hordja az útkeresés jegyeit is.

Az antiepileptikumok és a rövid távú memóriateljesítmények közötti kapcsolatokról vizsgálatunk adatai alapján csak óvatos következtetések vonhatóak le, bár az adatok sokszempontú feldolgozása, összetett és soktényezős statisztikai modellek alkalmazása során egyes tendenciák jól kirajzolódnak. Természetesen ezt a kérdést elméletileg helyesebb lenne úgy vizsgálni, hogy ugyanazt a beteget gyógyszermentesen, vagy más antiepileptikum szedése mellett is teszteljük, vagy például placebot adunk, ennek azonban komoly etikai korlátai vannak, különösen egy ilyen problémás, gyógyszeresen nehezen beállítható betegcsoportnál. Eredményeink feldolgozásakor abból a kontrolllos

vizsgálatokkal is alátámasztott tényből kellett kiindulnunk, hogy a terápiás sávban lévő CBZ vagy VPA monoterápia nem rontja számottevően a memóriát (Prevey és mtsai 1996). A számítógépes tesztelés közben nem volt lehetőségünk EEG vizsgálatot sem végezni, ami az eredmények még árnyaltabb feldolgozását tette volna lehetővé.

Kimutattuk hogy a kontrollok és a CBZ illetve VPA monoterápiát kapó TLE- és IGE betegek rövid távú téri-vizuális memóriateljesítményének (F_HM) alakulásában a Raven-teszttel mért IQ meghatározó szerepű, de az epilepsziás csoportokban szignifikánsan gyengébb fenntartott figyelem is jelentőséggel bír. Bár a TLE betegek teljesítménye a vártnak megfelelően gyengébb volt a kontrollokénál, a fenti tényezők kiszűrése után a csoportok közötti különbségek megszűntek. A CBZ illetve VPA monoterápiát kapó TLE és IGE betegek összehasonlításakor az IQ, a fenntartott figyelem, valamint a rohamfrekvencia (kb. egyforma) zavaró hatását kellett kiszűrniük, ezután a két csoport FCORSI teljesítménye között nem látszott különbség.

A rövid távú verbális memóriát jellemző mutatóban (V_HM) elért teljesítmények az alapjellemzőktől viszonylag függetlenül alakultak; a monoterápiát kapó IGE, TLE, valamint a kontrollok összehasonlításakor csupán az IQ tendenciaszerű hatása mutatkozott, az IGE-TLE összehasonlításakor ettől is el lehetett tekinteni. Ha ezt az IQ hatást kivonjuk, akkor is jelentősen gyengébb a TLE csoport teljesítménye a kontrollokhöz képest. Az IGE-TLE összehasonlításakor a TLE betegek teljesítménye tendenciaszerűen gyengébb volt.

Vizsgálatunk eredményei tehát amellet szólnak, hogy a rövid távú verbális memória (V_HM) elemzésekor nem lehet megkerülni a tényt, hogy a temporális lebenyi epilepsziás működészavar önmagában is negatív tényező lehet (Glowinski 1973, Masui és mtsai 1980, Hermann és mtsai 1987, Martin és mtsai 1988, Helmstaedter és Witt 2017).

Az adatok értelmezésekor kérdésként merülhet fel a temporális lebenyi epilepsziás fókusz oldaliságának kérdése is. A mi vizsgálatunkban a verbális és téri-vizuális memóriateljesítmények alakulása a temporális fókusz oldaliságától független volt, bár csak monoterápiát kapó, szigorú kritériumok alapján szétválasztott, kis számú TLE beteget hasonlítottunk össze. Ez az eredmény részben úgy magyarázható, hogy az intelligensebb betegek az FCORSI (téri-vizuális) feladat megoldásakor verbális stratégiákat is alkalmaztak, amire a feladat kismértékben módot nyújt.

TLE betegek verbális memóriazavarainak kérdése az irodalomban nagy részletességgel kerül átvilágításra, a vizsgálatunkban alkalmazottnál rendszerint differenciáltabb, nem számítógépes tesztkészlettel (Barcs és mtsai 1992). Ezáltal a verbális memórián belüli egyes részműködések is elemezhetőkké váltak, de hiányzik a számítógépes technikákat jellemző megbízhatóság a teszt és az ismételt teszt, az ingeranyag standard megjelenítése, a válaszüdők precíz regisztrálása vonatkozásában.

Más tényezők vonatkozásában figyelemre méltó, hogy nem találtunk kapcsolatot a betegség tartam és a memóriateljesítmények között, még ha az idevonatkozó publikációk ellentmondásosak is (Dodrill és Matthews 1992).

Kiemelést érdemelnek a vizsgálatba kerülés előtti rohamfrekvenciák és a teszteljesítmények közötti szoros kapcsolatok.

Nem kétséges, hogy a súlyos depresszió ronthatja a memóriateljesítményeket (Lishman 1972, Liik és mtsai 2009), a mi vizsgálatunkba bevont TLE és IGE betegek Beck-féle depresszió kérdőíven elért pontszámai azonban az egészséges kontrollokénál nem voltak magasabbak, így a depresszió szignifikáns hatására eleve nem számíhattunk.

Vizsgálatunk alapján nem zárható ki, hogy a kontrollokénál szignifikánsan gyengébb fenntartott figyelemi teljesítmény, ami (az IQ meghatározó szerepe mellett) negatív hatással volt az F_{HM} teljesítményekre (ritkán a V_{HM} teljesítményekre is), az antiepileptikumok negatív hatását is tükrözi.

Kiemeljük, hogy a biterápiát kapó betegek memóriateljesítményei nem feltétlenül rosszabbak a monoterápiát kapóknál, sőt ez a kapcsolat sokszor fordított előjelű.

Az (adjuvált) antiepileptikumok típusa szerint szétválasztott homogén kisebb csoportokat vizsgálva, a legrosszabb teljesítményt a fenobarbitált vagy primidont (PB-ra bomlik) kapó IGE betegek nyújtották; az FCORSI feladatban ez a teljesítmény egyetlen TLE csoportot (CBZ+CLN) leszámítva valamennyi más csoportnál szignifikánsan kisebb volt. Kiszűrve azonban a Raven IQ (meghatározó) és a fenntartott figyelem hatását, szignifikáns gyógyszerhatást igazolni nem lehetett, a VCORSI teljesítményt leíró statisztikai modellben pedig egyik számba vett tényező sem volt alkalmas a memóriakülönbségek magyarázatára. Mindenképpen figyelemreméltó, hogy volt az IGE formakörbe sorolható betegeknek egy nehezen kezelhető (fenobarbitált, vagy primidont kapó) alacsony Raven IQ-jú csoportja, akiknél a TLE betegekénél is gyengébb téri-vizuális rövid távú memóriateljesítményt mérhettünk.

A barbiturát, vagy barbiturátra bomló antiepileptikumok kedvezőtlen hatásait a rövid távú memória (és más kognitív működésekre) korábbi vizsgálatok a legmeggyőzőbben alátámasztják (Meador és mtsai 1995). A mi vizsgálatunkban az IGE betegeknek ezt az eleve súlyosabb, kényszerűségből fenobarbitált vagy primidont kapó, alacsony Raven IQ-jú csoportját nem tesztelhetjük más gyógyszer szedése mellett, így nem tudhatjuk, hogy pl. a fenntartott figyelem gyengeségében mennyire játszott szerepet a gyógyszerhatás.

A fenitoint szedő betegek jó, a clonazepamot kapók tendenciózusan gyengébb FCORSI teljesítményei több tanulmány alapján (Meador és mtsai 1991, Cull és Trimble 1985, Steru és mtsai 1986) is várható volt, a mi vizsgálataink szerint azonban ezek alakulásában sem bizonyítható a gyógyszerek szerepe.

5.2. Különböző napi dózisú oxcarbazepin hatékonyságának vizsgálata.

A vizsgálat az alkalmazott napi antiepileptikum-dózis optimalizálásának fontosságára hívja fel a figyelmet FR parciális epilepsziás betegek gyógyszeres kezelésekor. Abban a vizsgálati csoportban, ahol napi 2400 mg volt az adjuvált OXC dózis, a responder betegek aránya 50% volt, míg 600 mg mellett mindössze 27%. Az életminőség szempontjából igen jelentős másodlagosan generalizált rohamok csökkenése ugyanezt a tendenciát tükrözte. Mindez azt mutatja, hogy a betegek egy részénél csak magasabb napi dózisok hatékonyak; az optimális dózis betegtől függően más-és más.

Az adjuvált optimális OXC dózissal kapcsolatos eredmények hasonlóak korábbi kontrollált monoterápiás vizsgálatok eredményeihez (Schachter és mtsai 1999, Beydoun és mtsai 2000). Érdemes kiemelni, hogy az OXC adjuváció után javult betegek 74%-a korábban CBZ-t kapott, ami amellet szól, hogy a két szer hatásmechanizmusa nem lehet teljesen azonos.

Nehezen kontrollálható epilepsziás rohamok esetén egyébként gyakori az indokolatlan túldozírozás, vagy az indokolatlan politerápia kialakítása. Egy régebbi vizsgálatunkban 90 monitorozott betegünk közül 17 esetben (19%) a korábbi antiepileptikumok dózisának jelentős redukciója ellenére sem jelentkeztek epilepsziás rohamok (16. táblázat).

A látszólagos rezisztencia oka azonban sokszor a túl alacsony dózisok adása. FR betegek körében például nincsenek magas szintű bizonyítékok arra nézve, hogy az új antiepileptikumok (beleértve a 3. generációs szereket) hatékonyabbak lennének a régebbieknél (Löscher és Schmidt 2011). Akik emellett érvelnek (Callaghan 2007, Luciano és Shorvon 2007) nem mutatnak fel megfelelő bizonyítékot arra nézve, hogy a betegek korábban az adekvát régi antiepileptikumaikat a maximális napi dózisban kapták volna. A régi antiepileptikumok dózisának maximalizálása korábban farmakorezisztensnek tekintett betegek 31%-nál rohammentességhez vezetett (Schmidt 1983).

Vizsgálatunk is megerősíti, hogy a nagyobb dózisok növelhetik a nemkívánatos események (mellékhatások) előfordulásának kockázatát. Az ilyen típusú kockázatok (reális klinikai körülmények között) csökkenthetőek az eredeti szer(ek) dózisának redukciójával (ezáltal csökkentve a „gyógyszerterhelés”-t), vagy lassúbb, rugalmasabb titrációs stratégiával.

Vizsgálatunk merev és szigorú kritériumai mindezekre nem adott lehetőséget.

16. táblázat

Epilepsziás rohamot gyógyszeres csökkentés ellenére sem mutató betegek monitorozáskor
 TLE: temporális lebeny epilepszia, PNES: pszichogén nem epilepsziás roham, IGE: idiopátiás generalizált epilepszia, PLE parietális lebeny epilepszia, FLE: frontális lebeny epilepszia, KPR: komplex parciális roham, OXC: oxcarbazepin, LTG: lamotrigin, CBZ: carbamazepin, CLN: clonazepam, VPA: valproát, TPM: topiramát, LEV: levetiracetam, NT: nullterápia

Diagnózis	Roham	Antiepileptikumok
01. TLE+PNES	PNES	OXC, LTG
02. TLE?	PNES	CBZ, CLN
03. IGE	PNES	VPA, LTG
04. TLE	-----	VPA, CBZ, GBP, CLB
05. TLE	-----	VPA, PRIM, TPM
06. TLE	----	(NT) VPA, LTG
07. PLE	----	OXC
08. TLE	----	LTG
09. FLE?	PNES	LEV, GBP, CLN
10. TLE	-----	LTG, CBZ
11. TLE	-----	LTG, CBZ
12. TLE+PNES?	-----	GBP
13. FLE	PNES	TPM, LEV
14. TLE	----	LEV, LTG
15. TLE	-----	CBZ, CLB
16. TLE	----	CBZ, LTG, TPM
17. TLE	PNES	LTG, TPM, LEV

5.3. Carbamazepin mellé adjuvált clobazam kezelés hatékonyságának és hatásvesztésének vizsgálata

A clobazam (1,5 benzodiazepin) (CLB) eredetileg anxiolitikumként került bevezetésre a klinikai gyakorlatba és a parciális (elsősorban temporális) epilepsziákhoz társuló affektív zavarokban ezt ki is használjuk. A CLB nagyobb antiepileptikus specificitással bír, mint a tradicionális 1,4 benzodiazepin clonazepam (Gastaut és Low 1979, Steru és mtsai 1986), kevesebb a szedatív, kognitív mellékhatása, így előnyt élvez olyan esetekben, amikor ezek a szempontok különösen fontosak (Robertson 1986, Cull és Trimble 1985, Trimble 2002).

A korábbi kontrollált (Koeppen és mtsai 1987) és nyílt vizsgálatok (Canadian Clobazam Cooperative Group 1991) alapján adjuváns kezelésként valamennyi rohamtípusban, mind gyermekkori, mind felnőttkori farmakorezisztens epilepsziákban hatékony (Michael 2008). A vizsgálatokba legnagyobb számban farmakorezisztens TLE betegek kerültek. Ebben a betegcsoportban a carbamazepin mellé adott CLB hatékonyságát a mi vizsgálatunk is jól mutatja; 2.5 hónap elteltével a betegek 64%-a, 6 hónap után 42%-a rohammentes volt, és a rohammentesség a betegek 15%-nál hosszú távon fennmaradt. A CLB legalább annyira hatékony volt a másodlagosan generalizált tónusos-clónusos rohamok kezelésében, mint a komplex parciális rohamok esetén. A CLB tartós adásakor felmerülő legnagyobb probléma a hatásvesztés (tolerancia) kialakulása, amelyet a nyílt vizsgálatok széles határok (0-86%) között írnak le (Robertson 1986, Shimizu és mtsai 2003).

A CLB hatásvesztésével kapcsolatban számos fontos kérdés maradt nyitva; így a tolerancia pontos előfordulása, a kialakulásához szükséges idő, a prediktív klinikai adatok.

A korábbiakkal összevetve a mi vizsgálatunkba vont betegek sokkal homogénebb csoportot alkottak, a követési idő többnyire hosszabb volt, és a toleranciával kapcsolatban sokkal nagyobb mennyiségű adatot vizsgáltunk meg. A CLB beállítása utáni első 3 hónap eseményeinek szoros követése különösen kritikusnak tűnt.

Vizsgálatunk alapján világosnak tűnik, hogy a CLB tolerancia problémája aligha túlértékelt.

A tolerancia kifejlődése (súlyosságától függetlenül) az első 6 hónapban kétszer annyi betegnél volt megfigyelhető, mint a második 6 hónapban, megjelenése 3-szor gyakoribb volt az első 12, mint a második 12 hónapban, viszont 24 hónap után nem volt több visszaesés. A teljes tolerancia kialakulása a legnagyobb számban az első 3 hónapban (különösen a 2. és 3. hónapban) volt megfigyelhető, míg a részleges tolerancia a második 3 hónapos időszakban.

Korábbi vizsgálatok alapján a CLB kezelés alatti klinikai javulás gyakran paralel halad az EEG-javulással (Scott és Moffet 1985, Franceschi és mtsai 1983); a nagyobb fokú fokális epileptiform aktivitás, vagy annak visszatérte prediktora a korai toleranciának és a gyenge hatásnak. A mi vizsgálatunk azt mutatja, hogy a CLB beállítása előtti nagyobb fokális epileptiform aktivitás szintén egy prediktora a kedvezőtlen kimenetelnek.

Néhány vizsgálat (Scott és Moffet 1986, Martin 1981) amellet szól, hogy a tolerancia valószínűsége kisebb alacsony CLB dózisok adása mellett. A mi vizsgálatunkban a két csoport CLB dózisa között statisztikailag szignifikáns különbség nem volt, de a gyors és teljes visszaesést mutató csoportban a CLB dózisok tendenciózusan nagyobbak voltak.

A CLN lecserélése CLB-ra (a betegek 40%-ánál) valamennyi esetben állapotjavulást hozott. A CLN cseréjére a legtöbb esetben CLN tolerancia, másoknál hatástalanság, kevés esetben mellékhatások miatt került sor. Vizsgálatunk amellet szól, hogy nincs kereszt-tolerancia a két benzodiazepin között. Ez rendkívül fontos szemponttá válhat például status epilepticus kezelésekor, vagy más akut helyzetben. Negyven betegből (akik a CLB beállítása előtt bármikor kaptak CLN-ot) 18 fő tartósan javult CLB beállítása után; a CLB elvételére nem is került sor. Vizsgálatunk amellet szól, hogy a betegek bizonyos csoportjában a CLB adása a hosszú távú kezelésben sokkal előnyösebb, mint a CLN. Gyakorlati szempontból jelentős, hogy tolerancia kialakulása esetén a két szer 2-3 hétre kicserélhető, majd visszaállítható, mivel a CLB és a CLN ily módon általában gyorsan visszanyeri a rohamvédő erejét (Gent és mtsai 1985).

A leggyakoribb mellékhatás (18%) az álmoság volt, ami a napi adag csökkentésekor megszűnt. Tapasztalataink szerint napi 20 mg CLB dózis mellett a hatékonyság megmarad, mellékhatás pedig alig van. Mellékhatás miatt egyébként egyetlen esetben sem volt szükség a CLB leépítésére.

5.4.1. Levetiracetam hatékonyság vizsgálata

A széles hatáskörű levetiracetam (LEV) (alfa-etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamid) kiemelkedő hatékonyságát és jó tolerálhatóságát refrakter parciális epilepsziák adjuváns kezelésében korábbi és közelmúltbéli vizsgálatok (Shorvon és mtsai 2000, Cereghino és mtsai 2000, Ben-Menachem és mtsai 2003, Kang és mtsai 2013), több metaanalízis (Otoul és mtsai 2005, Bodalia és mtsai 2013, Mbizvo és mtsai 2012) bizonyítja. A súlyosan FR betegek esetében tapasztalt figyelemre méltóan magas, közel 9%-os rohammentességi arány (Otoul és mtsai 2005) közvetlen összefüggésben lehet a szer sajátos hatásmechanizmusával: a LEV az SV2A szinaptikus vesicularis proteinhez kötődve modulálja a preszinaptikus neurotranszmitter felszabadulását (Lynch és mtsai 2004).

A kitűnő kémiai és közel ideális farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkező LEV (Patsalos 2000) kifejezetten alkalmas adjuváns kezelésre, de monoterápiára is (Alsaadi és mtsai 2005).

Bár a nyílt, retrospektív vizsgálatok eredményei az ismert korlátok (beteganyag, módszerek) miatt nehezen hasonlíthatók össze, vizsgálatunk parciális epilepszia csoportjában talált tartós rohammentességi (16%) és javulási arány (33%) általában magasabb a mások által közöltekénél (Patsalos 2004, Depondt és mtsai 2006).

Megjegyezzük, hogy a legjobb eredményt az IGE csoportban találtuk; kilencből hét fő (77%) tartósan rohammentes lett.

A „malignus vagy malignizálódott epilepszia-szindróma” (frontális vagy multifokális nem kategorizálható epilepszia, ill. Lennox-Gastaut, malignizálódott IGE) heterogén csoportban a 16 betegből hat esetében (37%) jelentős és tartós javulást láttunk. Ez azért jelentős eredmény (még ha rohammentességet itt elérni nem is sikerült), mert ezeknél a betegeknél korábban valamennyi rendelkezésre álló adekvát antiepileptikum, azok változatos kombinációi kipróbálásra kerültek anélkül, hogy a rosszullétek számában, súlyosságában érdemi javulás történt volna.

Önmagában mellékhatások miatt a gyógyszert egyetlen esetben sem kellett elhagyni. Érdekes tapasztalat, hogy a 12 esetből, ahol a parciális epilepsziás csoportban (n=30) a LEV hatástalan volt, 5 esetben mellékhatások is együtt álltak.

Mind a parciális epilepsziás, mind az IGE csoportban (hat, illetve öt beteg esetében) sikeres monoterápiát alakítottunk ki, amely egybeesik más tanulmányok kedvező tapasztalataival (Ben-Menachem 2003, Alsaadi és mtsai 2005).

5.4.2. Lacosamid hatékonyság vizsgálata

A lacosamid (R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxi-propionamid) epilepsziás rohamvédő hatását a feszültségfüggő nátriumcsatornákon fejt ki, azok lassú inaktivációjának serkentésével (Beyreuther és mtsai 2007).

A régebbi nátriumcsatorna blokkoló szerekhez képest (amilyen pl. a CBZ, amely a feszültségfüggő nátriumcsatornák gyors inaktivációját blokkolja) hatásmechanizmusa tehát újnak és egyedinek mondható. A szer kémiai tulajdonságai kedvezőek; farmakokinetikája közel van az ideálshoz, alacsony a kölcsönhatási potenciálja, minimális a plazmafehérjékhez való kötődése (Horstmann és mtsai 2002, Bialer és mtsai 2002).

Az orális készítmény hatásosságát és biztonságát felnőtt FR parciális epilepsziás betegek adjuváns kezelésében három véletlen besorolásos, placebo kontrolllos, multicentrikus vizsgálat (Ben-Menachem és mtsai 2007, Halász és mtsai 2009, Chung és mtsai 2010) is megerősítette. Ezeket jól egészítik ki a hosszabb távú hatékonyságot és megbízhatóságot alátámasztó (prospektív, vagy retrospektív), reális klinikai körülmények között végzett nyílt vizsgálatok eredményei (Villanueva és mtsai 2012, Flores és mtsai 2012, Stephen és mtsai 2011, Villanueva és mtsai 2013).

A lacosamid (LCM) 400 mg-os napi adagja jó egyensúlyt jelentett a hatékonyság és a tolerálhatóság között.

Figyelemreméltó a három multicentrikus, véletlen besorolásos, placebo kontrolllos vizsgálatba bevont betegek nagyfokú farmakorezisztenciája. A LCM beállítása előtt a betegek 40-50%-a betegségtörténetük során legalább hét különböző antiepileptikumot kapott, míg két vizsgálatban (Halász és mtsai 2009, Chung és mtsai 2010) a betegek 70-80%-a négy vagy több antiepileptikumot kapott korábban. A responder betegek aránya (400 mg LCM napi dózis mellett) 38-41% volt, viszont a rohammentes betegek száma nem érte el az 5%-ot, ami meglehetősen alacsony szám. A rohammentes betegek aránya

azonban lényegesen magasabb a legnagyobb retrospektív (Villanueva 2013 és mtsai) és prospektív (Villanueva és mtsai 2012) nyílt vizsgálatokban (15%, illetve 24%), ami elsősorban a rugalmasabb antiepileptikum- dózisoknak és az életszerűbb vizsgálati kritériumoknak köszönhető.

A saját retrospektív vizsgálatunkban tapasztalt 39%-os responder és 14%-os rohammentes betegarány jól összeesik a mások hasonló vizsgálatában talált eredményekkel, megjegyezve azt, hogy a mi betegeink (a korábban beállított antiepileptikumok számát alapul véve) valószínűleg nehezebben kezelhetőek voltak.

Várakozásainknak megfelelően a LCM kombinálása más, „hagyományos” nátriumcsatorna blokkoló szerrel (fenitoin, carbamazepin, oxcarbazepin, lamotrigin) fokozta a központi idegrendszeri mellékhatások megjelenésének kockázatát (Novy és mtsai 2011), a rosszabb tolerálhatóság azonban nem jelentett rosszabb hatékonyságot (Flores és mtsai 2012, Stephen és mtsai 2011). Az összességében 33%-ban előforduló enyhe, reverzibilis mellékhatások (szédülés, aluszékonyság) egyetlen esetben sem tették szükségessé a LCM elhagyását. Az együtt adott nátriumcsatorna blokkoló szer, vagy a LCM dózisének csökkentése minden esetben megoldást jelentett (Edwards és mtsai 2012).

5.4.2.1. Lacosamid hatékonyság prediktorainak vizsgálata

Vizsgálatunk második szakaszának eredményei általában véve aláhúzzák a régi klinikai megfigyeléseket, miszerint a korábban beállított antiepileptikumokkal nyert tapasztalatok, az ismert hatásmechanizmusok figyelembevétele hasznos és fontos tényezője lehet az antiepileptikum-szelekció folyamatának.

Vizsgálatunk azt mutatja, hogy a nehezen kezelhető parciális epilepsziás betegeknek van egy olyan csoportja, ahol a feszültségfüggő nátriumcsatornák gyors inaktivációját blokkoló CBZ, OXC és a lassú inaktivációt serkentő LCM egyaránt hatékony.

Még ha ez a hatékonyság nagy valószínűséggel nem is végleges, az adott beteg életminősége szempontjából mégis jelentős idő lehet (Rajna 2011).

5.4.3. Követhető gyógyszerutak feltárása és elemzése a betegek gyógyszerertörténetében

Mindeddig nincsenek arra vonatkozó útmutatások, hogy nehezen kezelhető felnőtt, parciális epilepsziás betegek gyógyszeres kezelését hosszabb távon hogyan vezessük, az ismert hatásmechanizmusoknak milyen szerepe lehet az antiepileptikum-szelekciós folyamatban. A feltárt kezelési utakat ezért tartjuk jelentősnek.

Vizsgálatunk hosszmetzeti adatai azt mutatják, hogy a harmadik generációs LEV és TPM a farmakorezisztens, CBZ-re nem reagáló betegek egy részében akár 2-5 sikertelen próbálkozás után is hatékony lehet (5. ábra), (Schiller és Najjar 2008). Feltételezzük, hogy ebben nagy szerepet játszik a LEV ismert, a többi antiepileptikumtól alapvetően különböző rohamellenes hatásmechanizmusa (Lynch és mtsai 2004), valamint az, hogy a szintén széles hatásspektrumú TPM esetében a hatásmechanizmusok egyedi konstellációja valósul meg (Ben-Menachem 1997). Ebben a vonatkozásban ismét aláhúzzuk, hogy a feszültségfüggő nátriumcsatornák lassú inaktivációját serkentő LCM csak olyan (könnyebben kezelhető) betegeknél volt hatékony, ahol korábban a „tradicionális” nátriumcsatorna blokkoló CBZ vagy OXC beállítása szintén (legalább 6 hónapig) javulást eredményezett.

A retrospektív elemzés tárgyát képező 2-10 évre visszanyúló, erősen megszűrt, minőségi adatokat egyazon személy (tapasztalt epileptológus) gondozási anyagából nyertük. Ennek fontos előnyei: a gondozott, vizsgálatba vont betegek alapos ismerete, az orvos-beteg kapcsolat állandósága, az egységes gyógyszeres szemlélet; hátránya viszont a relatíve alacsony betegszám. Az évek során az antiepileptikum-szelekciós folyamatokat jelentősen befolyásolhatta a vizsgáló beállítódása, az aktuális szakmai ismeretek, valamint (az adott régióban) rendelkezésre álló antiepileptikumok. Így ebben a mintában néhány harmadik generációs szer (például a LEV, OXC, LCM) gyakrabban került beállításra.

A leggyakoribb antiepileptikum kombináció a VPA/LTG lamotrigin volt (10 esetben), ami a CBZ+ és a CBZ- csoportban csak 2-2 alkalommal eredményezte a két szer szinergizmusa alapján várt javulást (Brodie és Yuen 1997).

A vizsgált antiepileptikumokkal létrejött változatos kombinációkat (biterápiák, vagy triterápiák) egyébként a kis esetszámok és az egyes gyógyszerutakon való nagy

szóródások miatt nem volt értelme külön elemezni. Vizsgálatunk alapján ugyanakkor kézenfekvőnek látszik, hogy a LCM, LEV és TPM beállítása utáni egyértelmű tendenciák háttérében az esetek döntő többségében az együtt szedett, korábban beállított antiepileptikumoknak nem lehetett szerepe.

Fontos szempont, hogy a betegszám növelése tovább fokozta volna a gyógyszer kombinációk problémáját; nagyobb esetszám mellett az egyes kombinációk külön elemzést igényelnének. Tekintettel a lehetséges antiepileptikum kombinációk igen magas számára, a betegszám egy ilyen vizsgálatban szinte korlátlanul növelhető, az elemzés pedig heroikus, megoldhatatlan feladat elé állítaná a vizsgálót.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Új eredmények, felismerések

6.1.1. 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. A VPA monoterápiát kapó IGE betegek releváns képességei a kontrollokhoz hasonlóak voltak. - Ez a vizsgálat jelenleg is újszerű.

6.1.2. Rövid távú téri-vizuális és verbális memória vizsgálata

Vizsgálatunk adatai mellett szólnak, hogy az első és második generációs antiepileptikumok rövid távú memóriateljesítményekre gyakorolt hatása általában nem számottevő. A jó rohamkontroll (terápiás vérszintek, akár mono- akár biterápia mellett) a memóriateljesítmények szempontjából lényegesebbnek tűnik, mint az alkalmazott antiepileptikumok típusa. - Első hazai, útkereső vizsgálatunk eredményeit a későbbi nemzetközi vizsgálatok megerősítik.

A vizsgálatunkban alkalmazott számítógépes CORSI tesztek (elsősorban a verbális memóriát vizsgáló VCORSI) epilepsziások rövid távú memóriazavarainak tájékoztató felmérésében ajánlhatóak.

6.2. Különböző napi dózisú 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 az antiepileptikum dózis optimalizálásának fontosságára világít rá ebben a betegcsoportban.

6.3. Carbamazepin mellé adjuvált clobazam kezelés hatékonyságának és hatásvesztésének vizsgálata

Vizsgálatunk legfontosabb felismerése, hogy a CBZ+CLB kombináció beállítása farmakorezisztens TLE-ban 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 gyors és teljes visszaesést mutató betegeknél a clobazam beállítása előtt frekvensebb temporális spike-ok látszanak az EEG vizsgálatokon. A CLB és CLN között nem volt kereszttolerancia.

A CLB rendkívül hasznos szer lehet rövid távú kezelések során (gyógyszerátállítások, katameniális rohamok) gyors hatása és kiemelkedő hatékonysága miatt.

6.4.1. 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 antiepileptikumnak bizonyult. A betegek 16%-ban tartós rohammentesség is elérhető volt. Mindez összhangban van a nemzetközi eredményekkel. Mellékhatások miatt a gyógyszert nem kellett teljesen elhagyni. A mellékhatásokat az esetek 50%-ban hatástalanság is kísérte.

6.4.2. Lacosamid hatékonyság vizsgálata

Vizsgálatunk első szakasza alapján, farmakorezisztens felnőtt parciális epilepsziás betegeink kiegészítő kezelésében az esetek közel 40%-ban a LCM hatékony és biztonságos antiepileptikumnak bizonyult. A LCM beállítása után a beteg 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. Tapasztalataink a nemzetközi eredményekkel összhangban vannak.

6.4.2.1. Lacosamid hatékonyság prediktorainak vizsgálata

Előzmények nélküli vizsgálatunk alapján farmakorezisztens 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.

6.4.3. Követhető gyógyszerutak feltárása és elemzése a betegek gyógyszerertörténetében

Vizsgálatunk alapján nehezen kezelhető betegek körében vannak követhető gyógyszeres kezelési utak. A kezelési utak 2-10 évre visszanyúló feltárása alapján a CBZ-re nem reagáló FR 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.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkánkban olyan vizsgálatokat mutatunk be, amelyek a gyógyszeres kezelés optimalizálásának egyes lehetőségeit vizsgálják át nehezen kezelhető, vagy farmakorezisztens felnőttkori parciális epilepsziában.

Az első vizsgálati blokkban első és második generációs antiepileptikumok kognitív hatásait elemeztük interaktív számítógépes eszközökkel. A gépjárművezetésben releváns kognitív részképességek vizsgálatakor kimutattuk, hogy elsősorban a nem monoterápiát kapó temporális lebeny epilepsziás betegek (valamint a fenobarbitalt kapó betegek) szignifikánsan elmaradnak az egészséges kontrolloktól. A rövid távú téri-vizuális és verbális memória vizsgálatakor a teljesítményeket befolyásoló tényezők kiszűrése után megállapítottuk, hogy az antiepileptikumok rövid távú memóriateljesítményekre gyakorolt negatív hatása nem számottevő. Ezek a vizsgálatok hazai előzmények nélküliek voltak.

Az alkalmazott antiepileptikum dózis optimalizálásának fontosságát az a kontrollált, kettős vak, véletlen besorolásos vizsgálat mutatta, ahol a betegek 600, 1200, 2400 mg kiegészítő oxcarbazepin kezelést, vagy placebót kaptak. A vizsgálat megmutatta, hogy a betegek jelentős részében csak magasabb napi dózisok hatékonyak, miközben a mellékhatások kockázata és a hatékonyság viszonya kedvező lehet.

Temporális lebeny epilepsziában a carbamazepin mellé adott clobazam kezelés retrospektív elemzésekor megállapítottuk, hogy a betegek 42%-a fél év, 15%-a két év után is rohammentes maradt. Ugyanakkor betegek 68%-nál a clobazam hatását veszítette, ami főként a kezelés első három hónapjában volt jelentős. A clobazam és clonazepam között nem volt kereszttolerancia.

Retrospektív vizsgálati elrendezésben, elemeztük két harmadik generációs antiepileptikum, a levetiracetam és a lacosamid hatékonyságát (első magyarországi vizsgálatok). A betegek 16, illetve 14 %-a legalább 6 hónapon át rohammentes volt. Megállapítottuk, hogy ott várható tartós lacosamidhatás, ahol korábban a feszültségfüggő nátriumcsatornák gyors inaktivációját blokkoló szerekre jó terápiás válasz mutatkozott.

A kezelési utak 2-10 évre visszanyúló feltárásakor azt találtuk, hogy a carbamazepinre nem reagáló, nehezebben kezelhető betegek esetében a levetiracetam és a topiramát adása 2-5 sikertelen antiepileptikum adása után is javulást hozhat. A feltárt kezelési utak az ismert hatásmechanizmusok figyelembevételének fontosságára világítottak rá a betegek gyógyszeres kezelésének hosszú távú vezetésekor.

8. SUMMARY

In my theses, I present studies, aiming to explore the possibilities of optimizing the pharmaco-therapy in hard-to-treat or pharmaco-resistant partial epilepsy.

In the first study-block we analysed the cognitive effects of first and second generation antiepileptic drugs; using interactive computer tools. Exploring the cognitive capabilities which were relevant in car-driving, we have shown a significant deficit of those temporal lobe epilepsy patients treated with more than one antiepileptic drug or patients with phenobarbitone; compared to healthy controls. In our study aiming to evaluate short-term visuo-spatial and verbal memory we concluded after filtering out the factors influencing memory performance; that the antiepileptic drugs do not cause an important negative effect on memory-performance. Those studies had no Hungarian antecedents.

We have shown the significance of the maximum-tolerable dose and dose-optimization of the used antiepileptic drugs in a controlled, double blind, randomized, multicentre drug-trial on Oxcarbazepine. The included patients received 600, 1200 and 2400 mg adjunctive Oxcarbazepine or placebo. In the significant part of this group of patients only higher doses were effective.

We have shown in a retrospective study in temporal lobe epilepsy, that adding Clobazam on top of Carbamazepine; had resulted in seizure freedom for 6 months in 42%-, and for more than 2 years, in 15% of patients. However, Clobazam has lost its effect in 68% of patients, mostly in the first three months of treatment. There was no cross-tolerance between Clobazam and Clonazepam.

We have analysed the effectiveness of Levetiracetam and Lacosamide, third-generation antiepileptic drugs, in a retrospective setting (first Hungarian studies). Respectively 16 and 14% of patients were seizure free for 6 months. We have shown that Lacosamide had an enduring effect in those patients responding to fast voltage-gated sodium-channel blocker drugs earlier. In this study, we have identified two clear treatment-routes in the drug-histories of patients. At the beginning of the first route, Carbamazepine was effective. This was followed by an ineffective Levetiracetam trial, then Lacosamide was found effective. At the beginning of the second route, Carbamazepine was ineffective, and then Levetiracetam had a lasting effect; or an ineffective Levetiracetam was followed by an effective Topiramate. These treatment routes have highlighted the importance of considering the antiepileptic mechanisms of actions during long-term treatment of epilepsy patients.

9. IRODALOMJEGYZÉK

Aldenkamp AP, Alpherts WC, Moerland MC, Ottevanger N, Van Parys JA. (1987) Controlled release carbamazepine: cognitive side effects in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 28 (5): 507-14.

Alexopoulos AV. (2013) Pharmacoresistant epilepsy: definition and explanation. *Epileptology*, 1: 38-42.

Alsaadi TM, Shatzel A, Marquez AV, Jorgensen J, Farias S. (2005) Clinical experience of levetiracetam monotherapy for adults with epilepsy: 1-year follow-up study. *Seizure*, 14: 139-42.

Baldy-Moulinier M, Covanis A, D'urso S, Eskazan E, Fattore C, Gatti G, Hersanz JL, Ibrahim S, Khalifa A, Mrabet A, Neufeld MY, Perucca E. (1988) Therapeutic strategies against epilepsy in Mediterranean countries: a report from an international collaborative survey. *Seizure*, 7: 513-20.

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

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

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

Barraclough BM. (1987) The suicide rate of epilepsy. *Acta Psychiatr Scand*, 76 (4): 339-45.

Bawden HN, Camfield CS, Camfield PR, Cunningham C, Darwish H, Dooley JM, Gordon K, Ronen G, Stewart J, van Mastrigt R. (1999) The cognitive and behavioural effects of clobazam and standard monotherapy are comparable. *Epilepsy Res*, 33: 133-143.

Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. (2007) Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*, 48: 1308-1317.

Ben-Menachem E, Edrich P, Van Vleyman B, Sander JW, Schmidt B. (2003) Evidence for sustained efficacy of levetiracetam as add-on epilepsy therapy. *Epilepsy Res*, 53: 57-64.

Ben-Menachem E. (2014) Medical management of refractory epilepsy- Practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 55(Suppl.1): 3-8.

Ben-Menachem E. (2003) Preliminary efficacy of levetiracetam in monotherapy. *Epileptic Disord*, 5: S51-S55.

Ben-Menachem E. (1997) Topiramate: current status and therapeutic potential. *Expert Opin Investig Drugs*, 6 (8): 1085-94.

Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, Krauss GL, Sessler N, Mesenbrink P, Kramer L, D'Souza J. (2000) Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology*, 54: 2245-51.

Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T. (2007) Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev*, 13: 21-42.

Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. (2002) Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). *Epilepsy Research*, 51: 31-71.

Binnie CD, Channon S, Marston D. (1990) Learning disabilities in epilepsy: neurophysiological aspects. *Epilepsia*, 31 (Suppl.4): S2-S8.

Blakemore CB, Ettliger G, Falconer MA. (1966) Cognitive abilities in relation to frequency of seizures and neuropathology of the temporal lobes in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 29: 268-72.

Blumer D, Montouris G, Davies K. (2004) The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav*, 5 (6): 826-40.

Bodalia PN, Grosso AM, Sofat R, Macallister RJ, Smeeth L, Dhillon S, Casa JP, Wonderling D, Hingorani AD. (2013) Comparative efficacy and tolerability of anti-epileptic drugs for refractory focal epilepsy: systematic review and network meta-analysis reveals the need for long term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol*, 76 (5): 649-67.

Bonnet L, Smith CT, Smith D, Williamson P, Chadwick D, Marson AG. (2012) Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal epilepsy: posthoc, subgroup analysis of data from the SANAD trial. *Lancet Neurol*, 11 (4): 331-40.

Bourgeois BF, Prenskey AL, Palkes HS, Talent BK, Busch SG. (1983) Intelligence and epilepsy: A prospective study in children. *Ann Neurol*, 14: 438-44.

Brodie MJ, Yuen AWC. (1997) Lamotrigine substitution study: synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res*, 26: 423-32.

Brodie MJ. (2005) Medical therapy of epilepsy: When to initiate treatment and when to combine? *J Neurol*, 252: 125-130.

Brunbech L, Sabers A. (2002) Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy. *Drugs*, 62 (4): 593-604.

Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, Pollard J, Hesdorffer D, Allen Hauser W, French J. (2011) Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*, 52 (3): 619-26.

Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. (2007) Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol*, 62: 382-389.

Canadian Clobazam Cooperative Group (CCCG). (1991) Clobazam in the treatment of refractory epilepsy: the Canada experience. *Epilepsia*, 32: 407-416.

Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. (2000) Levetiracetam for partial seizures. Results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 55 (2): 236-42.

Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. (2007) Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol*, 6: 693-698.

Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, Doty P; SP754 Study Group. (2010) Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 51: 958-967.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.

Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. (1989) *Epilepsia*, 30: 389-399.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and encephalographic classification of epileptic seizures. (1981) *Epilepsia*, 22: 489-501.

Costa J, Faraleira F, Ascensão R, Borger M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. (2011) Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 52 (7): 1280-91.

Cull CA, Trimble MR. Anticonvulsant benzodiazepines and performance. In: Hindmarch I, Stoniert PD, Trimble MR (eds.), *Clobazam: human psychopharmacology and clinical applications*. International congress and symposium series, no. 74. London: Royal Society of Medicine, 1985: 121-8.

de Araújo Filho GM, Gomes FL, Mazetto L, Marinho NM, Tavares IM, Caboclo LO, Yacubian EM, Centeno RS. (2012) Major depressive disorder as a predictor of a worse seizure outcome one year after surgery in patients with temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Seizure*, 21: 619-623.

Deckers CL, Czuczvar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H, Patsalos PN, Renier WO, Van Rijn CM. (2000) Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: The evidence reviewed. *Epilepsia*, 41: 1364-1374.

Deckers CL. (2002) Overtreatment in adults with epilepsy. *Epilepsy Res*, 52: 43-52.

Depondt C, Yuen AWC, Bell GS, Mitchell T, Koepp MJ, Duncan JS, Sander JW. (2006) The long term retention of levetiracetam in a large cohort of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77: 101-3.

Dodrill CB, Matthews CG. (1992) The role of neuropsychology in the assessment and treatment of persons with epilepsy. *Am Psychol*, 47: 1139-1142.

Dodrill CB, Wilkus RJ. (1978) Neuropsychological correlates of the electroencephalogram in epileptics: III. Generalized nonepileptiform abnormalities. *Epilepsia*, 19: 453-62.

Dreifuss FE. (1992) Cognitive function-victim of disease or hostage to treatment? *Epilepsia*, 33: 7-12.

Edeh J, Toone B. (1987) Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *Br J Psychiatry*, 151: 95-101.

Edeh J. Epilepsy and driving (letter). (1985) *Lancet*, 2: 1014.

Edwards HB, Cole AG, Griffiths AS, Lin B, Bean A, Krauss GL. (2012) Minimizing pharmacodynamic interactions of high doses of lacosamide. *Acta Neurol Scand*, 125: 228-233.

Erwin CW, Thompson EM. ECT in schizophrenia: a study of nosologic impression. In: Brady JP, Brodie HKH (eds.): *Controversy in psychiatry*. Saunders, Philadelphia, 1978: 165.

Fiest KM, Dykeman J, Patten SB, Wiebe S, Kaplan GG, Maxwell CJ, Bullach AG, Jette N. (2013) Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 80 (6): 590-9.

Fisher RS, Parsonage M, Beaussart M, Bladin P, Masland R, Sonnen AE, Remillard G (Joint Commission on Drivers' Licensing of the International Bureau for Epilepsy and the International League Against Epilepsy). (1994) Epilepsy and driving: an international perspective. *Epilepsia* 35: 675-84.

Flores L, Kemp S, Colbeck K, Moran N, Quirk J, Ramkolea P, von Oertzen TJ, Nashef L, Richardson MP, Goulding P, Elwes P. (2012) Clinical experience with oral lacosamide as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled epilepsy: a

multicentre study in epilepsy clinics in the United Kingdom (UK). *Seizure* 21: 512-517.

Franceschi M, Ferini-Strambi L, Mastrangelo M, Smirne S. (1983) Clobazam in drug-resistant and alcoholic withdrawal seizures. *Clin Trials J*, 20: 119-25.

French JA. (2007) Can evidence-based guidelines and clinical trials tell us how to treat patients? *Epilepsia*, 48: 1264-1267.

Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Marra M, Lugaresi E, Baruzzi A. (1992) Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia*, 33 (Suppl.6): S41-S44.

Gastaut H, Low HD. (1979) Antiepileptic properties of clobazam, a 1-5 benzodiazepine, in man. *Epilepsia*, 20: 437-46.

Gastaut H, Zifkin BG. (1987) The risk of automobile accidents with seizures occurring while driving: relation to seizure type. *Neurology*, 37: 1613-6.

Gent JP, Feely MP, Haigh JRM. (1985) Differences between the tolerance characteristics of two anticonvulsant benzodiazepines. *Life Sci*, 37: 849-56.

Gillham RA, Williams N, Wiedmann KD, Butler E, Larkin JG, Brodie MJ. (1990) Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res*, 7: 219-25.

Glowinski H. (1973) Cognitive deficits in temporal lobe epilepsy. An investigation of memory functioning. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 157: 129-37.

Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T; SP755 Study Group. (2009) Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 50: 443-453.

Halász P, Rajna P. *Epilepszia*. Innomark, Budapest, 1990a: 179-184.

Halász P, Rajna P. *Epilepszia*. Innomark, Budapest, 1990b: 86.

Halász P. *Epilepsziás tünetegyüttesek*. Springer, Budapest, 1997: 180, 198.

Harris CR, Gualtrieri J, Stark G. (1997) Fatal bupropion overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*, 35: 321-324.

Hellman-Regen J, Piber D, Hinkelmann K, Gold SM, Heesen C, Spitzer C, Endres M, Otte C. (2013) Depressive syndromes in neurological disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 263 (Suppl 2): S123-S136.

Helmstaedter C, Witt JA. (2017) Epilepsy and cognition- A bidirectional relationship? *Seizure*, Mar 1. pii: S1059-1311 (17) 30154-1.

Hermann BP, Wyler AR, Richey ET, Rea JM. (1987) Memory function and verbal learning ability in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia*, 28: 547-554.

Hermann BP, Wyler AR. (1988) Effects of anterior temporal lobectomy on language function: a controlled study. *Ann Neurol*, 23 (6): 585-8.

Hitris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. (2007) Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* 75: 192-196.

Horstmann R, Bonn R, Cawello W, Doty P, Rudd D. (2002) Basic clinical pharmacological investigations of the new antiepileptic drug SPM 927 (Abstract). *Epilepsia*, 43 (Suppl 7): 188.

Johnson EK, Jones JE, Seidenberg M, Hermann BP. (2004) The relative impact of anxiety, depression, and clinical seizure features on health-related quality of life in epilepsy. *Epilepsia*, 45: 544-550.

Kang BS, Moon HJ, Kim YS, Lee ST, Jung KH, Chu K, Lee SK. (2013) The long-term efficacy and safety of levetiracetam in a tertiary epilepsy centre. *Epileptic Disord*, 15 (3): 302-10.

Kanner AM, Balabanov A. (2002) Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology*, 58 (Suppl 5): S27-S39.

Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. (2012) Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia* 53: 1104-1108.

Kanner AM, Kozak AM, Frey M. (2000) The use of sertraline in patients with epilepsy: Is it safe? *Epilepsy Behav* 1:100-105.

Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hersdorffer DC, Mula M, Trimble M, Hermann B, Ettinger AE, Dunn D, Caplan R, Ryvlin P, Gilliam F, LaFrance WC Jr. (2012) Depression and epilepsy: Epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav*, 24:156-168.

Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. (2013) *Epilepsia*, 54 (Suppl 1): 3-12.

Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. (2005) Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy Behav*, 7 Suppl.1: S1-64.

Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Riemersma JB, Binnie CD, Smit AM, Meinardi H. (1987) The influence of subclinical epileptiform EEG discharges on driving behaviour. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 67: 167-70.

Kelemen A. (2015) Az antiepileptikumok prokonvulzív hatásai. *Ideggy Szle*, 68: 89-91.

Kemmotsu N, Kucukboyaci NE, Leyden KM, Cheng CE, Girard HM, Iragui VJ, Tecoma ES, McDonald CR. (2014) Frontolimbic brain networks predict depressive symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 108 (9): 1554-63.

Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, Kanner A, Kempf S, Krishnamoorthy E, La France WC Jr, Mula M, Schmitz B, van Elst LT, Trollor J, Wilson SJ; International League of Epilepsy (ILAE) Commission on the Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. (2011) International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*, 52: 2133-2138.

Klove H, Matthews CG. Neuropsychological studies of patients with epilepsy. In: Reitan RM, Davison LA (eds.), *Clinical Neuropsychology: Current and Applications*. VH Winston and Sons, Washington, 1974: 237.

Koeppen D, Baruzzi A, Capozza M, Chanvel P, Courjon J, Favel P, Harmant J, Lorenz H, Oller FV, Procaccianti G. (1987) Clobazam in therapy-resistant patients with partial epilepsy: A double-blind placebo-controlled crossover study. *Epilepsia*, 28: 495-506.

Krumholz A, Fisher RS, Lesser RP, Hauser WA. (1991) Driving and epilepsy. A review and reappraisal. *JAMA*, 265: 622-6.

Kuyk J, Leijten F, Meinardi H, Spinhoven, Van Dyck R. (1997) The diagnosis of psychogenic non-epileptic seizures: a review. *Seizure*, 6: 243-253.

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51 (6): 1069-77.

Kwan P, Brodie M. (2001) Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*, 42: 1255-1260.

Kwan P, Brodie MJ. (2002) Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure*, 11: 77-84.

L Devlin A, Odell M, L Charlton J, Koppel S. (2012) Epilepsy and driving: current status of research. *Epilepsy Res*, 102 (3): 135-52.

Lesser RP, Lüders H, Wyllie E, Dinner DS, Morris HH. (1986) Mental deterioration in epilepsy. *Epilepsia*, 27 (Suppl.2): S105-23.

Lhatoo SD, Sander JW. (2005) Cause-specific mortality in epilepsy. *Epilepsia*, 46 (Suppl 11): 36-9.

Liik M, Vahter L, Gross-Paju K, Haldre S. (2009) Subjective complaints compared to the results of neuropsychological assessment in patients with epilepsy: The influence of comorbid depression. *Epilepsy Res*, 84: 194-200.

Lim HW, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Park SP, Kwon SH. (2010) Predictors of suicidal ideation in people with epilepsy living in Korea. *J Clin Neurol*, 6: 81-88.

Lishman WA. (1972) Selective factors in memory: Part 2: Affective disorder. *Psychol Med* 2: 248-253.

Long CG, Moore JR. (1979) Parental expectations for their epileptic children. *J Child Psychiat*, 20 (4): 299-312.

Löscher W, Schmidt D. (2006a) New horizons in the development of antiepileptic drugs: Innovative strategies (Conference review). *Epilepsy Research*, 69: 183-272.

Löscher W, Schmidt D. (2006b) Experimental and clinical evidence for loss of effect (tolerance), during prolonged treatment with antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 47 (8): 1253-84.

Löscher W, Schmidt D. (2011) Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: Ways out of the current dilemma. *Epilepsia*, 52 (4): 657-678.

Lucas PT, Meadows LS, Nicholls J, Ragsdale DS. (2005) An epilepsy mutation in the beta1 subunit of the voltage-gated sodium channel results in reduced channel sensitivity to phenytoin. *Epilepsy Res*, 64 (3): 77-84.

Luciano AL, Shorvon S. (2007) Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*, 62: 375-381.

Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matague A, Fuks B. (2004) The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci*, 101: 9861-6.

Marchi N, Granata T, Alexopoulos A, Janigro D. (2012) The blood-brain barrier hypothesis in drug resistant epilepsy. *Brain*, 135 (Pt 4): e211.

Marchi N, Hallene KL, Kight KM, Cucullo L, Moddel G, Bingaman W, Dihi G, Vezzani A, Janigro D. (2004) Significance of MDR1 and multiple drug resistance in refractory human epileptic brain. *BMC Med*, 2: 37.

Marino SE, Meador KJ, Loring DW, Okun MS, Fernandez HH, Fessler AJ, Kinstra RP, Miller JM, Ray PG, Roy A, Schoenberg MR, Vahle VJ, Werz MA. (2009) Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy Behav*, 14: 459-464.

Marín-Padilla M. (2000) Perinatal brain damage, cortical reorganization (acquired cortical dysplasias), and epilepsy. *Adv Neurol*, 84: 153-72.

Martin AA. The antiepileptic effects of clobazam: a long term study in resistant epilepsy. In: Hindmarch I, Stonier PD (eds.), Clobazam. International congress and symposium series, no. 43. Royal Society of Medicine, London, 1981: 151-7.

Martin RC, Loring DW, Meador KJ, Lee PG. (1988) Differential forgetting in patients with temporal lobe dysfunction. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 3: 351-358.

Masui K, Niwa S, Anzai N, Kameyama T, Saitoh O, Rymar K. (1980) Verbal memory disturbances in left temporal lobe epileptics. *Cortex*, 20: 361-368.

Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. (2012) Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. *Cochrane Database Syst. Rev*, 12 (9): CD001901.doi: 10.1002/14651858.

Meador KJ, Loring DW, Huh K, Gallagher BB, King DW. (1990) Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology*, 40: 391-94.

Meador KJ, Loring DW, Moore EE, Thompson WO, Nichols ME, Oberzan RE, Purkin MW, Gallagher BB, King DW. (1995) Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin and valproate in healthy subjects. *Neurology* 45: 1494-1499.

Meador KJ. (2002) Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology* 58: S21-S26.

Mehndiratta P, Sajatovic M. (2013) Treatments for patients with comorbid epilepsy and depression: a systematic literature review. *Epilepsy Behav*, 28: 36-40.

Mendez MF, Cummings JL, Benson DF. (1986) Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Arch Neurol*, 43 (8): 766-70.

Michael B. (2008) Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Sys Rev*, 16 (2): CD004154.

Milner B. (1954) Intellectual function of the temporal lobes. *Psychol Bull*, 51 (1): 42-62.

Mirsky AF, Primac DW, Ajmone Marsan CC, Rosvold HE, Stevens JR. (1960) A comparasion of the psychological test performance of patients with focal and non-focal epilepsy. *Exp Neurol*, 2: 75-89.

Moerland MC, Aldenkamp AP, Alpherts WCJ. (1986) A neuropsychological test battery for the Apple IIE. *Int J Man-Machine Studies*, 25: 453-467.

Mohanraj R, Brodie MJ. (2006) Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treament schedules. *Eur J Neurol*, 13: 277-82.

Nadkarni S, LaJoie J, Devinsky O. (2005) Current treatments of epilepsy. *Neurology*, 64 (Suppl 3): S2-S11.

Nilsson LG, Christianson SA, Silfvenius H. (1988) The accuracy of the dichotic, the visual half-field, and the intracarotid sodium amytal memory tests in preoperative neuropsychological investigation of epileptic patients. *Acta Neurol Scand*, (Suppl 1) 17: 73-8.

Novak AJ. (1991) Driving and epilepsy: The effects os medication (letter) *JAMA*, 265: 2961-2.

Novy J, Patsalos PN, Sander JW, Sisoda SM. (2011) Lacosamide neurotoxicity associated with concomitant use of sodium channel-blocking antiepileptic drugs: a pharmacodynamic interaction? *Epilepsy Behav*, 20: 20-23.

O'Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, Sander JW, Duncan JS. (1999) Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. *Br J Gen Pract*, 49: 211-214.

Ojemann LM, Baugh-Bookman C, Dudley DL. (1987) Effect of psychotropic medications on seizure control in patients with epilepsy. *Neurology*, 37: 1525-1527.

Otoul C, Arrigo C, van Rijckevorsel K, French JA. (2005) Meta-analysis and indirect comparisons of levetiracetam with other second-generation antiepileptic drugs in partial epilepsy. *Clin Neuropharmacol*, 28 (2): 72-8.

Park SP, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH. (2010) Differential effects of seizure control and affective symptoms on quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 18: 455-459.

Pati S, Alexopoulos AV. (2010) Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleve Clin J Med*, 77 (7): 457-67.

Patsalos PN. (2004) Levetiracetam: Pharmacology and therapeutics in the treatment of epilepsy and other neurological conditions. *Rev Contemp Pharmacother*, 13: 79-88.

Patsalos PN. (2000) Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*, 85: 77-85.

Perini GI, Tosin C, Carraro C, Bernasconi G, Canevini MP, Canger R, Pellegrini A, Testa G. (1996) Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosur Psychiatry*, 61: 601-605.

Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. (1998) Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia*, 39 (1): 5-17.

Perucca E, Tomson T. (2011) The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*, 10 (5): 446-56.

Perucca E. (2004) NICE guidance on newer drugs for epilepsy in adults. *BMJ*, 328 (7451): 1273-4.

Perucca P, Mula M. (2013) Antiepileptic drug effects on mood and behavior: molecular targets. *Epilepsy Behav*, 26: 440-449.

Petrovski S, Szoeki CE, Jones NC, Salzberg MR, Schefffield LJ, Huggins RM, O'Brien TJ. (2010) Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology*, 75: 1015-1021.

Potchka H. (2010) Transporter hypothesis of drug-resistant epilepsy: challenges for pharmacogenetic approaches. *Pharmacogenomics*, 11 (10): 1427-38.

Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, Cattanach L, Collins JF, Mattson RH. (1996) Effect of valproate on cognitive functioning. Comparison with carbamazepine. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study 264 Group. *Arch Neurol*, 53: 1008-1016.

Rajna P. (2011) A racionális politerápia elvi és gyakorlati lehetőségei epilepsziában. *Ideggy Sz*, 64: 367-76.

Rajna P. (2007) Az antiepileptikumok hatása az epilepsziás betegek kedélyállapotára. *Ideggy Sz*, 60 (9-10): 381-391.

Regestra G, Tanganelli P. (1999) Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res*, 34 (2-3): 109-22.

Reitan RM. Psychological testing of epileptic patients. In: Vinken PJ and Bruyn GW (eds.): *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, Amsterdam, 1977: 559.

Remy S, Beck H. (2006) Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*, 129 (Pt 1):1 8-35.

Robertson M. (1986) Current status of the 1,4- and 1,5-benzodiazepines in the treatment of epilepsy: The place of clobazam. *Epilepsia*, 27 (Suppl 1): S27-S41.

Rodin EA, Katz M, Lennox K. (1976) Differences between patients with temporal lobe seizures and those other forms of epileptic attacks. *Epilepsia*, 17 (3): 313-20.

Sazgar M, Bourgeois BF. (2005) Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*, 33 (4): 227-34.

Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, Laxer KD, Montouris GD, Combs-Cantrell DT, Faught E, Willmore LJ, Morris GL, Ojemann L, Bennett D, Mesenbrink P, D'Souza J, Kramer L. (1999) Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* , 52: 732-7.

Schiller Y, Najjar Y. (2008) Quantifying the response to antiepileptic drugs. *Neurology* 70: 54-65.

Schmidt D. AED development in treatment of epilepsy. In: Shorvon S, Perruca E, Engel J (editors), Chapter 4. Wiley, New York, 2015: 61-74.

Schmidt D. (1983) Single drug therapy for intractable epilepsy. *J Neurol*, 229 (4): 221-226.

Schmidt D. (2016) Starting, choosing, changing, and discontinuing drug treatment for epilepsy patients. *Neurol Clin*, 34 (2): 363-81.

Scott DF, Moffet A. Clobazam as adjunctive therapy in chronic epilepsy: clinical, psychological and EEG assessment. In: Hindmarch I, Stonier PD, Trimble MR (eds.).

Clobazam: human psychopharmacology and clinical applications. International congress and symposium series, no. 74. Royal Society of Medicine, London, 1985: 181-7.

Scott DF, Moffet A. (1986) On the anticonvulsant and psychotropic properties of clobazam- a preliminary study. *Epilepsia*, 27 (Suppl 1): S42-S44.

Shimizu H, Kawasaki J, Yuasa S, Tarao Y, Kumagai S, Kanemoto K. (2003) Use of clobazam for the treatment of refractory complex partial seizures. *Seizure*, 12 (5): 282-6.

Shorvon SD, Löwenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. (2000) Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia*, 41: 1179-86.

Shorvon SD, Reynolds EH. (1979) Reduction in polypharmacy for epilepsy. *BMJ*, 27: 1023-1025.

Smith DB, Craft BR, Collins J, Mattson RH, Cramer JA. (1986) Behavioural characteristics of epilepsy patients compared with normal controls. *Epilepsia*, 27: 760-8.

Stefan H, Lopes da Silva FH, Löscher W, Schmidt D, Perucca E, Brodie MJ, Boon PA, Theodore WH, Moshé SL. (2006) Epileptogenesis and rational therapeutic strategies. *Acta Neurol Scand*, 113 (3): 139-155.

Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. (2011) Adjunctive lacosamide in clinical practice: sodium blockade with a difference? *Epilepsy Behav*, 22: 499-504.

Steru L, Chermant R, Millet B, Nico A, Simon P. (1986) Comparative study in mice of ten 1,4-benzodiazepines and clobazam: anticonvulsant, anxiolytic, sedative, and myorelaxant effects. *Epilepsia*, 27 (Suppl 1): S14-S17.

Szupera Z. (2004) Az epilepszia gyógyszeres kezelése. *Ideggy Szle*, 57 (5-6): 174-188.

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. *Ideggy Szle*, 67 (7-8): 269-271.

Szűcs A, Clemens Z, Jakus R, Rásonyi G, 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 G, Barcs G, Bone B, Halász P, Janszky J. (2006) Hirtelen halál és mortalitás epilepsziában. *Ideggy Szle* 59 (9-10): 321-328.

Thompson PJ. (1992) Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsia*, 33 (Suppl 6): S37-S40.

Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. (2008) Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 7 (11): 1021-31.

Trimble MR. (2002) On the use of tranquillisers in epilepsy. *Epilepsia*, 43 (Suppl 2): S25-S27.

Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kälviäinen R, Marovac J, Duncan B, Buyle S, Hallström Y, Hon P, Muscas GC, Newton M, Meencke HJ, Smith PE, Pohlmann-Eden B; KOMET Study Group. (2013) KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84 (10): 1138-47.

Valente KDR, Busatto G. (2013) Depression and temporal epilepsy represent an epiphenomenon sharing similar neural networks: clinical and brain structural evidences. *Arq Neuropsiquiatr*, 71 (3): 183-190.

Vermeulen J, Aldenkamp AP. (1995) Cognitive side-effects of chronic antiepileptic drug treatment: A review of 25 years of research. *Epilepsy Res*, 22: 65-95.

Villanueva V, López-Gomáriz E, López-Trigo J, Palau J, García M, Villarroya T, Bonet M, Santafé C. (2012) Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav*, 23 (3): 298–304.

Villanueva V, López FJ, Serratosa JM, Gonzáles-Giraldes B, Campos D, Molins A, Rodrigues Uranga J, Mauri JA, Salas-Puig J, Toledo M, Sánchez-Alvarez JC, Moreno A, Serrano-Castro PJ, Saiz-Diaz RA, Gonzáles de la Aleja J, de la Peña P, Asensio M. (2013) Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav*, 29: 349-356.

Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. (2007) Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion. *Epileptic Disord*, 9 (4): 353-412.

Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. (2005) Treatment of pediatric epilepsy: expert opinion. *J Child Neurol*, 20 (Suppl 1): S1-56.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

I. Az értekezés témájában megjelent eredeti 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.

IF: 0,376

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.

IF: 3,787

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.

IF: 1,068

Barcs G, Vitrai J, Halász P. (1996) Rövidtávú memóriateljesítmények többszempon-tú 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.

IF: 0.386

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.

IF: 3,733

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.

Barcs G. Kezelési stratégiák az első beállítás kudarca után. In: Halász P (szerk.), Korszerű stratégiák az epilepszia gyógyszeres kezelésében. UCB Magyarország Kft, Budapest, (UCB kiskönyvtár 26.) 2009: 21-34.

II. Egyéb - nem az értekezés témájában megjelent- eredeti 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.

IF: 3,731

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.

IF: 2,395

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.

IF: 1,074

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.

IF: 0,348

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.

IF: 0,488

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.

IF: 1,068

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.

IF: 1,482

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.

IF: 1,482

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.

IF: 1,482

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.

IF: 0,997

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.

IF: 0,660

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.

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

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