

**Doktori (PhD) értekezés tézisei**

# **Biológiai eseményekhez társuló epilepszia vizsgálata**

Dr. Válóczy Réka

Témavezető: Dr. Fekete Klára Edit



DEBRECENI EGYETEM  
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2024.

## **Biológiai eseményekhez társuló epilepszia vizsgálata**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a  
klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Válóczy Réka okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi doktori iskolája  
(Klinikai Orvostudományok programja) keretében

Témavezető: Dr. Fekete Klára Edit

Az értekezés bírálói: Dr. Klekner Álmos, MTA doktora  
Dr. Szok Délia PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Dr. Fülesdi Béla, MTA doktora  
tagok: Dr. Kerényi Levente PhD  
Dr. Veres Katalin PhD

Az értekezés védésének helyszíne: Debreceni Egyetem ÁOK, Neurológia Tanszék Augusztai  
Tanterem  
időpontja: 2024.05.02. 12:00 óra

## 1. BEVEZETÉS, IRODALMI ÖSSZEFOGLALÁS

Az epilepszia prevalenciája az általános populációban 0,3 és 1% közé esik, így ez a leggyakoribb neurológiai betegség. Magyarországon kb. 50–60 000 epilepsziás beteg van. Ez egy krónikus betegség, amely sokszor élethosszig tartó kezelést igényel, a betegek életének minden területére hatással van, és akár életveszélyessé is válhat. Az epilepszia súlyosan befolyásolhatja az életminőséget.

A *status epilepticus (SE)* orvosi és neurológiai veszélyhelyzet, amely azonnali kezelést és kivizsgálást igényel. Előfordulása a 10-41/100 000 tartományba esik. Kezelése időérzékeny, a késleltetés halált vagy hosszú távú következményeket okozhat. Az SE új osztályozási sémájára hivatkozva a definíciónak két operatív dimenziója van: az 1. időpont (*T1*) az abnormálisan elhúzódó rohamhoz kapcsolódik, amikor a terápiát el kell kezdeni, míg a 2. időpont (*T2*) azt a pontot jelöli, mikor a hosszútávú következmények kockázata megnő. A kezelés azért is sürgős, mert a GABA-érzékenység csökken, és az *excitotoxikus* neurotranszmitterekkel szembeni érzékenység gyorsan növekszik, így csak rövid időintervallum marad a hatékony kezeléshez. Az SE életre szóló következményekkel is járhat, és különösen refrakter SE esetén az epilepsziás valószínűsége magasabb. A refrakter és szuperrefrakter SE (SRSE) esetei nem gyakori, de nagyon fontos klinikai problémák a kezelési nehézségek, következmények és a magas halálozás miatt. Az SE kezelése időérzékeny. A *convulsiv status epilepticusban* szenvedő betegeknél az azonnali szupportív ellátásnak az ASM beadásával egyidejűleg kell történnie.

Az *epilepsziás nőkre (WWE)* életük különleges aspektusait is figyelembe kell venni, amelyek között egyik leggyakoribb a terhesség. Tekintettel arra, hogy a nő-férfi arány körülbelül 1,1/1,7, ez arra utal, hogy Magyarországon kb. 30 000 WWE él. A betegeknek ez a jelentős populációja speciális gondozást és konzultációt igényel a betegség során.

A női hormonális ciklus befolyásolhatja a rohamok gyakoriságát és fordítva: az epilepszia

hozzájárulhat a hormonális változásokhoz. A termékenységi zavarok gyakrabban fordulnak elő a WWE-ben, mint a normál populációban. A *hypothalamus-hypophysis* tengely működése mind az antikonvulziók (ASM) (pl. valproát = VPA) mellékhatásaként, mind pedig maga a betegség miatt megváltozhat. A *policisztás ovarium* szindróma (PCOS) esetei gyakrabban fordulnak elő temporális lebeny epilepsziában. Ami a társadalmi tényezőket illeti, a WWE-nek szembe kell néznie olyan társadalmi stigmákkal, amelyek ma is jelen vannak. Ezek a betegek az irracionális félelemnek is ki vannak téve, mivel sokszor nem kapnak megfelelő felvilágosítást a tényleges kockázatokról, valamint a rohamok és az ASM-ek magzatra gyakorolt hatásairól. A legtöbb aktív epilepsziában szenvedő nő esetében a kezelés folytatása szükséges a terhesség alatt, mivel a rohamok kockázatot jelentenek a magzatra és az anyára egyaránt. Az ASM-nek való *prenatális* expozíció azonban a növekedésben elmaradást és a veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatával járhat. Több információra van szükség ahhoz, hogy a WWE-t és kezelő orvosait támogassák abban, hogy megalapozott döntést hozzanak a terhesség alatti gyógyszerhasználattal kapcsolatban, különös tekintettel az újabb ASM-ekre, mivel a legtöbb vizsgálatot jóval az újabb típusok bevezetése előtt végezték.

Összességében tehát a status epilepticus és az epilepsziás nők kezelése külön nehézséget jelent, ezért választottuk az értekezés témájának ezeket.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

A célunk ennek a népes betegcsoport néhány meghatározott szeletének vizsgálata volt, valós életből vett klinikai adatok elemzésével.

1. A fentebb részletezett jelentős morbiditási és mortalitási adatokra, klinikai nehézséget okozó voltára különös figyelmet fordítottunk az epilepszia legnagyobb mortalitású formájának, a *status epilepticusnak* a vizsgálatára. Célunk volt felmérni a kockázati és kiváltó tényezőit, kimenetelét (hosszú távú mortalitását, rohammentesség elérését), kezelésére vonatkozó adatait, melyet elsőként vizsgáltuk a kelet-magyarországi régióban.

2. Másrészt érdeklődésünket egy, az epilepszián belül is speciális betegcsoport, a terhes epilepsziás nők vizsgálatára irányítottuk. Célunk volt a terhességek számának, kezelés változásainak, kimenetelben észlelhető különbségek nyomon követése hosszú távon, valamint az újabb típusú ASM-ek ebbéli lehetséges szerepének vizsgálata 30 év távlatában.

### 3. VIZSGÁLATI MÓDSZEREK, BETEGCSOPORTOK

#### I. Status epilepticus

##### *3.1.1 Betegek, adatbázis*

Azokat a betegeket vontuk be a vizsgálatba, akiket SE miatt kezeltek a Debreceni Egyetem Neurológia Klinika Neurointenzív osztályán és *status epilepticusszal* kódolták őket. Ezt a diagnózist a WHO Betegségek Nemzetközi Osztályozási rendszerével összhangban kódolták (123). 2013.01.01. és 2017.12.31. közötti időszakra vonatkozó betegadatokat kerültek feldolgozásra retrospektív módon. Ugyanazon beteg minden egyes felvétele külön esetben minősült. A vizsgálatban a betegeket 2018.06.30-ig követtük. Életkor alapján a betegeket négy csoportba osztottuk: 18-39, 40-64, 65-80, >81 év feletti és az adataikat összehasonlítottuk.

##### *3.1.2 Vizsgált adatok*

Az adatgyűjtés a következőkre terjedt ki: életkor, nem, kiváltó okok, korábbi epilepszia, korábbi koponyaűri műtét, antiepileptikus gyógyszeres kezelés az SE előtt, alatt és után, valamint egyéb rendszeresen szedett, a központi idegrendszerre ható gyógyszerek, agyi MRI és EEG vizsgálatok, valamint társbetegségek. A jelentős, rögzített társbetegségek a következők voltak: *diabetes mellitus, hypertonia, hypercholesterinaemia*, vesebetegség, májbetegség, szívelégtelenség, daganatos betegségek, Parkinson-kór, *stroke* stb.

A *status epilepticus* tekintetében a következő adatokat gyűjtöttük:

- *a roham típusa* (fokális, fokálisból *bilateralis tónusos-clonusos*, generalizált, *non-convulsiv* és ismeretlen rohamok az ILAE definíciója szerint (13; 29),
- *ASM kezelés* az elsődlegesen alkalmazott benzodiazepin mellett,
- *túlélés* esetén pedig az alkalmazott fenntartó terápia.

Újonnan kialakult epilepsziás állapotnak (*new-onset SE - NOSE*) azt tekintettük, ha a betegnek korábban nem voltak ismert rohamai.

A refrakter SE (RSE) akkor állapítottunk meg, ha a betegek nem reagáltak a standard SE-kezelésre, azaz megfelelő dózisban kapott kezdeti benzodiazepin, majd egy második ASM mellett sem szűnt rohamtevékenységük (14). SRSE esetében Shorvon és Ferlisi definícióját követtük, vagyis az SE-t nem lehetett megszüntetni, vagy 24 órán belül ismét

kialakult; továbbá, ha anesztetikumra volt szükség, beleértve azokat az eseteket is, amelyekben SE a használt gyógyszerek csökkentésekor vagy megvonásakor kiújult (96).

### **3.1.3. EEG**

A 21 EEG-elektrodát a nemzetközi 10-20-as rendszer szerint helyeztük fel, digitális felvételek készültek. Minden EEG-t klinikai neurofiziológus értékelt. A *convulsiv* SE esetében az EEG a roham típusának (fokális vagy generalizált) besorolása érdekében történt. A nemzetközi ajánlásoknak megfelelően, és amennyiben klinikailag indokolt volt (pl. tudatállapot romlása), SE utáni EEG is rögzítésre került, hogy az NCSE-be való átmenetet ki lehessen zárni, valamint a terápia hatékonyságának ellenőrzésére. Az NCSE diagnózisa Beniczky és munkatársai alapján történt (11). A terápiától és az arra adott választól függően az EEG 24-48 órával később ismétlésre került.

A vizsgálatot a Regionális és Intézményi Etikai Bizottság (DE KK RKEB/IKEB: 5037-2018) engedélyével történt.

### **3.1.4. Statisztika**

A statisztikai elemzést az SPSS for Windows 19.0 programmal (SPSS Inc. Chicago, USA) és a Microsoft Office Excel 2007 segítségével végeztük. Az alapvető statisztikák mellett kétmintás T-próbát és Fisher exact tesztet alkalmaztunk betegeink adatainak elemzésére. Kategorikus változókat a Pearson  $\chi^2$  teszttel elemeztük. Az esélyhányadosokat kiszámítottuk. Szignifikáns különbségnek tekintettük, ha  $p < 0,05$ .

## **II. WWE**

### **3.2.1 Betegek, adatbázis**

Az adatokat a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinika járóbeteg részlegén prospektív módon vezetett Debreceni Epilepszia Adatbázisból nyertük retrospektív elemzéssel. Az epilepszia diagnózisa és/vagy a G40-41-es BNO-kód jelenléte (Betegségek és kapcsolódó egészségügyi problémák Nemzetközi Osztályozása (123), a beteg ambuláns lapján szolgált a vizsgálathoz való kiválasztás alapjául. Ugyanazon beteg minden egyes terhessége külön esetnek minősült.

A feltételezhetően gyógyszer által provokált rohamban, pszichogén vagy kardiogén etiológiájú rosszulletekben szenvedő betegeket kizártuk a vizsgálatból. Az epilepszia műtéten átesett betegek szintén kizárásra kerültek.

A kiválasztott ambuláns lapok az 1992.01.01. és 2020.12.31. közötti időszakból származnak. Egy szakképzett epileptológus diagnosztizálta és látta el ezeket a betegeket, és az egyes esetekben alkalmazott ASM-eket is ez a szakember írta fel.

Két külön szempont szerint vizsgáltuk ezt a betegpopulációt:

**A. Négy csoportot alkottunk az összehasonlításhoz a terhesség időpontja alapján:**

G1: 1992 előtt,

G2: 1992-2001,

G3: 2002-2011.

G4: 2012-2020 között szült nők.

Az első csoportba (G1) azok a betegek tartoztak, akik a korábbi terhességükről számoltak be nekünk még 1992 előtt. Ebben az évben nyílt meg az Epilepszia szakambulancia a Klinikánkon. A második csoportban (G2) a betegeket alapvetően a régebbi generációs ASM-ekkel kezelték; az újabb ASM-ek az ezredfordulót követően fokozatosan váltak elérhetővé (azaz Magyarországon a lamotrigint 2002-2003 körül engedélyezték a terhességben történő alkalmazásra). A harmadik csoportban (G3) az LTG és még újabb gyógyszerek egyre gyakrabban kerültek alkalmazásra, melyek végül a várandósok körében a választandó gyógyszerekké váltak (G4).

**B. A kapott ellátás egy másik szempont volt az összehasonlításhoz szükséges csoportok kialakításában (gondozási csoportok):**

I. epilepsziás betegek (WWE), akiket epilepsziás gondozóközpontunkban kezelték.

II. azok a betegek, akiknek élete első rohama terhességük során fordult elő és Epilepsziás Gondozási Központunkban maradtak.

III. Bbetegek, akiket csak konzultációra küldött a nőgyógyászuk.

**3.2.2 Adatok**

Az adatgyűjtés minden esetben a következő kérdésekre terjedt ki: életkor az epilepszia kezdetekor, életkor a szüléskor, a roham típusa az ILAE definíciói szerint (31), epilepsziára vonatkozó családi anamnézis, a terhesség előtt, alatt és után szedett ASM-ek, az alkalmazott ASM gyógyszerek száma, az adagok mennyisége, ASM-szérumszintek,

rohamgyakoriság a terhesség előtt és alatt, egyéb központi idegrendszerre ható, rendszeresen alkalmazott gyógyszerek, MRI-vizsgálatok, EEG vizsgálatok eredményei és társbetegségek. Adatokat gyűjtöttünk továbbá a terhességek kimeneteléről, spontán és indukált abortuszok arányáról, terhesség alatti komplikációkról és *foetopathiákról*.

Az ILAE definícióit 2017-ben módosították utoljára (31), a tanulmányban a legújabb változatot alkalmaztuk, annak ellenére, hogy a legtöbb gyűjtött adat még a korábban elterjedt kifejezéseket használja (pl. a nyilvántartásokban sok esetben leírt "komplex parciális" roham mai hivatalos megnevezése "fokális rohamok tudatzavarral", vagy egy másik példa lehet a "*petit mal*", ma "*absence*").

A vizsgálatunkat a Regionális és Intézményi Etikai Bizottság (DE RKEB/IKEB: 5472-2020) engedélyezte.

### **3.2.3 Statisztika**

A statisztikai elemzést a Microsoft Office Excel 2021 segítségével végeztük. Az alapvető statisztikák mellett a kategorikus változókat a Pearson-féle  $\chi^2$  teszt segítségével értékeltük, Yates' korrekcióval. Szignifikáns különbségnek tekintettük, ha  $p < 0,05$ . Az esélyhányadosokat és a 95%-os konfidencia intervallumokat szintén kiszámoltuk, ahol szükséges volt.

## **4. EREDMÉNYEK**

### **I. Status epilepticus**

#### **4.1.1. Alapjellemzők**

Az SE diagnózisát 121 betegnél állapítottuk meg (férfi: 61; 50,4%). Mivel nyolc beteget (6,6%; férfi 3, nő: 5) kétszer vagy több alkalommal kezeltek SE miatt, összesen 135 epizódot értékeltünk (férfi: 68, 50,4%). A betegek átlagéletkora  $64,1 \pm 13,9$  év volt. Az életkor szerinti megoszlás alapján a betegek közül 87 (71,9%) volt 40 és 80 év közötti. Közülük a munkaképes/aktív korosztályba 50 (41,3%) beteg tartozott. Az átlagos követési idő  $39,9 \pm 14,2$  hónap volt. A leghosszabb követési idő 66 hónap, a legrövidebb pedig 7,5 hónap volt.

A SE prevalenciája 9,4-14,7/100 000 lakos/év tartományban volt. A prevalencia szezonális decemberben és januárban mutatta a legmagasabb előfordulást, majd

augusztusban. Trinka és munkatársai besorolását alapul véve 89 betegnél (73,6%) volt ismert korábbi epilepszia, az átlagéletkoruk  $62,2 \pm 14,4$  év volt. A 32, korábban nem ismert epilepsziás beteg (26,4%; átlagéletkor:  $70,1 \pm 12,35$  év) közül 22-en haltak meg a kórházi kezelés során, mindegyikük symptomás SE kategóriába volt sorolható. A túlélők között (10 beteg) egyetlen olyan beteg volt, akinél nem volt tüneti ok azonosítható az SE hátterében. Tehát csak ez a beteg felelt meg az ILAE epilepszia diagnózisának.

A betegek egyharmada nem járt rendszeresen Epileptológia ambulanciára. A 89 ismert epilepsziában szenvedő beteg 37,1%-ának voltak fokális rohamai, és 23,6%-ának fokálisból bilaterális rohamai. A generalizált epilepsziás betegek (39,3%) rohamtípusai a következők voltak: generalizált tónusos-clonusos, myoclonusos és absence (33, 1 és 1 esetben). Csak egy betegnél szerepelt Lennox- Gastaut szindróma. Összességében 91%-ban volt tüneti epilepsziája azoknak a betegeknek, akiknek a kórelőzményében szerepelt ez a betegség. Az összes SE-ben szenvedő beteg közül 78, illetve 23 betegnél alakult ki RSE, illetve SRSE. A refrakter SE-ben szenvedők közül 18 betegnél figyeltünk meg új kezdetű refrakter status epilepticust (NORSE). Az ismeretlen okú NOSE és NORSE esetek száma olyan kevés volt (3, illetve 2 beteg), hogy messzemenő következtetést nem lehetett levonni. Az SE-betegek mindegyike magas vérnyomásban szenvedett.

#### **4.1.21. Etiológia, rohamok**

Az SE etiológiája kilenc esetben maradt ismeretlen, de a betegek többségénél több okot is azonosítani lehetett. A különböző korcsoportokban az egyes okok etiológiájukat tekintve eltérő képet mutattak. A korábban ismert epilepsziás rohamokban szenvedő betegeknél a *status epilepticus* leggyakoribb okai a fertőzések, a *stroke*, az alkoholizmus és a *non-compliance* voltak, míg a NOSE betegek körében a fertőzések, az alkoholizmus, a *stroke* és a daganatos betegségek álltak a lista élén. Az epilepsziás betegek mindössze kétharmada volt rendszeresen felügyelet alatt; ezek a betegek mind refrakter epilepsziában szenvedtek. Az esetek csaknem 50%-a volt fokális, illetve fokálisból *bilateralis* (41 beteg; 30,4%; 26 beteg; 19,3%); generalizált epilepsziát a betegek 34,8%-ánál (47) diagnosztizáltak, a kombinált típusú epilepsziát pedig a *status epilepticusok* 15,6%-a (21 beteg) tette ki. Kilenc betegnél diagnosztizáltak *non-convulsive status epilepticust* (NCSE). Közülük három betegnél generalizált görcsrohamok, négy betegnél pedig fokális epilepszia volt *bilateralizációval* az NCSE előtt.

#### **4.1.3. Antiepileptikus gyógyszeres kezelés**

Az összes ismert epilepsziás ember egy, kettő, illetve három vagy több típusú ASM-et kapott, 34 (52,3%), 21 (32,3%), 12 (18,5%). Érdekes módon, ha összehasonlítjuk az epilepsziás kórelőzményben szenvedő SE-betegek ASM-használatának mintáját a járóbeteg-ellátó részlegünk epilepsziásainak adataival, a különbségek szignifikánsak ( $p = 0,0014$ ) (34 [52,3%] vs. 894 [69,7%]; 21 [32,3%] vs. 286 [22,3%]; 12 [18,5%] vs. 102 [8%]). A rohamok kontrollálására egy, kettő és három vagy több ASM-et alkalmaztak 15 (11,1%); 41 (30,4%); és 79 beteg (58,5%) esetén az elsővonalbeli benzodiazepin (diazepam vagy clonazepam) után az SE során. Nem találtunk szignifikáns különbséget az SE előtti ASM-ek és a SE alatt beadott ASM-ek száma között. 23 (17%) betegnél volt szükség általános érzéstelenítésre. Midazolámot, ketamint és propofolt 16 (11,9%), 4 (3%) és 9 (6,7%) esetben adtak. Közülük hét betegnek generalizált típusú epilepsziája volt, tizenegy betegnek fokális epilepsziája volt bilateralizációval vagy anélkül (7, illetve 4), négy beteg kombinált típusú, ill. egy beteg NCSE-ben szenvedett.

Bizonyos régebbi generációs ASM-eket, mint például a valproátot, a clonazepámot, fenitoint és karbamazepint (supp.), valamint újabb típusúakat, köztük levetiracetámot és lacosamidot alkalmaztak az SE kezelésében. Még ha nasogastricus szondát is kellett behelyezni, az olyan orális gyógyszereket, mint az oxcarbazepint, lamotrigint, stb. folytatták. Az SE-t túlélő betegek (101 beteg) 85,1%-a (86 személy) egy vagy két ASM-et (49, illetve 37 beteg) kapott az elbocsátáskor. Csak 15 beteget bocsátottak el három vagy több ASM-mel. Az egy betegre jutó ASM-ek száma  $1,7 \pm 0,7$  volt. Az ASM-ek száma szignifikánsan ( $<0,0001$ ) magasabb, ha az SE-t túlélő betegek eredményeit összehasonlítjuk a járóbeteg osztályon epilepsziás betegek korábbi leleteivel ( $1,4 \pm 0,56$ ). Az újabb típusú ASM-ek felírása szignifikánsan magasabb volt a kibocsátáskor, mint a felvételnél ( $p < 0,005$ ), de a régebbi típusú ASM-ek száma is változatosságot mutatott. Betegeink közül a karbamazepint, levetiracetámot és/vagy valproátot szedőknek volt a legnagyobb valószínűsége a rohammentesség elérésére. Az ASM választásának hazamenetelnél nem volt jelentős hatása a mortalitásra. Az általános anesztézia szükségessége független volt a levetiracetám és/vagy lacosamid kiegészítő alkalmazásától SRSE-ben.

#### **4.1.4. Kimenetel**

Az elbocsátott betegek átlagos túlélési ideje  $10,44 \pm 8$  hónap volt. Hetven beteg élt túl az SE-t (átlagéletkor:  $55,8 \pm 14,6$  év), közülük 25-en értek el rohammentességet. Az átlagos rohammentes időszak  $6,8 \pm 6,9$  hónap volt (a legrövidebb rohammentes idő 1 nap, a

leghosszabb 5 év volt). Hatvanöt beteg (53,7%) halt meg a vizsgált időszakban, elsősorban az idősebb korosztályban különösen gyakori társbetegségeik miatt. A kórházi halálozási arány 25,2% volt az összes vizsgált SE-beteg között, akik közül 22-en NOSE-ban szenvedtek. A NOSE-betegek halálozási aránya szignifikánsan magasabb volt, mint a korábban ismert epilepsziás betegeknél ( $p = 0,009$ ). A fiatal betegeknek sokkal nagyobb esélyük volt a túlélésre. Nem volt különbség a férfiak és a nők halálozási aránya között. Ha a halálozás időbeli lefolyását vizsgáltuk, a kórházi halálozás volt a legmagasabb, egy második csúcsot 6 hónapnál észleltünk. A halálozás az életkorral nőtt ( $p < 0,0001$ ). A fiatalabb betegek az elbocsátás után hunytak el. A már fennálló epilepsziában szenvedő betegek körében a legmagasabb mortalitást abban az esetben figyelték meg, ha a meglévő epilepszia időtartama 1 hónapnál rövidebb volt. Az SE vezető okai az elhalálozott betegek körében a *stroke* (42,86%), a daganat (33,33%) és a fertőzés (23,81%) voltak. Társbetegségcsoportokon belül vizsgálva a mortalitást a halálozást daganat (28%), *stroke* (25,71%) és fertőzés (20,83%) okozta. A halálozási valószínűség szignifikánsan ( $p = 0,0021$ ) nőtt a társbetegségek számával. Minden rákos beteg meghalt. Az elhunyt betegek többségének fokális epilepsziája volt *bilateralizációval* vagy anélkül, (61,5%), a halottak 21,5%-ának volt generalizált rohama. NCSE-t az SE-betegek 12,3%-ánál figyeltek meg. Az SE típusok szerint az NCSE mutatta a legmagasabb mortalitást, melyet a fokális epilepszia (59,7%) és a generalizált epilepszia (31,1%) követett. A rohamok megszüntetésére adott ASM-ek száma nem volt befolyással a halálra. A régebbi és/vagy újabb típusú ASM-ek használata (második vagy harmadik vonalbeli gyógyszerként alkalmazva) nem befolyásolta a mortalitást a *status epilepticus* alatt. Az SE során alkalmazott ASM-ek nem befolyásolták a mortalitást szignifikánsan. Az általános anesztézia nem befolyásolta jelentősen a túlélést és a rohammentességet. Az SE előtt az ATC N05 csoportba tartozó egyéb gyógyszerek (47 beteg) együttléte nem befolyásolta a rohammentességet SE után, de a mortalitás a legalább egy gyógyszert szedő betegek körében kedvező volt (OR: 0,41 95%CI: 0,1969-0,8571;  $p=0,02$ ). A szedett gyógyszerek közt szerepelt a chlórdiazepoxid, alprazolam, antidepresszánsok stb.

## **II. Epilepsziás nők**

### **4.2.1. Alapjellemzők**

Összesen 127 nő 191 terhességéről gyűjtöttünk adatokat. Az adatok tisztítása után 181 terhesség került be az adatbázisba. Tíz terhességet kizártunk az adatok hiánya és/vagy azért, mert a terhesség évekkkel az epilepszia kezdete előtt történt. Az összes vizsgált ember közül 33 nőnek volt pozitív családi anamnézise az epilepszia tekintetében (18,2%). A G4-es csoport átlagéletkorát a többi csoporthoz (G1, G2 és G3) viszonyítva szignifikánsan idősebbek voltak ( $p < 0,05$ ). Ha az I. gondozási csoport átlagéletkorát összehasonlítottuk a II. csoport átlagéletkorával, az utóbbi szignifikánsan alacsonyabb volt ( $p = 0,002$ ). A 2000-es évek óta folyamatosan növekszik a teherbe eső nők, a terhességek és szülések száma, és bár ez nem érte el a statisztikai szignifikanciát, egy tendencia mutatkozott. Az összes vizsgált terhesség 79%-a 2002 után történt. Az új betegek száma általánosságban is nőtt folyamatosan: (minden új nőbeteg) 153 (47,7%), 497 (45,7%), 877 (3,2%) és 1112 (55%) <1992, 1992-2001, 2002-2011 és 2012-2020 időszakokra vonatkoztatva.

Az I. csoportban a várandósok 44,5%-a az első, 25,7%-a a második trimeszterben jelentkezett. Idővel több PWWE érkezett a terhesség korábbi szakaszában; számuk növekvő tendenciája kimutatható volt. A nőgyógyászok által beutalt, más kórházban kezelt, illetve a rendszeres gondozásban nem részesülő betegek a trimeszterek között egyenletesen oszlottak meg. A II. csoportba tartozó betegek 61,5%-a ( $N = 8$ ) főként a második és harmadik trimeszterben jelent meg, mivel ezekben a trimeszterekben gyakrabban alakul ki *toxaemia* vagy *cerebrovascularis* szövődmények.

### **4.2.2. A rohamok típusai**

A betegek több mint felének ( $N = 104$ , 57,4%) voltak generalizált rohamai, melyek közül a *tónusos-clonusos* volt a leggyakoribb (összesen 56,9%). A többi betegnek *absence*, *myoclonusos* vagy *atóniás* rohamok szerepeltek. További 28,2%-nak ( $N = 51$ ) volt fokálisból *bilaterális tónusos-klónusos* roham. A vizsgált populáció 41,9%-ának fokális indulású roham. A vizsgált populáció 41,9%-ának fokális indulású roham. A vizsgált populáció 41,9%-ának fokális indulású roham. A vizsgált populáció 41,9%-ának fokális indulású roham. Nem volt megfigyelhető jelentős különbség a rohamtípusok tekintetében a megfigyelt időszakok között. A vizsgálatunkban szereplő összes terhesség ( $N = 181$ ) 69%-ánál ( $N = 125$ ) készültek EEG-felvételek, és 11,2%-uk ( $N = 14$ ) mutatott *interiktális* epileptiform eltéréseket. Az EEG-vizsgálatok megoszlása a különböző gondozási csoportokban a következőképpen alakult: I. csoport 75,2% ( $N = 76$ ); II. csoport: 46,2% ( $N=6$ ); és III. csoport: 64,2% ( $N=43$ ).

Az időintervallumokat összehasonlítva az EEG felvételek megoszlása a következő volt: 100% (N = 10) a G1-ben, 57,1% (N = 16) a G2-ben, 66,2% (N = 43) a G3-ban és 71,8% (N = 56) a G4-ben. A betegek kétharmadánál nem volt görcsroham a terhesség alatt (65,2%, N = 118). Különböző időintervallumokat vizsgálva még jobb volt az arány: G1: 54,5%; G2: 53,6%; G3: 61,15%; és G4: 86%. Tehát az elmúlt évtizedekben a rohammentesség általánosabbá vált. Ha az utánkövetéseket (I) a mi terciér központunkban végeztük, akkor a terhesség alatti rohammentesség aránya 73,1%, míg a konzultációs csoportban (III) 55,2% volt. Frekvencia fokozódást leggyakrabban a második trimeszterben (az ismert esetek 50%-a) figyeltek meg, ezt követte a harmadik (37,5%) és az első trimeszter (12,5%).

Az anyai *non-compliance* miatt a *peripartum* időszak rohamok a következőképp alakultak: G2, négy eset (14%); G3, öt eset (6,2%); és G4, öt eset (6,4%). A G2-ben és a G3-ban négyből három (75%), illetve ötből négy (80%) terhesség 12 hónapnál hosszabb megelőző rohammentes időszakkal történt. A G4-ben mind az öt terhesség (100%) rohammentes volt. Az I. ellátási csoport esetében 10 ilyen esetet (9,9%) észleltünk. A terhességek 73,3%-ában volt megfigyelhető rohammentesség. Az ebben a csoportban észlelt gyakoriságban az esetek 11,9%-ában nem volt változás, míg 13,8%-ban a rohamok gyakorisága csökkent, és csak egy betegnél nőtt (0,9%).

A terhességek alatt összesen 37 esetben (20,4%) regisztráltunk *tónusos-klónusos* rohamot. Az egy rohamú esetek aránya folyamatosan csökkent a vizsgált időszakokban: G1, 50% (N = 5); G2, 17,8% (N=5); G3, 21,5% (N=14); és G4: 16,6% (N=13). Az ellátás típusa szerint kategorizált csoportokat vizsgálva azoknál a terhességeknél találtuk a legalacsonyabb rohamgyakoriságot, ahol a rendszeres ellátást terciér központban végezték (I. 12,8% (N = 13), II. 46,1% (N = 6), III. 26,8% (N = 18) ( $p = 0,005$ ) Egy PWWE-nél nagyobb volt az esély a rohammentességre az I. rendszeres ellátásban részesülő csoportban: OR = 2,9 (2,15–3,65)  $p < 0,0001$ .

#### **4.2.3. Kezelés**

Az adatgyűjtés 1992-ben kezdődött, amikor az újabb típusú ASM-ek még nem kerültek kereskedelmi forgalomba: például az LTG-t először 1994-ben vezették be, és csak 2002-től engedélyezték terhesség alatti használatát. Használata a 2010-es években terjedt el. Az egyes időintervallumban különböző populációk voltak kezelésmentesek: G1, 30% (N = 3); G2, 21,6% (N=6); G3, 16,9% (N=11); G4, 23% (N=18). A monoterápia minden időintervallumban (G1-G4) és kezelési csoportban (I-III) a leggyakoribb volt. Ha biterápiára volt szükség, a tipikus megközelítés egy régebbi típusú ASM és az újabb LTG kombinálását

jelentette. Amikor megvizsgáltuk a gyógyszerek típusait, azt tapasztaltuk, hogy az idő előrehaladtával elmozdulás történt az újabb típusú ASM-ek felé. 1992 és 2001 között csak régebbi típusú ASM-ek voltak használatban. 2002 után és különösen 2012 után egyre elterjedtebbé vált az újabb típusú ASM-ek használata, elsősorban az LTG-t, majd később a LEV-t részesítve előnyben. Miután elérhetővé váltak, 2012 után alkalmanként olyan ASM-eket is felírtak, mint a lacosamid (LAC), zonisamid (ZNS) és topiramát (TPM). A CBZ használatának csökkenése és az LTG használatának növekedése egyaránt statisztikailag szignifikáns volt,  $p < 0,0001$ . A kezelési csoportok összehasonlításakor több ASM-típust és újabb ASM-típusokat használtak az I-es csoportban. A II. csoportban a betegek száma túl alacsony volt ahhoz, hogy következtetéseket vonjunk le. A LEV-t és az LTG-t gyakrabban alkalmazták az I. rendszeres ellátási csoportban, azokhoz a betegekhez képest, akiket konzultációra, de nem kezelésre küldtek központunkba (OR = 3,18 (2,49–3,87)  $p < 0,0001$ ). Ami az adagolást illeti, az I. kezelési csoportot lehetett követni egyértelműen. Összesen 39 esetben (38,6%) változtattak az adagon. Ez gyakran a bevitt adag növelését jelentette (94%).

#### **4.2.4. A terhességek kimenetele**

A terhességek többsége élveszüléssel végződött (91,7% N =166), ami aránya idővel nőtt minden kezelési csoportban. A spontán abortusz nem különbözött szignifikánsan az időintervallum-csoportok között (5%, N = 10 összesen), és az indukált abortusz is alacsony volt (2,7%, N = 5 összesen). 2002 után az idő múlásával nőtt a nőgyógyászok részéről a konzultáció iránti igény. A legtöbb esetben a spontán vetélés okát nem sikerült megállapítani. A szülészeti vizsgálat - és ha volt - genetikai vizsgálat negatív eredményeket adtak. Egy esetben fordult elő, egy ikerterhességnél az első trimeszterben végzett rendszeres vizsgálatok során, hogy nem volt regisztrálható szívhang. Indukált abortusz esetén (N = 5) a rendszeres követési csoportban (I.) két terhesség, a III. csoportban (konzultációs) három terhesség történt. Az első beteg az I. csoportban 43 éves volt, és több gyógyszerrel történő pszichiátriai kezelés alatt állt. Terhesség alatt kioltotta az életét, nem tudva az állapotáról. Bár nem világos, hogy rendszeresen szedett-e rohamellenes gyógyszert, a magzatnál *polyhydramnion* alakult ki. A későbbi genetikai és patológiai vizsgálatok azonban nem mutattak ki eltérést. A második nő 40 éves volt. Nem szedett ASM-et, és nem voltak rohamai a terhessége alatt. A III. csoportban két nő pszichiátriai betegségek miatt kapott kezelést, egy másik pedig *sclerosis tuberosa* miatt került be a kezelésbe. A korábban említett *foetopathiakon* kívül egy terhesség összetett magzati rendellenességeket (*multicisztás vese, pyelectasia, macrosomia* és *polyhydramnion*) mutatott. Ezt a páciens, aki epilepsziában szenvedett, de nem szedett görcsoldó gyógyszert a

terhessége alatt, nőgyógyásza utalta konzultációra, és ezt követően a mi gondozásunk alatt maradt. A fentiek alapján tehát közvetlen összefüggést nem lehetett megállapítani az epilepsziával. A részletesebb *neonatólogiai* vizsgálat esetleg további eltéréseket tárhatott volna fel. Összeességében hat terhességnél (3,3%) említettek valamilyen *foetopathiát*. Egy esetben a beteg CBZ-n volt; egy másikban LTG-t használt; a harmadik esetben pedig bizonytalan, hogy az anya szedett-e rohamellenes gyógyszert (ASM) (ahogy korábban említettük). A fennmaradó terhességek ASM alkalmazása nélkül zajlottak le. A legtöbb terhesség bár nem tervezett, de problémamentes volt (86,7% N = 157). A terhességek közül hatnál (3,3%) alakultak ki szövődmények a szülés során, többnyire nőgyógyászati eredetűek (pl. placenta leválás, *meconium* vagy koraszülés). A harmadik trimeszterben az ASM szedését felfüggesztett egyik betegnek rohama volt; következképpen a nőgyógyásznak sürgősségi császármetszést kellett végeznie. A betegek közül ötnök volt *toxaemiája*, *eclamsiája*, néhányuknak pedig görcsrohamai voltak a szülés után, és a mi gondozásunkban maradtak. Egy betegnél *herpes encephalitis* alakult ki, és az a *cerebri media* elzáródása történt *symptomás* görcsrohamokkal. Ezek a betegek nem voltak gondozásunkban (II., III. csoport).

## 5. MEGBESZÉLÉS

### I. Status epilepticus

#### *5.1.1. Alapvető jellemzők*

Az SE az epilepszia jelentős és életveszélyes formája. Ez a tanulmány az első a régióinkban az SE esetek összefoglalására és a kezelés, valamint annak eredményének értékelésére. Más SE vizsgálatokhoz hasonlóan a nemek aránya közel azonos volt és a betegek több mint fele idős volt. Kutatásunk kiemelt jelentőségű, mivel a betegek közel fele még az aktív, azaz a munkaképes korú lakossághoz tartozott. A középkorú betegek körében a leggyakoribb etiológia az alkoholfogyasztás, a *non-compliance* és a *stroke* volt. Mindeközben a fertőzések és a *stroke* leggyakrabban idős betegeket érintettek. A *stroke* megjelenése idősebb korban volt jellemző, de a mi kohorszunkban - az alkoholizmushoz hasonlóan - a *stroke* előfordulása a fiatalabb betegeknél is magas volt. Szigorú szezonális nem volt megfigyelhető, de az adatok havi összesítése télen januárban és decemberben, nyáron augusztusban mutatott csúcsot. Az SE és az ünnepek között sem volt szoros kapcsolat. Bár ez egy érdekes megállapítás, nem találtunk rá egyértelmű magyarázatot. Meg kell azonban

jegyezni, hogy Magyarországon az említett hónapokban a stabil és instabil légköri nyomás és hőmérséklet egyik végétől a másikba megy át. Motta és munkatársai is instabil időjárási viszonyok között megnövekedett rohamgyakoriságról számoltak be. A betegek egynegyedének volt újkeletű *status epilepticus*. Idősebbek voltak a korábban diagnosztizált epilepsziában szenvedőknél, általában súlyos társbetegségeken szenvedtek. Epilepsziás anamnéziséjük az SE-vel kezdődött, és közöttük magasabb volt a mortalitás. Az SE megfelelő terápiája ellenére a prognózisuk rossz volt. Eredményeink alapján a korábbi epilepszia aránya 74,4% volt, ami nagyon hasonlít egy norvég vizsgálatéhoz (73%), de alacsonyabb (43%), mint egy nagy prospektív kohorsz vizsgálatban. Megjegyzendő, hogy az utóbbi publikáció csak a refrakter vagy szuperrefrakter SE eseteket vizsgálta. Eredményeink alapján az epilepsziával diagnosztizált betegek egyharmada nem kereste fel rendszeresen epileptológusát. Ezt a *non-compliance/non-adherencia* magatartás példájának tekinthető, mivel Magyarországon évente epileptológus által végzett kontroll szükséges az ASM-receptek támogatással történő felírásához. Úgy gondoljuk, hogy az ilyen típusú *adherencia* zavar hozzájárulhat az SE kialakulásához. Ez hangsúlyozza a gondozás fontosságát az SE megelőzésében, mely itt is hasonló jelentőséggel bír, mint például a *SUDEP* (epilepsziában bekövetkezett hirtelen váratlan halál) megelőzésében.

### 5.1.2. Etiológia

Az általunk vizsgált betegpopulációban a különböző infekciók voltak az SE vezető okai. A már meglévő epilepsziás betegek között a *non-adherencia*, az alkoholizmus és a *stroke* követte a fertőzések gyakoriságát, míg a NOSE betegek körében szintén az alkoholizmus és a *stroke*, valamint a tumoros betegségek voltak a leggyakoribb etiológiák. A kiváltó tényezők életkor szerinti váltakozását is tapasztaltuk. A középkorú betegek között a leggyakoribb etiológiák közé az alkoholfogyasztás, a *non-adherencia* és a *stroke* tartoztak. Ezzel szemben az idős betegeknél a fertőzés és a *stroke* volt a vezető ok. A mi kohorszunkban azonban - az alkoholizmushoz hasonlóan - a *stroke* előfordulási gyakorisága magas volt a fiatalabb betegeknél is.

Egy norvég SE kohorszban *cerebrovascularis* betegségek, *intracraniális* tumorok, alacsony ASM-szintek, és a *neurodegeneratív* betegségek szerepeltek az SE leggyakoribb okai között. Az alkohol és a *stroke* okozta SE esetei ritkábban fordultak elő a mi vizsgálatunkban, mint Leppik publikációjában. Az ő eredményei alapján a *stroke* az SE-

esetek 52,3%-át okozta az idős felnőttek körében, és 17,7%-át a középkorú felnőtteknél, míg a mi vizsgálatunkban ezek az adatok jóval alacsonyabbak voltak (16,3, illetve 7,4%).

Ami a *stroke*-betegeket illeti, az *ischaemiás stroke* minden korcsoportban gyakrabban fordult elő a 65 és 80 év közötti betegek kivételével; ez utóbbi csoportot gyakrabban érintette *haemorrhagiás stroke*. A vérzéses stroke magas előfordulása az SE-ben érdekes, mert az *ischaemiás stroke* gyakrabban fordul elő az idősek körében. Minden SE-betegnek volt a kórtörténetében magasvérnyomás, ami a stroke egyik legfontosabb kockázati tényezője.

Egy nemrégiben közzétett tanulmányban Ulvin és munkatársai a nem refrakter SE csoportban a generalizált *convulsiv* SE arányát 67%-nak, a refrakter SE csoportban 47%-nak találták. Ulvinék munkásságával ellentétben a mi vizsgálatunkban az SE fokális formája volt a leggyakoribb, csakúgy, mint Sutter és munkatársai, valamint Novy és munkatársai publikációiban is. Lehetséges ellentmondások ezen eredmények között az etiológiai eltérésekből is adódhatnak.

. A *status epilepticus*t megelőzően alkalmazott ASM-k száma nem befolyásolta az SE során alkalmazott ASM-k számát. Más SE-vizsgálatokkal összehasonlítva kevesebb betegnek volt szüksége általános anesztéziára (17% az Ulvin-féle 41%-hoz képest) a Delaj-féle vizsgálathoz képest (9,8%) viszont gyakrabban. Az ASM típusa nem befolyásolta az általános anesztézia szükségességét.

Néhány, az SE-ben alkalmazott gyógyszerek (pl. benzodiazepinek) súlyos mellékhatásokkal járhatnak, mint például légzésdepresszió, ezért az NCSE-betegek esetében jó alternatív terápia lehetnek az új típusú ASM-k (10).

A legtöbb betegnek csak egy vagy két ASM-re volt szüksége a kórházi elbocsátást követően, és az újabb típusú ASM-k voltak preferálva: feltételeztük, hogy a multimorbid betegek körében a gyógyszerinterakciók szerepe fontos érv volt kiválasztásukban.

A rohammentesség szignifikánsan hosszabb volt azon betegek körében, akik levetiracetamot, carbamazepint és valproátot szedtek.

### **5.1.3. Kezelés**

A *status epilepticus*t megelőzően alkalmazott ASM-k száma nem befolyásolta az SE során alkalmazott ASM-k számát. Más SE-vizsgálatokkal összehasonlítva kevesebb betegnek volt szüksége általános anesztéziára (17% az Ulvin-féle 41%-hoz képest) a Delaj-féle vizsgálathoz képest (9,8%) viszont gyakrabban. Az ASM típusa nem befolyásolta az általános anesztézia szükségességét. Néhány, az SE-ben alkalmazott gyógyszerek (pl. benzodiazepinek) súlyos mellékhatásokkal járhatnak, mint például légzésdepresszió, ezért az NCSE-betegek esetében jó alternatív terápia lehetnek az új típusú ASM-k. A legtöbb

betegnek csak egy vagy két ASM-re volt szüksége a kórházi elbocsátást követően, és az újabb típusú ASM-k voltak preferálva: feltételeztük, hogy a multimorbid betegek körében a gyógyszerinterakciók szerepe fontos érv volt kiválasztásukban. A rohammentesség szignifikánsan hosszabb volt azon betegek körében, akik levetiracetamot, carbamazepint és valproátot szedtek.

#### **5.1.4. Kimenetel**

A szakirodalommal összhangban az SE okozta halálozás magas volt és életkorfüggő. A kórházi mortalitás 25% volt, mely az egyéb SE-halálozást mutató vizsgálatokban igen variábilisnek mutatkozik (9-37%). Azonban a mortalitás a már meglévő epilepszia esetén kisebb volt, mint a NOSE-ban. A vizsgálatunkban a betegek egynegyedének volt NOSE-ja. Idősebbek voltak, mint a korábban diagnosztizált epilepsziás betegek, ráadásul általában súlyos társbetegségeken szenvedtek. Epilepsziás anamnéziséjük az SE-vel kezdődött, és a halálozás közöttük magasabb volt. Az SE megfelelő terápiája ellenére a prognózisuk rossz volt. Eredményeink szerint a NOSE a mortalitás magas kockázati tényezőjének tekinthető, hangsúlyozva a fontosságát. Az etiológia és társbetegségek szintén jelentős hatással voltak a kimenetelre. Minden beteg, akinek daganatos betegsége volt, meghalt. A fokális SE-ben a halálozás szignifikánsan magasabb volt, mint a generalizált típusnál. A fokális rohamok hátterében az esetek többségében olyan göcös jellegű neurológiai elváltozások álltak a háttérben, mint a *stroke* és a daganatok, ami magyarázatot adhat a kedvezőtlen kimenetre.

Kilenc betegből csak egy élte túl az NCSE-t. Mindegyikük a súlyos társbetegségeik mellett idős volt. Általánosságban elmondható, hogy az NCSE alacsony előfordulási gyakorisága annak tudható be, hogy alul diagnosztizált a nem neurológiai osztályokon, ahol a betegeket alapbetegségeik miatt kezelik. Másrészt a folyamatos EEG monitorozás hiánya miatt az intenzív osztályokon és a *stroke* egységekben kevesebb betegnél fedezik fel az NCSE-t. A folyamatos EEG monitorozás bevezetése ezeken az osztályokon a nagy rizikójú betegeknél (pl. *stroke* esetén nagy infarktus méret, magas NIHSS pontszám a felvételnél) segítené az NCSE diagnózist, ami korai kezeléshez és jobb kimenetelhez vezetne.

A régebbi és az újabb ASM-k száma és típusa nem befolyásolták az SE kimenetelét. A remisszió tekintetében nem volt szignifikáns különbség az új és régi típusú ASM-k között; a lényeges az SE mihamarabbi terminálása volt. Schmidt publikációjában a refrakter epilepsziával kapcsolatban is a vizsgálatunkhoz hasonló következtetésre jutott: az újabb típusú ASM-k nem voltak hatékonyabbak a régiéknél.

### ***Limitációk***

Tisztában vagyunk azzal, hogy tanulmányunknak vannak limitációi. Először is, a jelenlegi tanulmány megfigyeléses vizsgálat. Másodsor, a kezelési lehetőségek és definíciók megváltoztak a vizsgált időszakban. Sajnos a számos etiológiai és kiváltó hatás miatt alcsoportanalízissel csak alacsony esetszámot lehetett volna elérni. Mindazonáltal ez a tanulmány felbecsülhetetlen értékekkel rendelkezik, beleértve a prospektív adatgyűjtést és az összes beteggel kapcsolatos részletes információkat. Vizsgálatunk további erőssége lehet a valós életből származó adatkészlet, amely a valós klinikai körülmények és a rutin status epilepticus kezelés kimenetelének jobb megértéséhez vezet.

**Összefoglalva**, több körülmény nehezíti a helyes terápia megválasztását a mindennapi gyakorlatban, így a valós adatok elengedhetetlenek egy ilyen súlyos betegségben kezelésében, mint az SE. Egyértelmű szezonális nem volt megfigyelhető. Az SE rossz kimenetele összefüggést mutatott az előrehaladott életkorral, etiológiával az újonnan kialakult epilepsziás állapottal (NOSE), NCSE-vel és fokális epilepsziával. Az ASM választása nem befolyásolta az általános anesztézia szükségességét. Az újabb típusú ASM-k használatának bevezetése az SE kezelésébe hatással lehet a későbbi gyógyszeres terápiára, azonban a régebbi típusú gyógyszerek alkalmazása is ésszerű alternatíva az SE utáni rohammentesség elérésére. Rohammentességet a levetiracetámot, karbamazepint és valproátot szedő betegek körében szignifikánsan nagyobb arányban találtunk. Ez a tanulmány hangsúlyozza a rendszeres gondozás és nyomon követés fontosságát.

## **II. Epilepsziás nőbetegek**

A terhes WWE kezelése rengeteg különböző megfontolást igényel az anyai és gyermeki kockázatok kiegyensúlyozására vonatkozóan. A terhes, epilepsziával élő nők gondozásához speciális szakemberekre, korai tanácsadásra és felkészítésre van szükség, hogy a legjobb és a lehető legbiztonságosabb tervet lehessen előállítani mind a nő, mind a magzat számára (62). Ahhoz, hogy bizonyítékokon alapuló ellátást tudjunk nyújtani az elmúlt évtizedekben számos ország és különböző regiszterek kezdték el gyűjteni és elemezni az adatokat (23). Tudomásunk szerint a mi tanulmányunk az első, amelyik régióinkban ilyen adatokat gyűjt és foglalkozik ezzel a kérdéssel.

### ***5.2.1. Alapvető jellemzők***

A 20. században az epilepsziával élő nők gyakran vonakodtak a teherbeeséstől, ami súlyosan befolyásolhatta az életminőségüket. Még ha teherbe is estek, szembesülniük kellett azzal a lehetetlennek tűnő választással, hogy vagy a rohamokat nem kontrollálják megfelelően, vagy pedig a magzati komplikációk kialakulásának esélye növekszik. Ahogy egyre több és biztonságosabb gyógyszer vált elérhetővé, valamint a terhes és az epilepszia gondozás szervezettebb és fejlettebb lett (UH, genetikai tanácsadás lehetősége) a WWE egyre több terhességet vállalt. Vizsgálatunk teljes mértékben alátámasztja ezt a megállapítást: a vizsgált terhességek több mint 80%-a 2002 után történt. Egy dán tanulmány hasonló eredményeket talált, az ő tanulmányuk szerint a terhes epilepsziás betegek aránya az 1989-1993 közötti 0,5%-ról 0,98%-ra emelkedett a 2009-13 közötti időszakra. Egy kanadai tanulmányban szintén a terhességek száma fokozatos emelkedést mutatott. Az idő múlásával a nők idősebbek voltak a teherbeesés idején. Shihman és munkatársai is hasonló eredményekről számoltak be. Ennek hátterében egyrészt állhat, hogy a nők életkora a teherbeeséskor magasabb lett általánosságban a lakosság szintjén. Másik ok lehet, hogy több WWE-nek egynél több gyermeke volt, így idősebbek voltak a későbbi szülések során. Az évek előrehaladásával a rendszeresen gondozott nők (I) egyre korábban jelentek meg az első trimeszter során vizsgálatra, hangsúlyozva a betegek által is felismert gondozás fontosságát. Néha az első epilepsziás roham maga a terhesség alatt jelentkezett, különösen *toxaemia* vagy a központi idegrendszer betegségei miatt. Ezek az esetek is figyelmet igényelnek, mivel ezek a betegek nem ismerik az epilepsziát, ezért vizsgálatuk és nyomon követésük még fontosabb

### **5.2.2. Rohamok**

Vizsgálatunkban a terhességek több mint háromnegyedében *tónusos-clonusos* rohamtípus (85,6%) fordult elő. Ez a típus veszélyezteteti leginkább a magzatot, függetlenül attól, hogy az generalizált vagy fokálisból *bilateralissá* váló-e. Vizsgálatunkban lényegesen kevesebbszer fordult elő a rendszeres ellátási csoportban (I). Ez hangsúlyozza az ellenőrzés és a beteggel való együttműködés fontosságát. Az I. követési csoportunkban a *peripartum* rohamok a rossz anyai *compliance* miatt alakultak ki; a legtöbb esetben a magzati rendellenességektől való félelem, néhány esetben pedig az alkoholizmus miatt. A III-as ellátási csoport eredményei rávilágítanak a tercier epilepszia központok fontosságára, ahol a nőgyógyászok a terhes WWE-vel kapcsolatban tapasztalattal rendelkező szakemberekkel konzultálhatnak.

### **5.2.3. Kezelés**

A monoterápia volt a leggyakrabban választott kezelés, a hatékonysága és biztonságossága miatt választottak. A különböző kezelési csoportokban eltérő mintázatokat

találtunk. Csak kevés beteg kapott kettőnél több ASM-et. A biterápia különösen akkor volt hasznos, ha az LTG vagy a LEV önmagában nem volt elegendő. A biterápia komponenseként az adott ASM (pl. CBZ) alacsony dózisban is adható. Feltételezhető, hogy az újabb típusú ASM-ekkel kezelt nők hajlandóbbak voltak a terhesség vállalására, még akkor is, ha több gyógyszert kellett szedniük. Ez részben szintén hozzájárulhatott a megfigyelt növekvő számú terhességhez. Valószínűleg a jobb *compliance* is fontos ok volt; mivel biztonságosabb ASM-ek váltak elérhetővé, több nő szedte az ASM-et, és nem volt rohamuk, sőt mellékhatást sem tapasztaltak. Bár a rohamok még mindig előfordultak néhány esetben, gyakoriságuk csak kevés esetben nőtt.

A terhes epilepsziás betegeknél alkalmazott, előnyben részesített gyógyszerek terén jelentős változások történtek az évek során. Míg a 90-es években a carbamazepin volt az első számú választás, addig a 2000-es éveket követően használata nagymértékben visszaszorult. Ezzel párhuzamosan a lamotrigin használata meredeken emelkedett, majd a 2010-es évek után a levetiracetam is hasonló emelkedést mutatott. Ezzel összemérhető eredményeket találtak a EURAP-nyilvántartás elemzése alapján.

Vizsgálatunk alapján a LTG és a LEV használata fokozatosan emelkedett az évek során, különösen a rendszeresen gondozott csoportban (I.), ahol a kiválasztott ASM-nél figyelembe vették a terhesség szempontjából kevesebb mellékhatással járó gyógyszereket. Sajnos, volt néhány beteg, még a rendszeresen gondozott csoportban (I) is, akiknél a VPA nem volt elhagyható, de a dózisát csökkenteni lehetett (<600 mg/nap). Bár a VPA-val kapcsolatos negatív hatásokról csak egy közelmúltban készült tanulmány számolt be (81), egy 1999-es tanulmány azt találta, hogy a VPA-nak dóziszfüggő módon lehet negatív hatása a terhességre, ezért csökkentettük a VPA dózisát, amennyire csak lehetséges volt (még a G2 csoportban is). Az irodalom szerint új ASM-ek többsége valószínűleg nem növeli a magzatban a súlyos *congenitális malformációk* kockázatát, míg a régebbi gyógyszerek inkább. bár erről jóval kevesebb adat áll eddig rendelkezésre. Az új típusú ASM-k alkalmazása gyakoribb az általunk vizsgált gondozott csoportban is, azt mutatva, hogy ebben az esetben az epileptológus a biztonságosabbnak tartható gyógyszert részesítette előnyben a termékeny korú nőkben, mely kiemeli a rendszeres gondozás fontosságát.

A dóziszváltás általában emelést jelentett, ami a betegek negyedénél fordult elő. Közismert tény, hogy egyes ASM-k esetében a szérumszint csökkenhet a terhesség alatti fiziológiai változások miatt. Eredményeink összehasonlíthatók az EURAP-regiszter adataiból származó adatokkal. Ebben a vizsgálatban az esetek 26%-ában kellett növelni a dózist. Azt is megállapítottuk, hogy leggyakrabban a lamotrigint kellett növelni, melyet a levetiracetam és

a valproát követett. Másrészt, ahogy az adataink mutatják, a legtöbb betegünknel a terhesség alatt EEG-t végeztünk, amely amennyiben epileptiform aktivitást mutatott ki, szintén segített a terápia megváltoztatásában. Ennek eredményeként minden terhes WWE-nek felajánljuk a második trimeszteri EEG-t és szükség esetén ismétlést.

Betegeink között voltak, akiknek terhességük alatt pszichiátriai gyógyszereket kellett szedniük vagy súlyos pszichiátriai gondjaik voltak, amelyek növelhetik az abortusz és *foetopathiák* kockázatát. Bangar és munkatársai szerint ezeknek a nőknek két klinikailag lényeges problémával kell egyszerre megbirkózniuk, az esetleges gyógyszer-kölcsönhatásokkal és a *non-adherenciával*, ez is a gondozás fontosságát hangsúlyozza

#### **5.2.4. Kimentel**

Vizsgálatunkban a legtöbb WWE terhessége eseménytelen volt. A legtöbb nőnél, ha egyáltalán voltak rohamai, azok fokálisak maradtak, és még ha *tónusos-clonusos* rohamuk is volt - ami általában rosszabb kimenetellel jár – súlyos károsodás nem alakult ki. Mindezek a megállapítások összhangban vannak számos, különböző regiszterekből származó eredménnyel, (EURAP regiszter, a dán regiszter, stb.).Az epilepsziával élő nők 91,7%-a vizsgálatunkban élő gyermeket szült, mely szám összevethető egy török *studyban* találtakkal.

Figyelemre méltóan arányaiban egyre több terhesség végződött élve születéssel az idő előrehaladtával, jelezve, hogy többen vállaltak terhességet. Az abortuszok (spontán és indukált) aránya meglehetősen állandó volt a vizsgált időszakokban. Hasonlóan a Központi Statisztikai Hivatal adataihoz, a spontán abortuszok aránya 7-8/1000 nő között maradt az 1990-es évektől napjainkig, mely megfeleltethető az egészséges populációs adatoknak. Egyes tanulmányok a régebbi típusú ASM-használatot összefüggésbe hozzák a vetélések magasabb arányával, de ezeket az eredményeket nagyobb kohorsz vizsgálatok nem tudták megerősíteni, és a mi vizsgálatunk sem támasztotta alá. Egy közel egymillió terhességet feldolgozó tanulmány szerint a spontán abortuszok aránya nem volt magasabb az ASM-ket szedő WWE-k körében, azokhoz képest, akik nem szedtek ASM-ket. Sajnálatos módon magzati halálozás egy ikerterhességben történt, ami 0,5%-os arányt jelent, egy metaanalízisben a halvaszületés, ill. magzati halálozások aránya 1% volt.

Egy EURAP-regiszteren alapuló munka nem talált különbséget a méhen belüli halálozásban a különböző - régi vagy új - monoterapiák között, megnövekedett kockázatot csak polytherápia esetén találtak. Vizsgálatunkban nem volt összefüggés a spontán vetélések és a különböző gyógyszerek között, és nem láttunk magasabb abortuszarányt a polytherápia alkalmazása esetén sem, de meg kell jegyeznünk, hogy csak kevés betegünk használt több

gyógyszert. Egyes tanulmányok azonban azt feltételezik, hogy a polytherapia önmagában nem jár fokozott kockázattal, csak akkor, ha a kombináció valproátot is tartalmaz. Ismert, hogy a magzati szövödmények dóziszfüggőek. A valproáttal kapcsolatban sem találtunk káros mellékhatásokat, de a dózist még a korai időszakokban is alacsonyan tartottuk. Bár a valproát mellékhatásaival foglalkozó ajánlás csak 2018-ban került nyomtatásba, káros hatásait már jóval korábban publikálták. Emiatt a mi központunkban bevett gyakorlat volt, hogy a valproátot fertilis korú nőknél kerültük a vizsgált időszak első néhány évétől kezdve, és azóta a valproátot csak akkor alkalmazzuk, ha feltétlenül szükséges. Vizsgálatunk adatai is ezt mutatják, mivel a vizsgált WWE-nek csak töredéke részesült valproát terápiaiban, többségük alacsonyabb dózisban (<600 mg/nap).

A *foetopathiáknak* is csak nagyon kevés esetét regisztráltuk (2,7%), ami a normál populációban tapasztalt 2-3%-os tartományba esik. Nem volt egyértelmű összefüggés kimutatható a *foetopathiák* és az ASM-ek között. Azt találtuk azonban, hogy a pszichiátriai kezelésben részesülő, illetve arra szoruló betegek nagyobb kockázatnak voltak kitéve az indukált abortuszok szempontjából.

Összességében a terhes WWE számára a rendszeres gondozás a megfelelő biztonságos választás. Ugyanakkor ugyanilyen fontos, hogy a nőgyógyászok és az epileptológusok konzultáljanak, még akkor is, ha a beteget más központban kezelik.

Bár a vizsgált évek alatt egyre kevesebb lett azon betegek száma, akik nem részesültek valamilyen oknál fogva rendszeres gondozásban, de még mindig vannak nők, akik nem kapják meg a szükséges ellátást és tájékoztatást. Richmond és munkatársai (2004) arról számoltak be, hogy a terhes WWE-ket nem fenyegeti nagyobb kockázat a szülészeti komplikációk szempontjából jó ellátás esetén.

Adataink időközi elemzésének eredményeként a *következő modell* alapján állítottuk fel a gondozási tervet szakrendelésünkön: az ASM szérumszintjének ellenőrzése az első és a második trimeszterben, valamint EEG-felvétel a második trimeszterben. Az epileptológus egy összefoglaló ajánlást ad a szülés és a szoptatás epileptológiai szempontjairól. A kismamákat a *postpartum* időszak végén visszahívjuk kontroll vizsgálatra, és gyakrabban a szülést követő első évben. Ekkor az újszülöttek dokumentumait is el tudják hozni, amit rögzítünk, különös tekintettel a szülés körülményeire és az újszülött adataira. A fertilis korú nőkkel a terhességéről korábban kezdünk beszélni, mint hogy a terhesség bekövetkezhet. Az elmúlt évtizedek tapasztalata szerint, az apák egyre gyakrabban kísérik el és támogatják partnerüket.

## ***Limitációk***

Természetesen tanulmányuknak limitáló tényezője is van. Először is, ez egy megfigyeléses vizsgálat volt. Másodsorban a kezelési lehetőségek és a definíciók megváltoztak a vizsgált időszakon belül. Vizsgálatunkban 191 terhesség adatait dolgoztuk fel, az alacsony esetszám befolyásolhatta a detektált *malformációk* számát. Ugyanakkor egy valós életbeli helyzetben hasonló populációval lehet számolni az ellátási területtől függően. Tanulmányunk előnyei a prospektív adatgyűjtés és az elérhető részletes információk az esetekről. További erősség a valós életbeli adatok gyűjtése, mely előnyös lehet a valódi klinikai esetek megértésében. A harminc éven keresztül, egy központban történő adatgyűjtés szintén erősség.

**Összefoglalva** egy megbízható, rugalmas ellátás és biztonságosabb ASM-ek használata mellett a terhességek száma az idővel nőtt. Reméljük, hogy az epilepsziával kapcsolatos hozzáállás szintén változást mutat. Adataink alapján a specializált centrumokban jobb ellátás nyújtható, de a szülészekkel történő kooperáció is hangsúlyozható. Annak ellenére, hogy vizsgálatunk során számuk egyre csökkent, még mindig vannak olyan nők, akik nem kapják meg a szükséges ellátást és tájékoztatást. Adataink bizonyítják, hogy a terhes epilepsziás nőknek is lehet a normál populációhoz hasonló eséllyel eseménytelen terhessége, amennyiben a professzionális ellátás elérhető.

## **6. Összefoglalás**

Az epilepszia krónikus, sokszor élethosszig tartó állapot, mely az élet számos aspektusára befolyással van és potenciálisan életveszélyes következményei lehetnek. Tanulmányunkban az epilepszia két biológiai események által befolyásolt területének vizsgálatát tűztük ki célul. Egyrészt a *status epilepticus* (SE) vizsgáltuk annak kockázati, etiológiai tényezőivel, gyógyszerelésével, ill. kimenetelével régióinkban elsőként. Másrészt egy speciális élethelyzetet, a terhességet vizsgáltuk epilepsziával élő nők (PWWE) körében.

Vizsgálatainkhoz két adatbázist hoztunk létre. A SE esetében centrumunkban SE-vel kódolt betegeknél vizsgáltuk a kimenetelt. Az PWWE betegek esetében a Debreceni Epilepszia Adatbázis elemzésével vizsgáltuk 30 év távlatában kezelésükre, terhességük kimenetelére vonatkozóan a régióban.

Megállapítottuk, hogy a SE kiváltó okai életkoronként változó etiológiát mutatnak, illetve az ismert epilepsziás és újonnan kialakult SE betegek közt is eltérő. Megállapítottuk, hogy a leggyakoribb okok régióinkban a különböző infekciók (központi idegrendszeri és szisztémás), *stroke*, alkoholizmus és *non-compliance* voltak, itt a nemzetközi adatokkal összehasonlításban jelentősebb régiós különbségek mutatkoztak. A halálozás kedvezőtlenül befolyásolta az idősebb kor, tumoros társbetegség, fokális SE, NCSE és NOSE, melyek a nemzetközi trendeket követték. Az egyes gyógyszerek, régi vagy új, a halálozási arányt nem befolyásolták. A kórházi kezelést alatti elhalálozások számát az elbocsátást követő hat hónappal újabb csúcs követte. Az idősebbek a kórházban, a fiatalabb betegek az elbocsátást követően haltak meg, általában a társbetegségeik miatt. A túlélők között a LEV-t, VPA-t és CBZ-t szedők közt volt a legmagasabb a rohammentesség.

Megállapítottuk, hogy a legtöbb PWWE terhessége egészséges kortársaikhoz hasonlóan komplikációmentesen zajlott. Az évtizedek előrehaladtával egyre több nő vállalt, akár több gyógyszer mellett, is terhességet, melyben szerepe volt az új típusú *anticonvulsivumoknak* és a gondozásnak. Nőtt az elveszületések aránya is, míg a spontán és indukált abortuszok száma közel konstans maradt. A rendszeres gondozásban nem részesülő nők között gyakoribb volt a polytherápia, a régebbi gyógyszerek használata, körükben gyakrabban fordult elő a terhesség során epilepsziás roham. A gondozás mellett fontos, hogy a nőgyógyászok és az epileptológusok konzultáljanak, még akkor is, ha a beteget más központban kezelik. Adataink időközi elemzésének eredményeként optimalizálhattuk gondozási protokollunkat.

Eredményeik rávilágítanak a gondozás és a multidiszciplináris megközelítés fontosságára, a beteg felvilágosítására és döntéshozatalba való bevonására.

## Új eredményeink

### I. Status Epilepticus

1. Létrehoztunk egy adatbázist, amelyben összegyűjtöttük a *status epilepticusszal* kezelt betegek adatait régiókban. Elsőként értékeltük régiókban a *status epilepticus* kockázati tényezőit, etiológiai faktorait, valamint a kimenetelét (hosszú távú mortalitását, rohammentesség elérését), kezelésére vonatkozó adatait. Ennek jelentősége, hogy a valós életből vett adatok elengedhetetlenek egy ilyen súlyos betegségénél, mint az SE.
2. A leggyakoribb etiológiai tényezők az infekció, *stroke*, alkoholizmus és *non-compliance/non-adherencia* voltak, életkor szerint, illetve attól függően, hogy volt-e korábban ismert epilepszia betegség változó gyakorisággal fordultak ezek elő. Eredményeinkből kiemelhető, hogy a betegek közel fele az aktív korosztályba tartozott. Az SE rossz kimenetele összefüggést mutatott az előrehaladott életkorral, etiológiával az újonnan kialakult epilepsziás állapottal (NOSE), NCSE-vel és fokális epilepsziával. Az ASM választása nem befolyásolta az általános anesztézia szükségességét.
3. A *status epilepticus* betegek jelentős hányada részben *non-compliance* miatt szorult kezelésre, hangsúlyozva a rendszeres gondozás fontosságát.
4. Az újabb típusú ASM-k használatának bevezetése az SE kezelésébe hatással lehet a későbbi gyógyszeres terápiára, azonban a régebbi típusú gyógyszerek alkalmazása is ésszerű alternatíva az SE utáni rohammentesség elérése céljából. Rohammentességet a levetiracetámot, karbamazepint és valproátot szedő betegek körében szignifikánsan nagyobb arányban mértünk. Ez a tanulmány hangsúlyozza a rendszeres gondozás és nyomon követés fontosságát.

### II. Epilepszia és terhesség

1. A 30 év dekádonkénti összehasonlítása a legalább 10 évente változó gyógyszerválasztási lehetőség, az új irányelvek, az epilepszia és terhesgondozás javulása (genetikai vizsgálatok) miatt fontos. Az összehasonlító elemzésünk újabb ismeretekkel gazdagíthatja a terhes epilepsziások kezelését. Tudomásunk szerint Magyarországon egyedülálló, de világviszonylatban is ritka az ilyen idő intervallumot felölelő vizsgálat.

2. A rendszeres gondozásban nem részesülő nők között gyakoribb volt a *polytherapia*, a régebbi gyógyszerek használata, körükben gyakrabban fordult elő a terhesség során epilepsziás roham. Adataink alapján ezen nők aránya évről évre csökkenő tendenciát mutatott.
3. Összességében a terhes WWE számára a rendszeres gondozás a megfelelő biztonságos választás. Ugyanakkor ugyanilyen fontos, hogy a nőgyógyászok és az epileptológusok konzultáljanak, még akkor is, ha a beteget más központban kezelik.
4. Adataink időközi elemzésének eredményeként optimalizálhattuk gondozási protokollunkat.

## 7. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Dr. Fekete Klára Editnek az évek során nyújtott áldozatos munkáját, segítőkészségét, és belém fektetett bizalmát, mellyel végig kísért kutatói munkám kezdetétől fogva.

Hálás köszönet illeti Prof. Dr. Fekete Istvánt, aki évtizedes tapasztalatával és jótanácsaival segítette munkámat. Hálásan köszönöm Dr. Horváth Lászlónak, aki hasznos tanácsaival segítette munkámat.

Köszönet illeti a Neurológiai Klinika Intenzív Osztályán és Epilepszia szakrendelésén dolgozó valamennyi orvos kollégát és szakdolgozót a vizsgálatokban részt vett betegek kezelésében, ápolásában.

Köszönet illeti, Dr. Márton Sándort az adatok statisztikai feldolgozása során nyújtott rengeteg segítségéért.

Köszönettel tartozom a Neurológiai Tanszék vezetőjének, Prof. Dr. Oláh Lászlónak, hogy biztosította munkám elvégzését a Neurológiai Klinikán.

Köszönet valamennyi betegnek, hogy részt vettek a tanulmányokban, elősegítve ezzel a tudomány előrehaladását.

Végül, de nem utolsósorban hálás köszönettel tartozom Szüleimnek és többi családtagomnak, illetve barátaimnak a folyamatos támogatásért, melyet tanúsítottak az évek alatt.



Nyilvántartási szám: DEENK/48/2024.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Válóczy Réka  
Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

### **A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények**

1. **Válóczy, R.**, Fekete, I., Horváth, L., Mészáros, Z., Fekete, K.: Comparative analysis of three decades' experience in the management of pregnant women with epilepsy: a real-life scenario.  
*Front. Neurol.* 14, 1-11, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2023.1254214>  
IF: 3.4 (2022)
2. Horváth, L., Fekete, I., Molnár, M., **Válóczy, R.**, Márton, S., Fekete, K.: The outcome of status epilepticus and long-term follow-up.  
*Front. Neurol.* 10 (427), 1-8, 2019.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2019.00427>  
IF: 2.889

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 6,289**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
6,289**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.02.15.

