

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Dr. Válóczy Réka**

**Biológiai eseményekhez társuló epilepszia vizsgálata**

**DEBRECENI EGYETEM  
IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA  
Debrecen, 2024**

**DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS**

**Biológiai eseményekhez társuló epilepszia vizsgálata**

**Dr. Válóczy Réka**

**Témavezető: Dr. Fekete Klára Edit**



**DEBRECENI EGYETEM**

**IDEGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2024**

# Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke .....	7
1. Bevezetés .....	9
2. Irodalmi áttekintés .....	10
2.1. Epilepszia betegség .....	10
2.1.1 Fogalom .....	10
2.1.2 Epidemiológia .....	10
2.1.3 Klasszifikáció .....	11
2.1.4 Etiológia, patomechanizmus .....	14
2.1.5 Diagnosztika .....	15
2.2 Kezelés .....	16
2.2.1 Régi típusú antiepileptikumok .....	17
2.2.2 Új típusú antiepilepticumok .....	18
2.3 Status epilepticus .....	20
2.3.1 Fogalma .....	20
2.3.2 Epidemiológia .....	21
2.3.3 Etiológia .....	22
2.3.4 Klasszifikáció .....	23
2.3.5 Kezelés .....	23
2.3.6 Refrakter és super-refrakter SE .....	24
2.3.7 Non-convulsiv SE .....	25
1. NCSE kóma nélkül .....	26
2. NCSE kómával .....	26

2.3.8 SE prognózis .....	26
2.4. Epilepsziás nők (women with epilepsy - WWE).....	27
2.4.1 Epilepszia hatása a fertilitásra.....	27
2.4.2 Fogamzásgátlás .....	28
2.4.3 Terhesség előtt .....	28
2.4.4 A terhesség során.....	30
2.4.5 Terápiás irányelvek.....	32
2.4.6 Szülés, szoptatás, újszülött ellátása .....	32
2.4.7 Regiszterek.....	33
3. Célkitűzések.....	33
4. Vizsgálati módszerek, betegcsoportok .....	34
4.1.1 Betegek, adatbázis.....	34
4.1.2 Vizsgált adatok.....	34
4.1.3. EEG.....	35
4.1.4. Statisztika .....	35
4.2 Terhes epilepsziás nők kezelésének vizsgálata, három évtized adatai .....	36
4.2.1 Betegek, adatbázis.....	36
4.2.2 Adatok .....	37
4.2.3 Statisztika .....	37
5. Eredmények.....	38
5.1 A status epilepticus kimenetele és követése .....	38
5.1.1 Alapjellemezők.....	38
5.1.2 Etiológia.....	39

5.1.3 Kezelés.....	42
5.1.4 Kimenetel .....	44
5.2 Terhes epilepsziás nők kezelésének vizsgálata, három évtized adatai.....	48
5.2.1 Alapvető jellemzők .....	48
5.2.2 Rohamok.....	49
5.2.3 Kezelés.....	52
5.2.4 Terhességek kimenetele.....	55
6. Megbeszélés .....	58
6.1 A status epilepticus kimenetele és követése .....	58
6.1.1 Alapjellemezők.....	58
6.1.2 Etiológia.....	59
6.1.3 Kezelés.....	60
6.1.4 Kimenetel .....	60
6.2 Terhes epilepsziás nők kezelésének vizsgálata, három évtized adatai.....	62
6.2.1 Alapadatok.....	62
6.2.2 Rohamok.....	63
6.2.3 Kezelés.....	63
6.2.4 Kimenetel .....	65
7. Összefoglalás.....	70
Summary.....	71
8. Irodalomjegyzék.....	73
Publikációs lista.....	86
9. Tárgyszavak .....	87

<b>10. Köszönetnyilvánítás .....</b>	<b>88</b>
<b>11. Függelék.....</b>	<b>89</b>

## Rövidítések jegyzéke

ASM/ASD – anti-seizure medication/drug

CBZ – carbamazepin

CI – konfidencia intervallum

CSE – convulsiv status epilepticus

EEG – electro-encephalogram

GTC – generalizált tónusos clonusos

ILAE – International League Against Epilepsy

JME – juvenilis myoclonus epilepszia

LCS - lacosamid

LEV - levetiracetam

LTG – lamotrigin

MRI – mágneses rezonancia képalkotás

NCSE – non-convulsiv status epilepticus

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale Score

NOSE – new-onset status epilepticus

NO(S)RSE – new onset (super) refractory status epilepticus

OR – odds ratio

OCZ - oxcarbazepin

PCOS -polycystás ovarium syndroma

PHE - phenytoin

PRI – primidon

PWWE – pregnant women with epilepsy

RSE – refrakter status epilepticus

SE – status epilepticus

SRSE – szuper-refrakter status epilepticus

SUDEP – sudden, unexplained death in epilepsy

VPA - valproát

WWE – women with epilepsy= epilepsziás nők

ZNS - zonisamid

## 1. Bevezetés

Az epilepszia az egyik leggyakoribb neurológiai betegség. Prevalenciáját a legtöbb tanulmány populáció szinten 5-8/1000 közé becsüli (28). Ez alapján csak Magyarországon legalább 50-70000 epilepszia beteggel számolhatunk (45).

Krónikus betegség, amelynek a háttérében számos, a prognózist befolyásoló okot találhatunk. A kiváltó etiológiától függően egyes esetekben élethosszig kíséri a beteget, azonban a szerencsésebbnek mondható betegek is hosszú éveken át küzdenek vele, de addigi életüket mindenképpen megváltoztatja. A betegek kb 60-70%-ra reagál a gyógyszeres kezelésre, öt éven belül pedig a betegek 70-80%-ánál érhető el megfelelő rohamkontroll gyógyszeres, vagy egyéb kezelés mellett (8). Azonban a betegek egy jelentős hányada élete végéig gyógyszeres kezelésre szorul. Tekintettel arra, hogy a leggyakoribb kiváltó okok (pl. *stroke*, tumor, neurodegeneratív betegségek) az idősebb korosztályban emelkedik az előfordulási gyakoriság, előregedő társadalmunkban az epilepszia előfordulásának további növekedésére számíthatunk (6).

A rohamok kiszámíthatatlansága, ill. a lehetséges komplikációk, mint a hirtelen, váratlan epilepsziához társuló halál (*SUDEP*), *status epilepticus* (SE) vagy a sérülés veszélye miatt potenciálisan életveszélyes betegségről beszélünk. Egyes adatok szerint a korai halálozás kockázata az átlagpopulációhoz képest két-háromszoros, alacsony jövedelmű országokban ennél jóval magasabb lehet (115).

Ez a betegség igen jelentősen befolyásolja a betegek életminőségét, sok esetben folyamatos, évekig tartó gyógyszeres kezeléssel jár, és életük csaknem minden aspektusát meghatározza az iskolai tanulmányoktól a pályaválasztás, autóvezetési képességen át a magánéletükig.

Ennek a nagyszámú betegpopulációnak jelentős terhei megfelelő kezeléssel csökkenthetőek, és bár számtalan tanulmány vizsgálta az epilepszia betegség különböző aspektusait, továbbra sem ismert a pontos pathomechanizmus minden esetben. Sokszor, ha sikerül is tisztázni az etiológiát, a kezelés élettartamig szükséges. Bár napjainkban sok klinikai vizsgálat segíti az epileptológusok munkáját, a való élet tapasztalataiból táplálkozó vizsgálatok szerepe epilepszia betegségben fontos. A *status epilepticus* és az epilepsziás nők kezelése külön nehézséget jelent, ezért választottuk az értekezés témájának ezeket.

## 2. Irodalmi áttekintés

### 2.1. Epilepszia betegség

#### *2.1.1 Fogalom*

Az epilepszia egy heterogén betegségcsoport, melyek közös jellemzője a nem provokált klinikai rohamok sztereotip módon ismétlődése hirtelen kezdettel és elmúlással. Rohamnak az agykéregben *paroxysmalis* jelleggel kialakult, a *neuronalis* hálózatokban végbemenő kóros, túlzó mértékű elektromos *hypersynchronisatio* következtében kialakuló hirtelen viselkedésváltozást nevezzük (30).

Akut szimptomás roham (mely általában egyértelmű kiváltó okra vezethető vissza) gyakorlatilag bárkiben kialakulhat, és nem egyenlő az epilepszia betegséggel magával, ahol a visszatérő, nem provokált rohamokon van a hangsúly (7).

A betegség definíciója az évek folyamán többször változott. A dolgozatomban a jelenleg érvényben lévő, utolsó hivatalos definíciókat fogom alkalmazni, mely az ILAE 2017-es javaslatán alapul. Ez alapján epilepsziáról akkor beszélhetünk, ha az alábbiak egyike fennáll (29, 92):

- a, kettő vagy több nem provokált roham, amelyek több mint 24 óra különbséggel jelentkeznek,
- b, egy nem provokált roham, amennyiben a további rohamok kialakulásának valószínűsége  $\geq 60\%$  a következő 10 évben (mely kb. megfeleltethető annak, mikor két nem provokált roham utáni újabb roham esélyéről beszélünk)
- c, epilepszia szindróma diagnózisa felállítható.

#### *2.1.2 Epidemiológia*

Az epilepszia kb. 70 millió embert érint világszerte. 50/100000 betegév incidenciával és kb. 700/100000 ember prevalenciával az előfordulása a világ betegségek terhének 0,5%-át teszi ki önmagában (115).

A világ különböző részein igen eltérő prevalencia adatokkal találkozhatunk, különösen szembeötlő a különbség a magas és alacsony jövedelmű országok adatait összehasonlítva.

(77). Az epilepsziás betegek többsége az alacsony és közepes jövedelmű országokban él, Délkelet Ázsiában, Latin Amerikában és a szub-szaharai afrikai országokban, ahol az új esetek száma akár kétszerese lehet a magas jövedelmű országokhoz viszonyítva. Az élethossz során mért prevalencia rátája az epilepsziának Ázsia nagyobb részében és a nyugati országokban 6/1000 populációs szinten, ugyanez a szám fejlődő országokban 15-18/1000 is lehet. Szintén megfigyelhető nagyobb prevalencia a vidéki területeken a városokhoz képest (71).

A nők és férfiak előfordulási arányában jelentős különbséget sok vizsgálat kimutatni nem tudott, egy enyhe férfi dominancia merül fel (1,1/1,7). A betegség életkor szerinti előfordulása alapján egy U alakú görbét mutat, magas az előfordulási gyakorisága gyermekkorban (különösen az első életévben – 80-90/100000), viszonylag alacsony 30-60 év közt (20-30/100000), és 60 év felett újra emelkedő tendencia látható (85 év felett akár 180/100000)(6).

### ***2.1.3 Klasszifikáció***

#### ***2.1.3.1 Rohamok***

Attól függően, hogy a kóros elektromos aktivitás az agy egy körülírt területén, vagy mind a két *hemispheriumban* egyszerre jelenik meg, beszélhetünk fokális és generalizált rohamokról (92). A rohamok klinikai megnyilvánulásai a rohamban érintett agykéreg helyétől és méretétől is függ. Másrészt a rohamokat tovább csoportosíthatjuk az alapján, hogy a motoros tevékenység dominál-e a klinikai megjelenésben. A fokális rohamok alosztályozása a tudatállapottal összefüggésben történik (31).

Generalizált		Fokális				Ismeretlen	
		Motoros		Non motor			
Motoros	Non motor	Megtartott tudattal	Tudatállapot változással	Megtartott tudattal	Tudatállapot változással	Motoros	Non motor
Tónusos-clonusos	Típusos absence	Automatizmusok,		Autonóm		TC	Viselkedéssel leállás
Tónusos	Atípusos absence	Myoclonusok		Sensoros		Epilepsziás spasmusok	
Clonusos	Absence szemhéj myoclonusokkal	Tónusos		Érzelmi			
Atóniás	Myoclonusos absence	Atóniás		Viselkedéssel „leállás”, cognitív			
Myoclonusos		Fokálisból bilaterális tónusos-clonusos		Fokálisból bilaterális tónusos-clonusos			

**1. táblázat** Roham típusok osztályozása.

TC: tónusos-clonusos

### *Fokális rohamok megőrzött tudattal*

A fokális rohamok megőrzött tudattal (korábban simplex parciális rohamoknak nevezték) tünetei betegenként eltérőek, és attól függenek, hogy a roham kezdetekor az agykéreg mely részében keletkezik körülírt kóros aktivitás. *Postictalisan* a betegek azonnal visszatérhetnek az esemény előtti alapállapotba, vagy az érintett agyterülettől függően egy ideig károsult neurológiai funkciókat tapasztalhatnak.

### *Fokális rohamok tudatzavarral*

Egyes fokális rohamok a roham kezdetén vagy a roham előrehaladtával tudatzavarral járnak. Ezek - a korábban komplex parciális rohamoknak nevezett - rohamok a leggyakoribb rohamtípusok az epilepsziás felnőtteknél. Egy tipikus, tudatzavarral járó fokális roham során a betegek ébernek tűnnek, de nem vonhatók kontaktusba, és nem reagálnak megfelelően az

utasításokra vagy kérdésekre. A betegek „elbambulhatnak”, és/ vagy mozdulatlanok maradnak, vagy ismétlődő viselkedésformákat, úgynevezett automatizmusokat mutatnak.

Mindkét típusú fokális roham diffúzan tovább terjedhet és *bilateralis tónusos-clonusos* rohamokat okozhatnak (korábban *secunder generalizált* rohamnak nevezték).

### *Generalizált rohamok*

A generalizált rohamok egyszerre érintik mindkét féltekét. Többféle megjelenése is létezik változó súlyossággal, eszméletvesztéssel vagy tudatzavarral járnak, a sokszor generalizált izomtevékenység miatt potenciálisan sérülhet a beteg. A legklasszikusabb, általában a köztudatban is szereplő formája a *tónusos-clonusos* rohamok (más néven *grand mal* rohamok), mely a generalizált rohamok leggyakoribb típusa. Hirtelen eszméletvesztéssel kezdődnek, néha jellegzetes kiáltás, hangadás kíséretében. Ezután a karok és lábak, valamint a mellkas és a hát összes izma merevvé válik. A beteg ebben a tónusos fázisban cianotikusnak tűnhet. Körülbelül egy perc elteltével az izmok további egy-két percig rángatózni kezdenek. Ebben a *clonusos* fázisban a nyelven harapási sérülés alakulhat ki, a szájból habos-véres köpet távozhat. A rángatózó mozgások megszűnése után kezdődik a *postictalis* fázis („postictalis strupor”), majd fokozatosan éber lesz. A beteg kezdetben mély álomban van, majd fokozatosan felébred. Gyakori a *postictalis* zavartság vagy nyugtalanság, *tenebrosus* állapot alakulhat ki.

A generalizált rohamok egyéb altípusai az *absence* rohamok, amelyek gyakrabban fordulnak elő gyermekkorban genetikai epilepszia szindrómákkal összefüggésben, valamint a *clonusos, myoclonusos, tónusos, atóniás és nem osztályozható* rohamok.

### 2.1.3.2 Epilepszia

A rohamtípus alapján maga az epilepszia betegség is kategóriákba sorolható (91):

1. **Generalizált epilepszia:** ebben az esetben a rohamtevékenység rapidan involválja a két félteke ideghálózatait. Ugyanakkor nem feltétlenül jelenti a teljes *cortex* bevonását és aszimmetrikus is lehet.
2. **Fokális epilepszia:** ebben az esetben a rohamfókuszt egy *hemispheriumra* lokalizálódik, vagy a lebenyre/lebenyekre terjed.
3. **Generalizált és fokális/kevert epilepszia:** Azokra az esetekre vonatkozik, ahol

mindkét rohamtípus előfordul. Ide tartozik több epilepszia szindróma is, pl. Dravet szindróma vagy Lennox-Gastaut szindróma, de előfordulhat olyan esetekben is, mikor az epilepszia háttérében diffúz vagy kiterjedt strukturális, genetikai vagy metabolikus eltérések állnak.

4. **Ismeretlen, hogy generalizált vagy fokális epilepszia:** Olyan esetekre vonatkozik, mikor nem lehet egyértelműen eldönteni, hogy fokális vagy generalizált típusról van szó. Ennek jó példája az epilepsziás *spasmusok*, amik generalizáltnak tűnhetnek annak ellenére, hogy fokális *laesio* okozza. Akkor is ezt kellene használni, ha egy beteg GTC rohammal jelentkezik, nincs neurológiai gócjele és az EEG és agyi képalkotó eredménye vagy nem elérhető, vagy nem informatív.

A klasszifikáció harmadik szintje a betegség különböző epilepszia szindrómákba történő besorolása. Az epilepszia szindrómák komplex klinikai jelek és tünetek összességét takarják, melyek együttesen egy jól elkülöníthető klinikai képet alkotnak (Scheffer et al., 2017a). Az életkor, a klinikai rohamok típusa és az EEG alapján különböző szindrómák fordulhatnak elő, melyekkel leggyakrabban a gyermek neurológia tárgykörében találkozhatunk, ugyanakkor bizonyos szindrómák későbbi életkorban is jelentkezhetnek (pl JME, Rasmussen-epilepszia).

#### **2.1.4 Etiológia, patomechanizmus**

A rohamok és az epilepszia okai számosak, és mind a roham kialakulása (azaz akut *symptomás* vagy nem provokált), mind a roham típusa (azaz fokális vagy generalizált kezdet) szerint változnak.

Az egyes okok relatív gyakorisága életkoronként változó. Míg a gyermekkori epilepsziák jelentős részének genetikai, metabolikus vagy veleszületett strukturális alapja van, a felnőttkorban diagnosztizált epilepszia nagyobb valószínűséggel szerzett *vascularis*, degeneratív vagy *neoplasticus* etiológiára vezethető vissza (90, 94, 106). A betegek akár 60 százalékánál az epilepszia oka még teljes átvizsgálás mellett is ismeretlen marad. Generalizált epilepszia betegség leggyakrabban gyermek- és serdülőkorban alakul ki, sokszor genetikai vagy veleszületett strukturális tényezők talaján. Felnőttekben sokszor autoimmun és *paraneoplasticus* eredetű betegségnél jelenhet meg.

A felnőttkori fokális epilepszia néhány gyakrabban azonosított etiológiája a következő: (53, 72, 74, 96)

- *mesialis temporális lebeny epilepszia* (a betegek > 80 százalékánál a rohamok serdülőkorban kezdődnek, de a tünetek megjelenése a fiatal felnőttkorba is előfordulhat)
- *cerebrovascularis betegség*
- *primer vagyáttétes agydaganatok*
- *vascularis malformációk*
- *megelőző központi idegrendszeri fertőzések, pl. meningitis, encephalitis, neurocysticercosis*
- *fejsérülések (különös tekintettel a frontobasalis és temporalis érintettségre)*
- *neurodegeneratív dementia, beleértve az Alzheimer kórt.*

A különböző etiológiai tényezők alapján is lehet klasszifikálni az epilepszia betegséget, ennek kapcsán 2017-ben az ILAE az alábbi hat kategóriát állította fel (91)

- *genetikai*: ebben az esetben az epilepszia közvetlenül egy ismert vagy vélt genetikai eltéréstől származik. A korábban idiopathiás generalizált epilepsziáknak nevezett kategória is ide tartozik.
- *strukturális*: lehet *congenitális* (pl *sclerosis tuberosa*) vagy szerzett (pl *stroke*).
- *metabolikus*: pl. glükóz-transzporter hiány, mitochondrialis betegségek.
- *immun*: központi idegrendszeri immun folyamat által kiváltott gyulladás, pl Rasmussen-encephalitis
- *infektív*: központi idegrendszeri fertőzés mind akut szimptomás rohamokhoz, mind epilepszia betegséghez vezethetnek, pl. meningitis, encephalitis, neurocysticercosis.
- *ismeretlen*.

### **2.1.5 Diagnosztika**

A roham és az epilepszia elsősorban klinikai diagnózis. A pontos diagnózis felállításához meg kell különböztetni a rohamot más gyakori, átmeneti tüneteket okozó és/vagy *paroxysmalis* klinikai eseményektől, amelyek utánozhatják a rohamot (pl *syncope, transiens ischaemiás attack*, migrén, pszichogén roham, *narcolepsia, paroxysmalis* mozgászavarok, alvászavarok).

Alapos anamnézis felvétel, beleértve a heteroanamnézist, legtöbb esetben segít megállapítani, hogy a rosszullét hátterében epilepsziás roham állhatott-e. Sokat segíthet, ha videófelvétel is készül. Az ezt követő neurológiai fizikális vizsgálat, agyi képkalkotó vizsgálat (pl. MRI epilepszia protokoll szerint), különböző laborvizsgálatok és az EEG az etiológia kutatása és a rohamklasszifikáció miatt nélkülözhetetlenek a betegek átvizsgálásakor. Szükség esetén, a megfelelő klinikai kép fennállásakor egyéb vizsgálatok (pl. speciális laborvizsgálatok, liquor) is szükségessé válhatnak.

#### 2.1.5.1 EEG:

Az EEG az epilepsziás rohamok diagnosztikai értékelésének alapvető vizsgálata. Ha kóros, a rutin *interictalis* EEG segíthet az epilepsziás rohamok diagnózisának támogatásában, és arra is utalhat, hogy a betegnek generalizált vagy fokális rohamai vannak. Sürgős EEG-vizsgálatot kell végezni a szubklinikai, *non-convulsiv* roham gyanúja esetén. A rutin (provokációs tesztekkel kiegészített) EEG után 24 órás alvás megvonásos vizsgálat szükséges lehet. A provokációs tesztek alkalmazása bizonyos veszélyeztetett populációk vizsgálatánál (pl. terhes nők, ischaemiás stroke) nem javasolt a rohamprovokáció veszélye miatt. Szükséges lehet az 24 órás long-term (LTM) monitorozásra, vagy video EEG monitorozásra is.

Az első roham miatt jelentkező felnőttek körében a rutin EEG a betegek körülbelül 25 százaléka mutat epileptiform jeleket. A normál EEG azonban nem zárja ki az epilepsziát, és sok EEG-eltérés nonspecifikus.

## 2.2 Kezelés

Az epilepszia kezelése antikonvulzívumokkal (ASM) történik. Ezek hatásmechanizmusa többféle, alapvetően a neuronális aktivitás gátlásának fokozása vagy az aktiválódást kiváltó tényezők gátlása révén fejtik ki hatásukat (pl. GABA-erg hatás fokozása, ioncsatornák működésének gátlása). Sok gyógyszer többféle támadásponton, többféle hatásmechanizmussal hat, ill. egyes gyógyszerek pontos hatásmechanizmusa még nem teljesen tisztázott. Aszerint is megkülönböztetjük a gyógyszereket, hogy generalizált és/vagy fokális epilepsziában alkalmazhatóak-e. Egyes gyógyszerek bizonyos epilepszia típusokat provokálhatnak is (pl. nátrium-csatorna gátlók JME-t), míg más gyógyszerek csak egyes

peilpszia-szindrómákban adhatók (pl. vigabatrin, ethosuximid).

A 20. század első felében felfedezett phenobarbitál, majd phenytoin megnyitotta az „epilepszia ellenes” gyógyszeres kezelés új lehetőségeit, melyeket további szerek követtek és követnek azóta is. A klasszikus, első generációs, „rég típusú” gyógyszerek közt a fenti kettő mellett szerepel még a carbamazepin, valproát, ethosuximid, primidon, melyek hatékonyak, ám nemegyszer súlyos mellékhatással és emellett a máj enzimrendszerén bomlanak le, gyógyszeres interakciót okozva (12, 126). Az 1990-es évekre sorra jelentek meg az újabb és újabb rohamgátló gyógyszerek, melyek hatékonyabb rohamgátlást ugyan nem biztosítottak, de biztonságosabbak voltak, szélesebb körben alkalmazhatóak, jellemzően kevesebb és/vagy kevésbé súlyos mellékhatással és interakcióval rendelkeztek. Ide tartozik pl a lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, gabapentin, pregabalin, zonisamid, topiramát, stb. (59). A 21. század első évtizede óta pedig további, még újabb gyógyszerek jelentek és jelennek meg, pl lacosamid, brivaracetam, eslicarabamazepin, cenobamat, perampnel, melyekről bár gyűlnek a tanulmányok és klinikai tapasztalatok, még kevés adattal rendelkezünk. Bár az ASM-ek száma robbanásszerűen nőtt, mégis a refrakter betegek aránya változatlan maradt.

### ***2.2.1. Régi típusú antiepileptikumok***

A teljesség igénye nélkül a ma is gyakrabban alkalmazott, ill. jelentősebb képviselőik néhány rövid jellemzőjét tüntetem fel (37).

#### 2.2.1.1. Valproát

Széles spektrumú, önmagában vagy kombinációban is alkalmazható, mind fokális, mind generalizált epilepsziában hatékony gyógyszer. Hatása többrétű, egyrészt gátolja a feszültségfüggő nátrium-csatornákat, növeli az agyban a GABA koncentrációját (preszinaptikus GABA B-receptor és glutamátsav-decarboxiláz aktiváción, valamint GABA-transzamináz gátláson keresztül), ezen felül a T-típusú calcium-csatornákon is gátló hatása van. Oralis és intravénás formában is létezik, így a status epilepticus kezelésére is jól alkalmazható (56). Azonban több probléma is felmerül használatával. Májon keresztül metabolizálódik, ahol a CYP rendszerre gátló hatást fejt ki, mely miatt több gyógyszerrel is jelentős interakciók alakulhatnak ki (pl. orális antikonceptívumok a szérumkoncentrációját csökkentik). Enziminhibitor. Gyakori és jelentős mellékhatásai lehetnek, májfunkciós eltérésekhez, vérkép

elváltozásokhoz vezethet, súlygyarapodást, metabolikus szindrómát, hormonális változásokat okozhat, *polycystás ovarium* szindrómával asszociált. Az összes *anticonvulsiv* szer közül a leggyakrabban teratogenitással összekapcsolt gyógyszer (47; 118), ezért fogamzóképes korban levő nőknek nem javasolható.

#### 2.2.1.2 Carbamazepin

Többféle neurológiai célra is alkalmazható szer (pl. neurogén fájdalmak, bipoláris zavar), epilepsziában elsősorban fokális rohamoknál jön szóba az alkalmazása, de generalizált rohamok esetén is adható. Önmagában vagy kombinációban is használható. A feszültségfüggő nátrium csatornákon fejt ki hatását. Szintén a májban metabolizálódik, ahol potens induktora a CYP enzimeknek. Ennek következtében szintén rengeteg gyógyszerinterakcióval számolhatunk, pl. hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát csökkentheti. Itt is beszámolnak mellékhatásokról, pl. hányinger-hányás, szédülés, hyponatraemia, szexuális diszfunkció, csontvelő szuppresszió. Foetusban velőcsőzáródási zavarral asszociált (47).

#### 2.2.1.3 Phenytoin

Ez a szer is a feszültségfüggő nátrium-csatornákat blokkolja. Ezen felül egyéb hatásai is vannak (pl Na-K ATP-áz befolyásolja, Kalcium-modulin fehérje foszforilálásának gátlása, stb). Májban metabolizálódik, szintén jelentős enziminduktor hatása van. Generalizált és fokális epilepsziákban is alkalmazható. Előnye, hogy mind a phenytoin, mind vízdékony előformulája, a fosphenytoin elérhető intravénás formában is, ami miatt status epilepticus kezelésére is alkalmas. Ennek is számos mellékhatása ismert, pl gingiva hypertrophia, csontsűrűség csökkenés, cardialis mellékhatások. Teratogén hatása (*foetalis hydantoin syndroma*) szintén jól ismert (47).

### **2.2.2 Új típusú antiepilepticumok**

#### 2.2.2.1 Lamotrigin

Elsősorban a feszültségfüggő nátrium csatornák blokkolásán keresztül hat, de hatásmechanizmusának nem minden aspektusa teljesen világos, a glutamát-és aszpartát

kibocsátást is csökkenti. Elsősorban fokális epilepsziákban alkalmazható önmagában vagy kombinációban, de primer generalizált epilepsziákban és LGS-ben is jó kiegészítő lehet. Vizsgálatok alapján fogamzóképes nőkben egyik elsőként választandó a terhesség alatti biztonságossága miatt (75, 87, 117).

Májon keresztül metabolizálódik, inaktivált metabolitja a vizelettel ürül. Enziminduktorok és kifejezetten a valproát nagymértékben emelheti plasma koncentrációját. A hormonhatású készítmények alkalmazása fokozhatja kiürülését, a lamotrigin pedig csökkentheti az orális antikonceptívumok hatékonyságát. Terhességben is nagymértékben fokozódhat a *clearance*, dózisémelésre emiatt gyakran van szükség. Az anyatejbe nagymértékben kiválasztódik, ennek klinikai relevanciája kérdéses.

Az antikonvulzívumok közt az egyik leggyakrabban asszociált potenciálisan halálos allergiás bőrreakciókkal (Stevens-Johnson syndroma, *toxicus epidermalis necrolysis*), emiatt lassú és óvatos beállítást igényel.

#### 2.2.2.2 Levetiracetam

Pontos hatásmechanizmusa nem teljesen tisztázott, a *presynapticus* neuron *synapticus* hólyagban lévő SVA2 fehérjéhez kötődve gátolja a *synapticus vesicula* plasmamembránnal történő fúzióját, ezzel kibocsátását. Indirekt módon a GABA rendszeren keresztül is hat. Ez egy széles spektrumú anticonvulsivum, mely mind fokális, mind generalizált epilepsziában jó választás lehet önmagában vagy kombinációban. Fogamzóképes nőkben az egyik elsőként választandó biztonságossága miatt. Szintén elérhető intravénás formában is, ami miatt *status epilepticusban* az egyik második vonalbeli szer (16, 75, 87). Metabolizmusa a CYP rendszertől független, így a potenciális interakciók lehetősége is limitált. Mellékhatásai általában enyhék (álmosság, hányinger, stb), ritkán pszichiátriai problémákat okozhat.

#### 2.2.2.3 Oxcarbazepin

A carbamazepinhez igen hasonló hatásmechanizmusú szer. Fokális epilepsziákban alkalmazható. Metabolizmusa májhoz köthető, de indukáló hatása minimális. Ennek ellenére a hormonális fogamzásgátlók hatékonyságát nagymértékben rontja, és terhesség is befolyásolja a szérumszintjét. Mellékhatásként szédülést, hányingert, kiütéseket, hyponatraemiát okozhat.

#### 2.2.2.4 Lacosamid

Szelektíven fokozza a feszültségfüggő natrium csatornák inaktivációját. Elsősorban fokális epilepsziákban alkalmazandó. Mivel intravénás formulában is létezik, status epilepticusban alternatív szer lehet. Vesén keresztül ürül, nem jelentős májenziminduktor. Általában jól tolerálható, hányinger, szédülés a leggyakoribb jelentett mellékhatások. A PR intervallumot nyújthatja, ismert szívbetegségeknél óvatosan alkalmazható (37).

### **2.3 Status epilepticus**

A *status epilepticus* orvosi és neurológiai veszélyhelyzet, amely azonnali kezelést és átvizsgálást igényel (114).

#### **2.3.1 Fogalma**

A status epilepticus definíciója az évek során változott (13, 70). A korábban használt definíció szerint status epilepticusról a 30 percnél hosszabb ideig tartó, egyetlen epilepsziás roham, vagy olyan visszatérő epilepsziás rohamok esetén beszélhetünk, amely során a rohamok között nem áll helyre az eredeti funkció a 30 perces időszakon belül. Mára azonban több kutatási eredményt is figyelembe véve ez a klasszikus definíció elavultnak mondható, ugyanis generalizált *convulsiv status epilepticus* esetén (GCSE) a fent említett 30 percnél jóval korábbi, gyors beavatkozás feltétlenül szükséges a kardiovaszkuláris morbiditás és a refrakter állapot elkerülése érdekében. (113).

Így a ma használt definíció szerint két esetben beszélhetünk *status epilepticusról*:

1.  $\geq 5$  perc folyamatos rohamtevékenység, vagy
2.  $\geq 2$  különálló roham, amelyek között nem teljes a tudatműködés helyreállása.

Maga a *status epilepticus* egy olyan állapot, amely vagy a roham megszüntetéséért felelős mechanizmusok kudarca, vagy olyan mechanizmusok beindulása miatt alakul ki, ami abnormálisan elhúzódó rohamokhoz vezet, melynek bizonyos idő után hosszútávú következményei lehetnek (19). 2015-ben az ILAE jelentése alapján ennek megfelelően a *status epilepticus*ban két idődimenziót, ( $t_1$  és  $t_2$ ) határoztak meg (113).

- A **t1** az az időpont, amely a kórosan elhúzódott rohamtevékenységet jelöli, mikor már nem valószínű, hogy az spontán megszűnik és a *status epilepticus* kezelését meg kell kezdeni.
- A **t2** pedig azt jelöli, amikor a folyamatos rohamtevékenység következtében fellépő hosszú távú következmények kockázata jelentősen megnő.

Ezek az idődimenziók az SE típusától függően különböznek (113). A legsúlyosabb, GCSE esetében állatkísérletes modellek és klinikai vizsgálatok elemzése alapján a t1-et 5, a t2-t 30 percen határozták meg. A *status epilepticus* egyéb típusai esetében a t1 és t2 legmegfelelőbb időintervallumai kevésbé jól meghatározottak, és sokkal inkább spekulatívak, különös tekintettel a *non-convulsiv status epilepticus* esetében. Az ILAE 10 és >60 perces t1 és t2 értékeket javasol a tudatzavarral járó fokális *status epilepticus* (gyakran komplex parciális *status epilepticus*-nak nevezik) és 10-15 perces t1 értékeket az *absence status epilepticus* esetében. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, amelyek az *absence status epilepticus*-ra vonatkozóan konkrét t2-t javasolnának.

### **2.3.2 Epidemiológia**

A *status epilepticus* éves incidenciája a különböző közleményekben igen nagy szórást mutat, 1,3-74 eset/100000 között alakul (66). Az évek alatt megváltozó definíció miatt is nehézkes az adatok értelmezése, ezenkívül egyes tanulmányok mind a *convulsiv*, mind a *non-convulsiv status epilepticus* (NCSE) eseteket bevonták, míg mások az NCSE-t kizárták. Egy olyan vizsgálatban, amely csak a GCSE-t vette figyelembe, a bejelentett éves előfordulási arány 7/100000 volt.

A *status epilepticus* életkori incidenciája, csakúgy, mint az epilepszia betegségénél is, U-alakú görbét mutat. Viszonylag magas az előfordulási aránya az egy évnél fiatalabb gyermekeknél, majd 60 év felett ismét emelkedik. Az élet során az epilepsziás felnőttek akár 10 százalékának és az epilepsziás gyermekek 20 százalékának lesz egy vagy több *status epilepticus* epizódja.

### 2.3.3 Etiológia

A felnőttkorban kialakuló *status epilepticusok* jelentős hányadának hátterében strukturális agyi elváltozás vagy toxikus-metabolikus okok húzódnak meg. Ha az alapbelgyógyászati vagy strukturális ok újkeletű (<1-2 hét), a *status epilepticus* akut *symptomás* vagy "provokált" állapotnak nevezhető. Sokszor egy régebbi elváltozás talaján alakul ki az epizód („*remote*” *symptomás* SE) pl. egy szuperponált új metabolikus, infekciózus vagy farmakológiai stresszor hatására (17).

A *status epilepticus* gyakran már ismert fokális vagy generalizált epilepsziában szenvedő betegeknél is kialakul, azonban nem ritka, hogy a *status epilepticus* akár az epilepszia első megnyilvánulása.

A CSE leggyakoribb kiváltó okai életkoronként eltérőek (66; 114). Felnőtteknél a leggyakoribb az akut *symptomás* SE (az esetek kb. fele), ezt követi a *remote symptomás* okok és az ASM alacsony szintje miatt kialakuló SE. Példák a felnőtteknél leggyakoribb okok közül néhányra (67, 98, 114):

- akut strukturális agykárosodás (pl. *stroke*, fejsérülés, *subarachnoidealis* vérzés, agyi *anoxia* vagy *hypoxia*), fertőzés (*encephalitis*, *meningitis*, tályog) vagy agydaganat. A *stroke* a leggyakoribb, különösen az idősebb betegeknél.
- régebbi strukturális agykárosodás (pl. korábbi fejsérülés vagy idegsebészeti beavatkozás, perinatális agyi *ischaemia*, agykérgi *malformációk*, *arteriovenosus malformációk* és *low-grade* agydaganatok).
- *non-adherencia* az ASM tekintetében, akár teljes elhagyása epilepsziás betegeknél.
- alkohol, barbiturátok vagy benzodiazepinek abbahagyásával járó *elvonási szindrómák*.
- metabolikus okok (pl. *hypoglycaemia*, *hepatikus encephalopathia*, *uraemia*, *hyponatraemia*, *hyperglycaemia*, *hypocalcaemia*, *hypomagnesaemia*) vagy szepszis.
- a rohamküszöböt csökkentő gyógyszerek használata vagy túladagolása
- *autoimmun okok*: a *convulsiv* rohamok és a *status epilepticus*, különös tekintettel a refrakter *status epilepticusra*, egyre inkább felismert oka az *autoimmun encephalitis*, néha paraneoplasztikus etiológiával (34, 98, 100).

### 2.3.4 Klasszifikáció

A *status epilepticus*, a rohamokhoz hasonlóan, elektroklinikailag aszerint osztályozható, hogy a rohamtevékenység fokális vagy generalizált (33). Sok esetben azonban a generalizált *status epilepticus* (GCSE) esetében nem egyértelműen meghatározható a primer generalizált vagy a fokális eredet. A legtöbb GCSE-ben van némi bizonyíték a fokális kezdetre vagy elváltozásra.

A fokális és generalizált kezdet közötti különbségtételnek klinikai következményei vannak, így például:

- a fokális kezdetű esetekben fokális elváltozást kell keresni,
- primer generalizált epilepsziák esetén általában kerülni kell bizonyos ASM gyógyszereket (pl.PHT, CBZ, OCZ).

Mind a fokális, mind a generalizált *status epilepticus* tovább osztályozható aszerint, hogy a klinikai rohamtevékenység meghatározóan *convulsiv*-e vagy sem. A *status epilepticus* jelentős motoros tevékenységgel járó formáit, beleértve a generalizált, a fokális motoros, a *myoclonus* és a tónusos rohamokat *convulsivnak* tekintjük.

A *status epilepticus* típusának besorolása azért fontos, mert ez igen jelentős tényező a a szükséges kezelés meghatározásában.

### 2.3.5 Kezelés

A *status epilepticus* kezeléseidőérzékeny (16).

A *convulsiv status epilepticusban* szenvedő betegeknél az azonnali szupportív ellátásnak az ASM beadásával egyidejűleg kell történnie.

Az ellátás fő céljai a következők:

- a megfelelő légutak, légzés és keringés kialakítása és fenntartása,
- a roham leállítása és ezáltal az agykárosodás megelőzése,
- a *status epilepticus* életveszélyes okainak, például trauma, szepszis, agyhártyagyulladás, agyvelőgyulladás vagy strukturális agyi elváltozás azonosítása és kezelése.

A klinikailag nyilvánvaló GCSE-t azonnal kezelni kell, anélkül, hogy megvárnánk az EEG-t vagy egyéb vizsgálatokat (42). A kezelés késleltetése fokozott morbiditással és mortalitással jár.

Elsővonalbeli terápiaként valamilyen benzodiazepint kell alkalmazni. Ez a GABA

rendszeresen keresztül hat, és amennyiben percekben belül alkalmazásra kerül, sok esetben gyors rohamkontrollt lehet elérni. A *status epilepticus* kezelésére leggyakrabban alkalmazott három benzodiazepin a *diazepam*, a *clonazepam* és a *midazolam*.

A roham előrehaladtával azonban a GABA receptorokon keresztüli gátlás hatékonysága jelentősen csökken. Állatkísérletes modellek alapján a GABA receptorok, különösen a GABA A-receptorok fokozott internalizációja következik be, mely az elsővonalbeli szerek csökkent hatékonyságát részben magyarázhatja. Másrészt fokozódik az NMDA és AMPA receptorok expressziója, ezáltal a glutamáterg aktivitás fokozódása. (27, 126). Emiatt is szükséges a benzodiazepinek mellett más hatásmechanizmusú, nem benzodiazepin típusú rohamgátló gyógyszert is alkalmazni (*levetiracetam*, *fosphenytoin/phenytoin* vagy *valproát* közül valamelyik a másodikként választandó; alternatívaként *lacosamid* vagy *phenobarbitál* is felmerülhet), még akkor is, ha a rohamok a benzodiazepin kezelést követően megszűntek. A választást az ASM-ek közül a beteg egyéni tényezői, korábban szedett gyógyszerek, a társbetegségek és a lehetséges mellékhatások, valamint a helyi elérhetőség és a klinikus tapasztalata alapján lehet meghozni. Optimális esetben a GCSE benzodiazepinokkal és ASM-el történő kezelése 10-20 percen belül befejeződik. A kezdeti kezelés ellenére a betegek körülbelül 20 százalékánál *refrakter status epilepticus* alakul ki, és további terápiát igényel. Azoknál a GCSE-ben szenvedő betegeknél, akiknél a 30 perc elteltével is aktív rohamok jelentkeznek, el kell kezdeni a felkészülést az általános anesztézia alkalmazására (általában *midazolám*, *propofol* vagy *pentobarbitál* használatával). Ebben a szakaszban a betegnek *endotracheális intubációra* és gépi lélegeztetésre van szüksége (ha még nem került rá sor), valamint folyamatos EEG monitorozási lehetőséggel rendelkező intenzív osztályra kell szállítani (16).

### **2.3.6 Refrakter és super-refrakter SE**

Az RSE fogalom szerint az a *status epilepticus*, amely nem szűnik meg két, adekvát dózisban alkalmazott rohamoldó kezelés (általában egy elsődleges benzodiazepin majd egy hosszabb hatású ASM) ellenére (14,78).

A *status epilepticus* esetek 20-25%-ában fordul elő, magasabb morbiditással és mortalitással jár (20-40%) (65, 99).

Háttérben általában infekciók, azon belül is központi idegrendszeri infekciók, *vascularis* okok (*stroke*), *hypoxiás/anoxiás* agykárosodás, ASM csökkentése/megvonása, agyi térfoglaló folyamatok és traumák állnak leggyakrabban (14, 65).

A szuper-refrakter SE olyan formája a *status epilepticus*nak, ahol a szedáló ASM kezelés (anesztetikumok: *midazolam*, *pentobarbital*, *propofol*) alkalmazásának kezdetétől 24 óra elteltével is fennáll, vagy a terápia leépítése mellett visszatér a rohamtevékenység (89).

Speciális csoport az új keletű (*super-*) *refrakter status epilepticus (new-onset (super) refractory status epilepticus = NO(S)RSE)*. Ebben az esetben a korábban epilepsziában nem szenvedő beteg első megnyilvánulása a súlyos, terápia rezisztens *status epilepticus*, melynek egyértelmű kiváltó oka az első 72 órában nem kerül megállapításra (73).

Később a betegek kb. felében találunk etiológiát, mely leggyakrabban *paraneoplasticus* vagy *autoimmun encephalitis* (61). A betegek másik felében, ahol nem derül ki az ok, *cryptogén NORSE*-nek nevezzük.

A refrakter és szuper-refrakter SE-ben szenvedő betegeknél az általános anesztézia mélyítése szükséges az EEG-n az ún. *burst-suppression* minta megjelenéséig (97). Emellett az ASM terápiát, gyakran kombinációban, folytatni kell. Amennyiben ez nem elégséges, ill. leépítés mellett visszatérnek a rohamok, egyéb módszerek is felmerülnek. Az utóbbi években egyre több adat gyűlt össze, mely szerint a refrakter SE hátterében gyulladásos vagy *autoimmun* folyamatok állhatnak, ilyenkor *immunmoduláns* kezelések bevezetése megfontolható (glükokortikoidok, *intravénás immunglobulin*, *plasmapheresis*). Másodvonalbeli immunterápiák (pl. *rituximab*, *anakinra*) és ketogén diéta bevezetése is mérlegelhető válogatott esetekben.

### **2.3.7 Non-convulsiv SE**

Olyan *status epilepticus*, melyben kiemelkedő motoros tünetek nincsenek. Az enyhe zavartságtól a kómáig terjedő tudatzavar általában jelen van NCSE-ben; tudatzavar nélküli fokális *status epilepticus* ritkábban fordul elő.

Kevésbé drámai megjelenés miatt a t1 időpontnak 10 percet határoztak meg (113).

A kiinduláskor kómában vagy *encephalopathiában* szenvedő betegeknél az NCSE-t a közelmúltban az *American Clinical Neurophysiology Society* (ACNS) úgy határozta meg, hogy az iktális aktivitás egy órányi rögzítés során több, mint az idő 20 százalékát teszi ki (azaz >12 perc) (44). Az ACNS terminológiája szerint a kritikus állapotú betegek NCSE-je elektrográfiai *status epilepticusra* (klinikai korrelátummal vagy anélkül) és elektroklinikai *status epilepticusra* (amikor a klinikai korreláció kimutatható, még ha jelzett is) osztható.

A háttérben álló okok ugyanazok lehetnek, mint a *convulsiv* SE-nek, gyakran előbbiből alakul át klinikailag *non-convulsiv* formába. Az NCSE diagnózisához EEG szükséges, mivel a klinikai jelek és tünetek *pleomorphak* és nem specifikusak (11). A Nemzetközi Epilepszia Elleni Liga (ILAE) besorolásában az NCSE-t a tudatszint, valamint a klinikai és EEG jellemzők szerint osztották fel (113).

### **1. NCSE kóma nélkül:**

- Generalizált NCSE
  - Tipikus *absence status epilepticus* (ASE)
  - *Atypusos* ASE
  - *Myoclonus* ASE
- Fokális NCSE
  - Tudatzavarral
  - Tudatzavar nélkül
  - *Aphasiás status epilepticus*
- Nem ismert, hogy fokális vagy generalizált NCSE
  - Autonóm *status epilepticus*

### **2. NCSE kómával**

Ezenkívül vannak úgynevezett „határ állapotok”, amelyek folyamatos elektrográfiai epileptiform aktivitást mutatnak, de hiányoznak a hagyományosan epilepsiásnak tekintett klinikai tünetek.

Terápiája a *convulsiv* formával megegyezik, ugyanakkor a kezelés erélyességének szükségessége kevésbé egyértelmű, a gyógyszeres terápiában általában alacsonyabb kezdődózisokat javasolnak, a válasz értékeléséhez a klinikum szoros követése és folyamatos EEG szükséges. Itt is mihamarabb a háttérben álló ok felderítése és lehetőség szerinti kezelése az elsődleges. A *prognosis* is nagymértékben az etiológia függvénye, akut neurológiai kórkép ill. *convulsiv status epilepticus* következményeként fellépve igen rossz kimenetelű lehet.

#### **2.3.8 SE prognózis**

A legfontosabb prognosztikai faktorok az életkor, etiológia és a társbetegségek. A kórházon belüli halálozás 10-30% közötti (60; 69). A rohamok hossza is befolyásoló tényező lehet (112). Refrakter és super-refrakter esetekben még rosszabb kimenetelre lehet számítani,

és a túlélők közt is gyakori a súlyos maradványtünet (49). A NORSE és NCSE rosszabb prognózisú. Ennek ellenére sok beteg maradéktalanul felgyógyul(1).

A generalizált *convulsiv status epilepticus*ban (GCSE) szenvedő betegek válaszkészsége a generalizált rohamok után 10-20 percen belül kezd helyreállni, de széles időtartomány lehetséges. Ebben az időszakban fontos a szoros megfigyelés (84).

Az elhúzódó *postictalis* felépülés két leggyakoribb oka a gyógyszerek miatti szedáció és a (*non-convulsiv*) rohamok folytatódása; ezeket klinikailag lehetetlen megkülönböztetni. A rohamokban vagy *status epilepticus*ban szenvedő betegeket, akik a kezdeti kezelés után nem térnek vissza normális tudati szintjükhez, EEG-vel kell ellenőrizni annak megállapítására, hogy kialakult-e *non-convulsiv* roham (9).

## **2.4. Epilepsziás nők (women with epilepsy - WWE)**

Az epilepsziás nőkre betegségük sok szempontból másképp hat, mint férfi társaikra, külön kihívásokkal kell szembenézniük, illetve emellett biológiai és társadalmi különbségek is vannak. A rohamgyakoriságot a női hormonális ciklus jelentősen befolyásolhatja, illetve fordítva, az epilepszia és annak kezelése hatása lehet a női hormonális rendszerre. Szociális szempontból is vannak különbségek, a nőknek meg kell küzdeniük a fogamzásgátlás nehézségeivel, a gyermekvállalás, terhesség, anyaság kérdéseivel, melyek mind meghatározó jelentőséggel bírnak az életükben.

### ***2.4.1 Epilepszia hatása a fertilitásra***

Az epilepsziás nők fertilitási rátája átlagosan 20-30%-kal alacsonyabb egészséges kortársaikhoz képest (122). Ennek több oka is lehet.

- Az epilepszia betegség gyakrabban asszociált infertilitáshoz vezethető kórképekkel. Például temporális lebeny epilepsziákban a női infertilitás háttérében leggyakrabban meghúzódó polycystás ovarium szindróma a betegek akár negyedében-ötödében is kialakulhat, gyógyszereszedés nélkül is (41).

- Az epilepsziás nők menstruációs ciklusa gyakrabban irreguláris. Szintén gyakoribb a korai ovarium-kimerülés (64).

- Bizonyos ASM-ek befolyásolhatják az ivari hormontermelést. Például indirekt módon a testsúly változásán keresztül, ill. a májenzimre gyakorolt hatásuk közvetlen is befolyásolhatja

a hormonok, ill. plazma kötőfehérjék szintjét (4). Valproát szedése kifejezetten asszociált PCOS kialakulásával (40,54).

- Epilepsziás nőknél gyakrabban fordulhat elő nemi hormonális eltérés. Megfelelő lokalizációkban lévő epileptogén laesiók direkt befolyással lehetnek a *hypothalamus-hypophysis* rendszerre, ezen keresztül a perifériás endokrin mirigyekre és szabad hormon szintekre. Főleg temporalis lebenyt is involváló epilepsziákban gyakrabban figyelhető meg *hypothalamicus amenorrhoea* ill. funkcionális *hyperprolactinaemia secunder oligo-amenorrhoeával* (41).

#### **2.4.2 Fogamzásgátlás**

Rengeteg ASM, főleg a régebbi típusú enzim-induktor gyógyszerek befolyásolják a hormonális fogamzásgátlók szintjét, mely miatt azok veszíthetnek hatásukból és nem tervezett terhességhez vezethetnek. Jelentős indukáló hatással bír a carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, perampanel, primidon; gyenge induktornak minősül a lamotrigin, clobazam, eslicarbazepin, stb. Nem induktor hatású a lacosamid, levetiracetam, valproát, stb. Ezen felül az antikonceptív is kedvezőtlenül befolyásolhatja az ASM-ek szérum szintjét, pl. lamotrigin szint csökkenést, tablettamentes időszakban jelentős növekedést okozhatnak (86; 104). Ezek miatt a WWE-nek contraceptív célból érdemes hosszabb hatású, nem orális fogamzásgátlókat, pl. intrauterin eszközt vagy intramuscularis depót használniuk (86).

#### **2.4.3 Terhesség előtt**

Bár általánosságban minden nőnek kívánatos, epilepsziás nőbetegeknek kifejezetten fontos lenne a terhességek tervezése, mellyel a potenciális kockázatok igen nagymértékben csökkenthetők. Mind az ASM-ek lehetséges teratogén hatását, mind az epilepsziás rohamok terhességre és foetusra gyakorolt hatását figyelembe kell venni (23, 68). Rendkívül fontos a WWE megfelelő tájékoztatása, ugyanis egyrészt még mindig sok hiedelem él az epilepsziával kapcsolatban, másrészt specifikus teendők és vizsgálatok lehetnek szükségesek ezekben a betegekben, melyekre már a terhesség vállalása előtt oda kell figyelni. A szükséges lépések megtételével a terhesség alatti komplikációk kockázata minimalizálható, a megfelelő tájékoztatás csökkenti a terhesség vállalása miatti félelmet, szorongást. Egy tervezett és gondozott terhesség esetén lehetőség van a terápia megfelelő beállítására, követésére, genetikai tanácsadásra, megfelelő vizsgálatok elvégzésére. Ennek ellenére a terhességek kb. fele nem tervezett módon következik be (57), leggyakrabban pedig már csak

az *organogenesis* lezajlása után, az 5-11. héten derül rá fény. Így szükséges a fogamzókorú nők esetében minden egyes megjelenéskor ennek a potenciális lehetőségéről és a megfelelő fogamzásgátlásról beszélni, valamint lehetőleg olyan gyógyszert beállítani, ami a legkisebb káros hatással bírhat egy fejlődésben lévő magzatra (79, 86).

#### 2.4.3.1 ASM-mel kapcsolatos szempontok

Fel kell mérni az ASM használat szükségességét. Amennyiben a tervezett terhesség előtt teljesülnek a gyógyszerleépítéshez szükséges kritériumok, és már minimum 24 hónapja rohammentes a beteg, az ASM elhagyása a beteggel történő konzultáció keretében megfontolható (36) (a rohammentesség definícióját Kwan et al. definíciója alapján értelmeztük (38)).

Amennyiben továbbra is szükséges a gyógyszer, figyelembe kell venni az egyéni jellemzőkön túl a biztonságossági szempontokat, az ASM potenciális magzatra gyakorolt hatását. Az első generációs ASM-ek teratogén hatását számos vizsgálatban kimutatták, a major congenitális malformációk aránya az átlagpopulációhoz képest 2-3-szorosra is emelkedhet (75; 82; 85; 103; 119). Legismertebb és legjelentősebb példa a valproát, mely velőcsőzáródási rendellenességekhez, ajak-szájpad hasadékhoz, központi idegrendszeri diszfunkcióhoz vezethet, a későbbi élet során pedig mentális retardációval, autizmussal is összefüggésbe hozható (118). A régi típusú gyógyszerek közül a legbiztonságosabbnak a carbamazepin mondható (20), mely azonban antifólsav mellékhatása miatt velőcsőzáródási rendellenességekkel hozható összefüggésbe, így folsav adása szükséges. Egyes újabb generációs ASM-eket a vizsgálatokban és a különböző prospektív regiszterek adatai alapján biztonságosabbnak találták a congenitális malformációk kialakulása szempontjából (119). Tanulmányok adatai alapján a kockázat dóziszfüggő (108), illetve bi- és politerápia alkalmazása esetén gyakoribb. Egyes tanulmányok szerint azonban a politerápia önmagában nem növeli a kockázatot, csak ha valproátot (VPA) is tartalmaz a kombináció (55; 81).

A legtöbb vizsgálat alapján a terhesség alatt legbiztonságosabb gyógyszernek a lamotrigin és levetiracetam tűnik, így jelenleg fertilis korú nőkben ez az elsőként választandó kezelés (20; 79; 103). Azonban, amennyiben a terhesség nem tervezetten következett be, a felismeréskor ezekre a szerekre történő váltás mellett már nem szól érv, a jól bevált gyógyszer elhagyása pedig kifejezetten kockázatos lehet (57).

Minden esetben egyénre szabottan, a beteggel konzultálva kell meghozni a döntést, figyelembe véve a társbetegségeket, az etiológiát, az epilepszia szindrómát, a korábbi gyógyszeres

sikereket/sikertelenségeket. Törekedni kell a monoterápiára és a legkisebb hatékony dózis elérésére (108). A valproátot minden esetben kerülni kell, csak akkor alkalmazható, ha semmi más nem jön szóba, ebben az esetben is a lehető legalacsonyabb dózissal kell törekedni (lehetőleg max 500-600mg/nap) (118).

#### 2.4.3.2 Folsav

Különösen fontos a folsav pótlás hangsúlyozása minden fogamzóképes korú nőben, akkor is, ha épp nem tervez terhességet, tekintettel arra, hogy a terhességek kb. fele tervezetlen (79). Minimum 1mg/nap dózisban javasolt, ugyanakkor azokban a betegekben, akik olyan ASM-et szednek, ami ismerten velőcső záródási rendellenességhez vezethet (CBZ, VPA), magasabb dózis, 4-5mg/nap javasolt.

#### **2.4.4 A terhesség során**

Fontos hangsúlyozni, hogy a legtöbb WWE terhessége ugyanolyan normálisan, eseménytelenül zajlik, mint az egészséges populációban (43, 121, 123). A betegek kb. felében a terhesség során nem változik a korábbi rohamfrekvencia, azonban néhány nőnél a rohamok száma nőhet (105). Ennek kockázatát növelheti a terhesség kapcsán bekövetkező szérumszint változás, hormonális hatások, alváshiány, hányás miatti csökkent gyógyszerbevitel, *non-compliance*. Tájékoztatni kell a betegeket a *tónusos-clonusos* rohamok anyai és magzati veszélyeiről is, a gyógyszerek teratogén potenciálja mellett a megfelelő *compliance* biztosítása érdekében. Fel kell ajánlani a genetikai tanácsadást és a különböző prenatális diagnosztikai eszközök használatát (UH, genetikai teszt) (110); ehhez célszerű magasabb szintű ellátóhelyre irányítani a betegeket. A WWE a perinatalis komplikációk fokozott kockázatával néz szembe az átlagpopulációhoz képest, beleértve a *preeclampsia*, *eclampsia* kockázatát, koraszülést, fokozott vérzést, *intrauterin* növekedési restrikciót, halva születést és fokozott maternalis mortalitást (85; 121). A császármetszés alkalmazása is valamivel gyakoribb ebben a populációban.

#### 2.4.3.1 Terhesség alatti fiziológiás változások

A terhesség során végbemenő változások megváltozott gyógyszermetabolizmushoz és gyógyszer szintekhez vezethet (82; 111; 125).

- *Felszívódás:* A gastrointestinalis rendszerből történő abszorpció csökken, mely egyrészt a motilitás csökkenésének, a gyomor sósavtartalom emelkedésének, epepangásnak köszönhető, ill. az első trimeszterben gyakran előforduló hányinger-hányás miatt is csökkenhet a felszívódás a várandósok jelentős részében.

- *Plazma fehérjéhez kötődés:* a terhesség során fiziológias haemodilutio alakul ki, így a plazma fehérjék szintje relatíve csökken, az abszolút mennyiségük és a fehérje kötődés azonban nő, ami a gyógyszerszint csökkenéséhez vezethet. Ez a jelentős frakcióban fehérjéhez kötődő gyógyszereknél különösen fontos (magas kötődés pl. VPA, CBZ esetében, közepes LTG, alacsony LEV).

- *Metabolizáció helye:* a terhesség során a máj metabolizmusa fokozódik, a vesék vérátáramlása és a kiválasztás is nő. A legtöbb ASM a májban metabolizálódik, az újabbak sokszor pedig változatlan formában ürülnek a vesén keresztül. Az anya szempontjából ez csökkenő gyógyszerszinthez vezethet. Fontos azonban, hogy a placentán átjutó gyógyszerek metabolizmusa az éretlen magzati májban és vesében elégtelen, így lokálisan potenciálisan toxicitás kialakulhat (39).

#### 2.4.3.2 Szérumszint meghatározása

A fentiek következtében több gyógyszer esetén számíthatunk csökkenő plazma koncentrációkra. Ez leggyakrabban a lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin esetében fordul elő (111). Emiatt kiemelten fontos a terhes WWE gondozása során a plazma szérumszintek ellenőrzése és annak megfelelő dózisémelés (62; 110). A 2017-es Egészségügyi Szakmai Irányelvek alapján a terhesség abszolút indikációja ennek. Lehetőség szerint már terhesség előtt érdemes meghatározni az adott betegre vonatkozó terápiás hatást nyújtó szérumszintet, melyet összehasonlítási alapként lehet használni. Legalább trimeszterenként egyszer meg kellene határozni a gyógyszerszintet lamotrigin esetén, illetve klinikailag indokolt esetben akár gyakrabban is (79). Szintén jól használható módszer a *compliance* ellenőrzésére, ahol kétségek merülnek fel.

A terhesség során bekövetkező adaptív változások a szülés után pár héten belül visszaállnak (18, 79), ilyenkor a terhesség során alkalmazott magasabb dózis jelentős szérumszint emelkedéshez és mellékhatások megjelenéséhez vezethet. Emiatt javasolt a szülés utáni szoros kontroll, vérszintek ellenőrzése, szükség szerint dózisok csökkentése

### **2.4.5 Terápiás irányelvek**

A 2017-es Egészségügyi Szakmai Irányelv alapján általánosságban igaz az epilepsziás betegekénél (25):

1. Monoterápiára kell törekedni.
2. A lehető legalacsonyabb hatékony dózist kell alkalmazni.
3. Folsavpótlás alkalmazása szükséges minden epilepsziás fogamzó korú nőnél (napi 1-5 mg).

Kifejezetten a terhességre vonatkozó ajánlásaik:

- a terhesség vállalásának az epilepszia nem ellenjavallata,
- tervezett terhességre kell törekedni,
- az antikonvulzív kezelést a terhesség és szoptatás során folytatni kell,
- javasolt a szérum gyógyszer szintmérés a terhesség előtt és minden trimeszter végén,
- javasolt a rutin AFP vizsgálat a 16-18. héten (bár a frissített szülészeti eljárásrendben ez már kisebb hangsúllyal szerepel az ultrahangos és genetikai vizsgálatokhoz képest).
- javasolt a célzott UH vizsgálat a 22-24. héten a malformációk felderítésére,
- az enziminduktor ASM-ek csökkentik a K vitamin szintet, ami növelheti a vérzékenységet. Ez K1 vitaminpótlással csökkenthető, javasolt a terhesség utolsó hetében 20 mg/nap per os az anyának, illetve az első két héten heti 1 mg im. az újszülöttnak).

### **2.4.6 Szülés, szoptatás, újszülött ellátása**

Az epilepszia önmagában nem indokolja az epidurális érzéstelenítés használatát vagy a császármetszést. A szülést vezető orvosnak kell meghatározni a szülésvezetés módját, az epileptológus csak epileptológiai szempontból ad véleményt.

A szoptatás az ASM adása mellett általában folytatható és javasolt is (39). Amennyiben az újszülöttnél aluszékonyság jelentkezik (különösen phenobarbital, primidon alkalmazása mellett áll fenn a veszélye), akkor tápszerez kiegészítéssel váltogatva lehet folytatni a szoptatást. A szülés utáni hetekben a metabolizmus normalizálódásával szükség lehet a gyógyszerdózis visszacsökkentésére a terhességet megelőző szintre, azonban ezt fokozott óvatossággal érdemes megtenni, tekintettel arra, hogy a perinatalis időszakban jelentkező alváshiány is rohamprovokáló hatású. Az anyának megfelelő segítség biztosítása szükséges

emiatt (25,78).

### **2.4.7 Regiszterek**

A 20. század végén, felismerve a WWE jelentette kihívásokat és ellátásukhoz szükséges elégtelen mennyiségű bizonyítékon alapuló adatokat, több prospektíven vezetett terhességi regisztert hoztak létre. Elsődleges céljuk az ASM expozíciónak kitett terhességek regisztrálása volt. Létrejöttek regionális, nacionális (pl. Észak-Amerikai regiszter, Dán regiszter, UK regiszter) és internacionális regiszterek, melyek mára igen nagy adatmennyiséget halmoztak össze. Egyik legjelentősebb képviselője az EURAP regiszter, melyet 1999 óta működtetnek a mai napig (103). Ez gyakorlatilag egy obszerváción alapuló kohorsz vizsgálat, mely során prospektív módon követik az ASM hatásnak kitett terhességeket. A beválasztás alapja bármilyen indikációban szedett anticonvulsiv szer szedése a fogantatás alatt. Információt gyűjt a demográfiai adatokról, az epilepszia típusáról, kezeléséről, rohamfrekvenciáról, komorbiditásokról, alkohol-és dohányzási szokásokról, major congenitális malformációk családon belüli előfordulásáról, egyéb potenciális rizikófaktorokról. Adatgyűjtésében több, mint 40 ország – köztük Magyarország is – részt vesz.

A regiszterek segítségével rengeteg adat és azok alapján kezelési irányelv született, ugyanakkor még mindig sok megoldatlan kérdés és bizonytalanság van, főleg az újabb gyógyszerek használatával kapcsolatban.

## **3. 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 epilepticus*nak 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. Másodsorban 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.

## **4. Vizsgálati módszerek, betegcsoportok**

### **4.1 A *status epilepticus* kimenetele és követése**

#### ***4.1.1 Betegek, adatbázis***

Azon betegeket vontuk be a vizsgálatba, akiket SE miatt kezeltek a Debreceni Egyetem Neurológia Klinika Intenzív osztályán és *status epilepticusszal* kódolták őket. Ezt a diagnózist a WHO Betegségek Nemzetközi Osztályozási rendszerével összhangban kódolták (E03.123). 2013.01.01. és 2017.12.31. közötti időszakra vonatkozó betegadatokat kerültek feldolgozásra retrospektív módon. Ugyanazon beteg minden egyes felvétele külön esetnek minősült. A vizsgálatban a betegeket 2018.06.30-ig követtük.

Élektor alapján a betegeket négy csoportba osztottuk: 18-39, 40-64, 65-80, >81 év feletti és az adataikat összehasonlítottuk.

#### ***4.1.2 Vizsgált adatok***

Az adatgyűjtés a következőkre terjedt ki: életkor, nem, kiváltó ok, 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.

Újonnankialakult epilepsziás állapotnak (*new-onset* SE - NOSE) azt tekintettük, ha a betegek 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 (97).

#### **4.1.3. EEG**

A 21 EEG-elektrodát a nemzetközi 10-20-as rendszer szerint helyeztük fel, digitális felvételek készültek. Minden EEG-t klinikai neurofiziológus értékelt ki. 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 monitorozása céljából is. 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 engedélyezte (DE KK RKEB/IKEB: 5037-2018).

#### **4.1.4. 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  $p < 0,05$ .

## **4.2 Terhes epilepsiás nők kezelésének vizsgálata, három évtized adatai**

### ***4.2.1 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 (124), 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. WWE, akiket epilepsziás gondozó központunkban kezeltek.

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

III. Betegek, akiket csak konzultációra küldött a nőgyógyászuk.

#### **4.2.2 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 és 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.

#### **4.2.3 Statisztika**

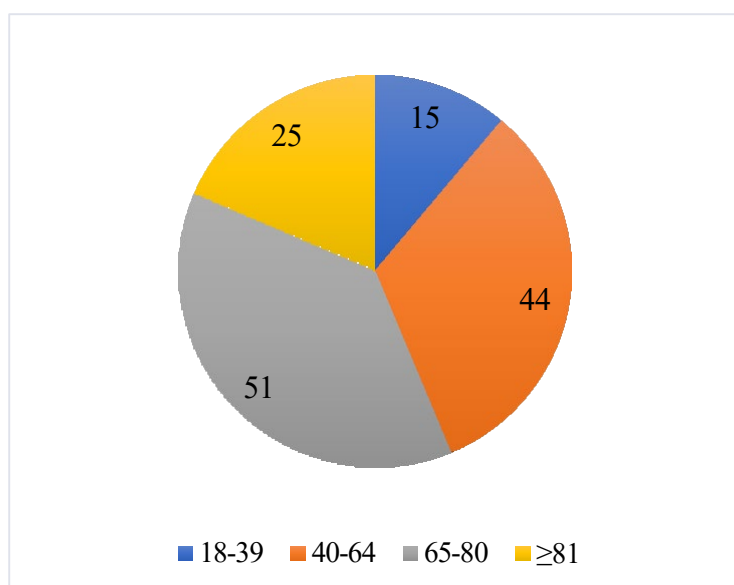
A statisztikai elemzést a Microsoft Office Excel 2021 segítségével végeztük. Az alapvető statisztikák mellett a kategorikus változókat a Pearson-féle  $\chi^2$  teszt segítségével értékeltük, Yates' korrekcióval. Szignifikáns különbségnek tekintettük, ha  $p < 0,05$ . Az esélyhányadosokat és a 95%-os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

## 5. Eredmények

### 5.1 A status epilepticus kimenetele és követése

#### 5.1.1 Alapjellemezők

Százhuszonegy betegnél diagnosztizáltuk SE-t, közülük 61 (50,4%) férfi volt. Mivel 8 betegnél (6,6%; 3 férfi, 5 nő) két vagy több felvétel történt SE miatt, összesen 135 SE epizódot (68 férfi, 50,4%) elemeztünk. A betegek átlagos életkora  $64,1 \pm 13,9$  év volt. Az életkor szerinti megoszlás alapján 87 beteg (71,9%) 40 és 80 év közötti volt. Közülük a dolgozó/aktív korcsoportba 50 (41,3%) beteg tartozott.



1. ábra A betegek száma életkor szerinti csoportosításban.

Az átlagos követési idő  $39,9 \pm 14,2$  hónap volt. A leghosszabb követési idő 66 hónap, a legrövidebb pedig 7,5 hónap volt.

Az SE incidenciája a vizsgált periódusban 9,4–14,7/100 000 lakos/év tartományban mozgott. A legmagasabb előfordulást decemberben és januárban, illetve augusztusban találtuk. Trinka és mtsai. klasszifikációja alapján 121 SE beteg közül 89 betegnél (73,6%) volt ismert megelőző epilepszia betegség, az átlagéletkoruk pedig  $62,2 \pm 14,4$  év volt (112). A 32, korábban ismert epilepszia betegséggel nem rendelkező beteg (26,4%; átlagéletkor:  $70,1 \pm 12,35$  év) közül 22-en haltak meg, mindannyian szimptomás SE-ben szenvedtek. A túlélők (10 beteg) között csak egy olyan beteg volt, akinél a háttérben szimptomás rohamot okozó eltérés nem

volt kimutatható.

Kiemelendő, hogy az ismert epilepsziás betegek egyharmada nem járt rendszeresen epilepszia szakgondozásra. A 89 ismert epilepsziás beteg 37,1%-ának volt fokális rohama, 23,6%-ának volt fokálisból bilaterális tónusos-clonusos rohaba átmentő rohamtípusa. A generalizált epilepsziás betegek (39,3%) között az alapvető rohamtípusok a következők voltak: 33 generalizált tónusos-clonusos, 1 myoclonusos és 1 absence. Egy betegnél fordult elő Lennox-Gastaut-szindróma. Összességében: a korábban ismert epilepszia betegek 91%-ának volt szimptomás etiológiai csoportba sorolható epilepszia betegsége.

Az összes SE-os beteg közül 78 betegnél RSE és 23 betegnél SRSE fordult elő. Újonnan kialakuló refrakter status epilepticus (NORSE) 18 esetben volt megfigyelhető az RSE betegek között. Néhány betegnél alakult ki NOSE (3 beteg) és NORSE (2 beteg) ismeretlen okból. Az SE-betegek mindegyike magas vérnyomás betegségben szenvedett.

### 5.1.2 Etiológia

Kilenc esetben az SE etiológiája nem derült ki, de a betegek többségénél több ok is azonosítható volt. A háttérben álló etiológia korcsoportonként változó képet mutatott (2. táblázat).

<b>Kor</b>	<b>18-39</b>	<b>40-64</b>	<b>65-80</b>	<b>≥81</b>
<b>Esetszám</b>	<b>N=15</b>	<b>N=44</b>	<b>N=51</b>	<b>N=25</b>
<b>Korábbi epilepszia</b>	<b>(ism/nem ism)</b>	<b>(ism/nem ism)</b>	<b>(ism/nem ism)</b>	<b>(ism/nem ism)</b>
<b>Tumor;Primer CNS tumor</b>	0	8;5 (5/3)	9;5 (6/3)	1;1 (1/0)
<b>Szisztémás fertőzés</b>	4 (4/0)	9 (7/2)	13 (9/4)	13 (6/7)
<b>Meningitis, encephalitis</b>	2 (2/0)	1 (0/1)	1 (1/0)	0
<b>Alkohol</b>	2 (2/0)	17 (12/5)	5 (4/1)	2 (2/0)
<b>Fejlődési rendellenesség</b>	7 (6/1)	2 (2/0)	0	0
<b>Anyagszervezés</b>	0	2 (2/0)	4 (4/0)	3 (3/0)
<b>Non-compliance</b>	0	11 (11/0)	5 (5/0)	2 (2/0)

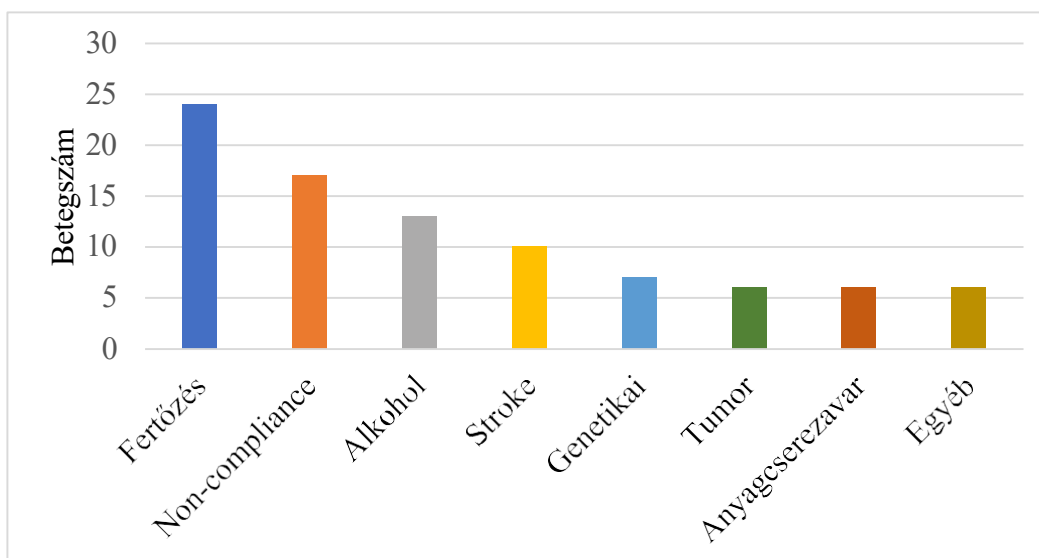
<b>Stroke;ischaemiás</b>	0	10;8 (6/1)	14;5 (12/2)	8;8 (8/0)
<b>Intracranialis traumás vérzés</b>	0	2 (2/0)	1 (0/1)	0
<b>Alvásmegvonás</b>	2 (2/0)	0	0	0
<b>Ismeretlen</b>	1 (1/0)	1 (0/1)	5 (5/0)	2 (0/2)

**2. táblázat** Etiológiai tényezők életkor szerinti csoportosítása. Egy beteg, amennyiben többször került SE miatt felvételre a vizsgált periódusban, többször is szerepelhet, ill. egy betegben sokszor egyszerre több ok is azonosítható volt.

ism/nem ism: megelőzően ismert epilepsziás beteg/NOSE

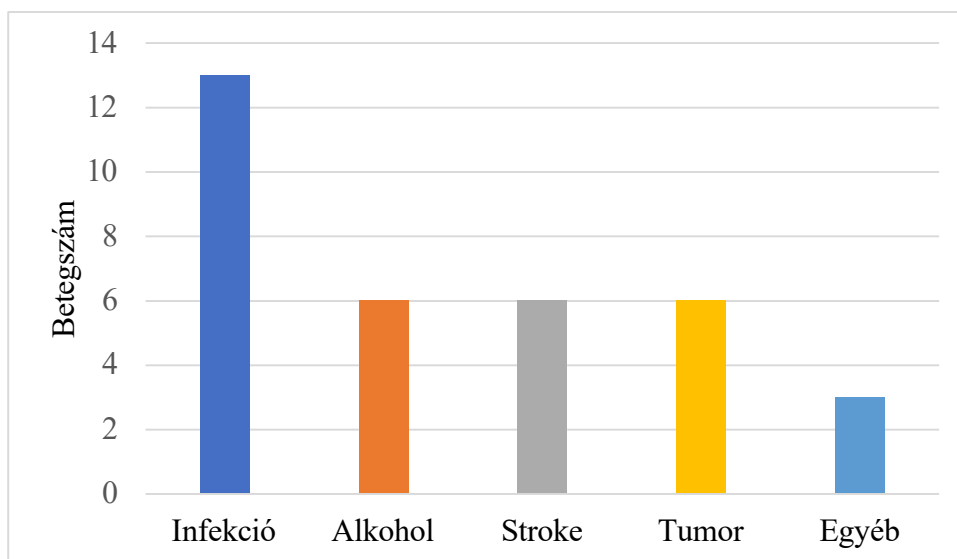
CNS= központi idegrendszer (*central nervous system*)

A megelőzően ismert epilepsziás betegek között a *status epilepticus* leggyakoribb okai infekciók, *stroke*, alkoholizmus és a nem megfelelő *adherencia* voltak (2., 4. ábra). Ezeknek a betegeknek csak kétharmadát gondozta rendszeresen epileptológus az SE-t megelőzően; az összes ilyen betegnek terápia-refrakter epilepsziája volt.

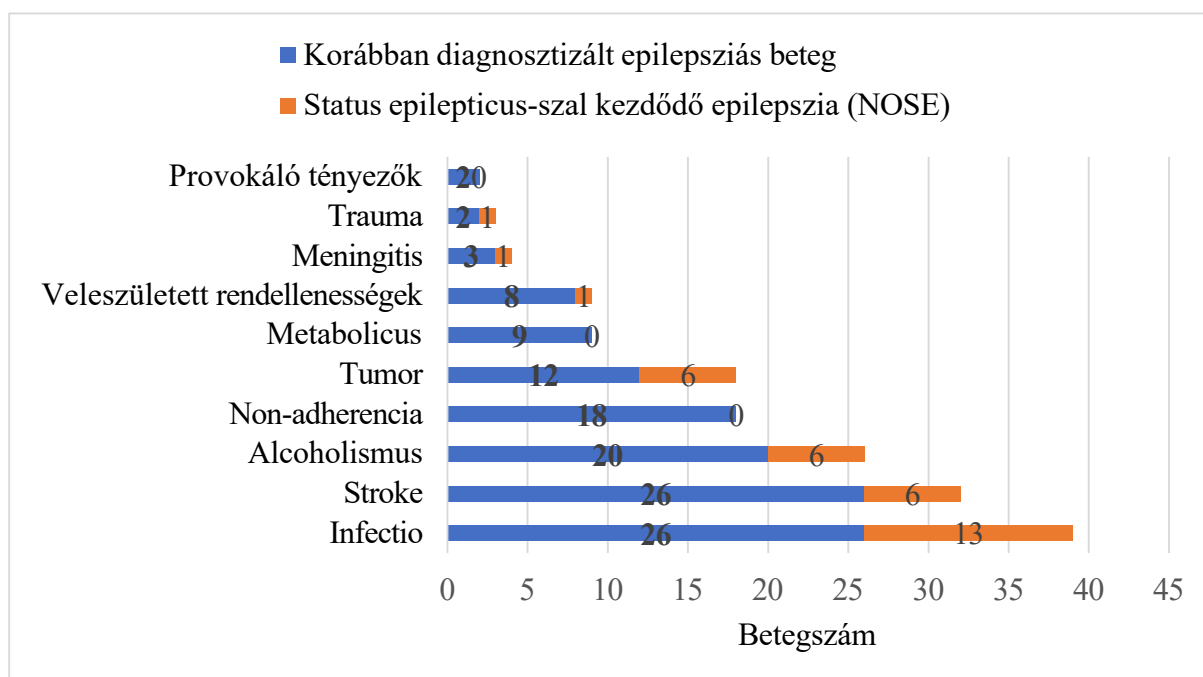


**2. ábra** A SE-t kiváltó etiológiai tényezők ismert epilepsziás betegek körében.

A NOSE betegek körében szintén infekciók, alkoholizmus, *stroke*, valamint daganatos betegségek álltak a lista élén (3. 4. ábra).



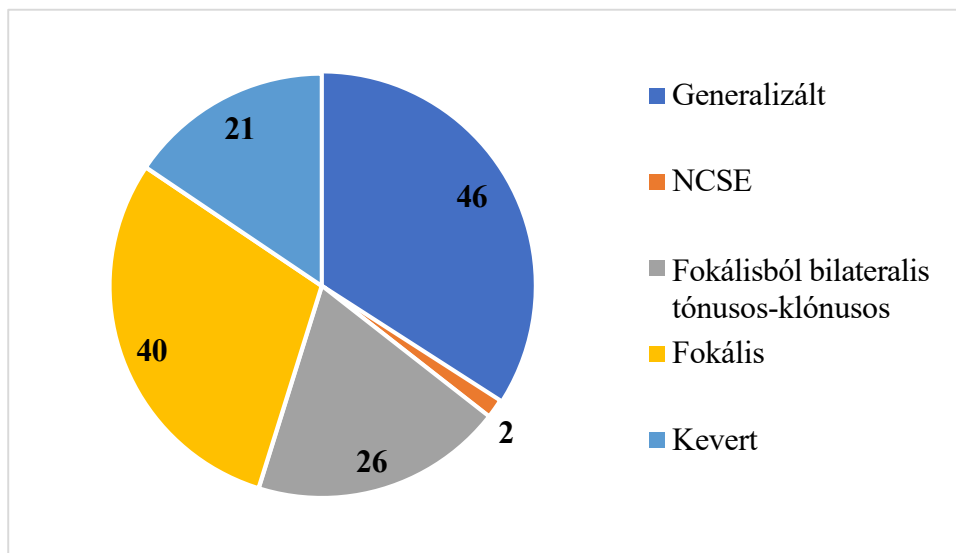
3. ábra SE-t kiváltó etiológiai tényezők a NOSE betegek körében



4. ábra SE-t kiváltó etiológiai tényezők összesítése az ismert epilepsziás és a NOSE a betegek körében.

Az esetek közel 50%-a volt fokális, és fokálisból *bilateralis tónusos-clonusos* roham (40 beteg; 30,4%; 26 beteg; 19,3%), generalizált rohamokat 34,8%-ban (46 beteg) diagnosztizáltak, a kombinált rohamok pedig 15,6%-ot tettek ki (21 beteg), két NCSE beteget a fenti kategóriába besorolni nem lehetett (5. ábra).

Kilenc betegnél diagnosztizáltak *non-convulsiv status epilepticus* (NCSE). Közülük három betegnek generalizált, négy betegnek pedig fokálisból bilaterális tónusos-clonusos rohamtípusa volt ismert az NCSE kialakulása előtt.



**5. ábra** SE során észlelt rohamtípusok (N=121 beteg, 135 SE). A 46 generalizált beteg közül 3-nak NCSE (*non-convulsiv status epilepticus*), a 26 fokálisból *bilaterális tónusos-clonusos* rohamban szenvedő beteg közül 4-nek volt NCSE-je. A feltüntetett két NCSE beteget a többi kategóriába besorolni nem lehetett.

### 5.1.3 Kezelés

#### 5.1.3.1 SE előtti gyógyszeres terápia

Minden megelőzően ismert epilepsziás beteg szedett ASM-t az SE előtt: egy (34 beteg; 52,3%), kettő (21 beteg; 32,3%) vagy három /esetleg több/ (12 beteg; 18,5%) félét. Érdekes módon, ha összehasonlítjuk a jelen tanulmányban vizsgált, megelőzően ismert epilepsziás SE betegek és a többi, a klinikánkon járóbetegként gondozott epilepszia betegeket (50), az ASM használat mintázata szignifikánsan különbözik, az SE betegek átlagosan több gyógyszert használtak mono-, bi-és politerápiaként: (34 [52,3%] vs. 894 [69,7%]; 21 [32,3%] vs. 286 [22,3%]; 12 [18,5%] vs. 102 [8%]) ( $p=0,0014$ ).

### 5.1.3.2 SE alatti gyógyszeres terápia

Az elsővonalbeli benzodiazepin adását követően (diazepam vagy clonazepam), a rohamkontroll érdekében egy, kettő vagy legalább három ASM-t 15 betegnél (11,1%), 41 betegnél (30,4%); illetve 79 betegnél (58,5%) alkalmaztak.

Általános anesztéziára 23 betegnél (17%) volt szükség. Midazolamot, ketamint és propofolt 16 (11,9%), 4 (3%), illetve 9 (6,7%) esetben alkalmaztak. Ezek között hét esetben a betegeknek generalizált típusú rohama, tizenegy betegnek fokális vagy fokálisból *tónusos-clonusos* rohama volt (7, 4), négy beteg kombinált típusban szenvedett és egy betegnek NCSE-je volt.

Egyes régebbi generációs ASM-k, mint a valproát, clonazepam, phenytoin és carbamazepin, valamint újabb típusú gyógyszerek, beleértve a levetiracetámot és a lacosamidot is, egyaránt alkalmazásra kerültek az SE kezelésében. Az orálisan alkalmazott gyógyszereket, pl. oxcarbazepint, lamotrigint szükség esetén nasogastricus szonda behelyezését követően folytatták.

### 5.1.3.3 SE utáni gyógyszeres terápia

Az SE-t 101 beteg élte túl. Közülük 86 beteg (85,1%) szedett egy vagy két ASM-t (49 és 37 beteg) a hazabocsátáskor a rohammentesség fenntartására. Csak 15 betegnél alkalmaztak három vagy több ASM-t a hazabocsátáskor. Az egy betegre jutó ASM-k száma  $1,7 \pm 0,7$  volt. Ez a szám szignifikánsan ( $<0,0001$ ) magasabb, ha az eredményeket a többi, klinikánkon kezelt epilepsziás járóbeteg adataival hasonlítjuk össze ( $1,4 \pm 0,56$ ) (51).

Az újabb típusú ASM-k felírása szignifikánsan magasabb volt az elbocsátáskor, mint a felvételnél regisztrált ( $p < 0,005$ ), de a régebbi típusú ASM-k száma is változatosságot mutatott. Betegeink közül a carbamazepint, levetiracetámot és/vagy valproátot szedőknél volt a legnagyobb a valószínűsége annak, hogy rohammentessé váljanak. Ugyanakkor az elbocsátáskor választott ASM-nek nem volt jelentős hatása a későbbi halálzásra. Az általános anesztézia szükségessége független volt a levetiracetam és/vagy lacosamid alkalmazásától SRSE-ben.

ASM	Felírások száma	Rohammentes betegek száma	Odds ratio (95% CI; p-value)	Halálozások száma (2018.06.30-ig)	Odds ratio (95% CI; p-value)
LEV	69	19	0,51 (0,27–0,97; 0,04)*	25	0,95 (0,51–1,76; 0,88)
CBZ	43	9	0,37 (0,16–0,82; 0,02)*	18	1,31 (0,65–2,63; 0,47)
VPA	27	3	0,18 (0,05–0,61; 0,004)*	8	0,68 (0,28–1,65; 0,52)
OCZ	13	1	0,13 (0,02–1,01; 0,03)	4	0,74 (0,22–2,5; 0,77)
LTG	14	5	0,94 (0,3–2,93; 1)	3	0,44 (0,12–1,63; 0,26)
LCS	16	3	1,1 (0,25–4,83; 1)	8	1,73 (0,62–4,82; 0,42)
Clonazepam	6	2	0,85 (0,15–4,75; 1)	3	1,73 (0,34–8,85; 0,67)
Clobazam	4	0	N/C	1	0,56 (0,06–5,5; 1)
PHT	2	0	N/C	2	N/C
Rufinamid	2	0	N/C	0	N/C
PRI	1	0	N/C	1	N/C
TOP	1	1	N/C	1	N/C
ZNS	1	1	N/C	1	N/C

**3. táblázat** Az elbocsátáskor felírt ASM-ek száma, valamint a 2018.06.30-ig észlelt kimenetel.

\*-gal jelölt értékek statisztikailag szignifikánsak ( $p < 0,05$ )

A szürkével jelölt ASM-ek régi típusúak.

LEV=levetiracetam, CBZ=carbamazepin, VPA=valproát, OCZ=oxcarbazepine, LTG=lamotrigin, LCS=lacosamid, PHT=phenytoin, PRI=primidon, TOP=topiramát, ZNS=zonisamid

### 5.1.4 Kimenetel

Hetven beteg élte túl az SE-t a követési időszak végéig (átlagéletkor:  $55,8 \pm 14,6$  év), és közülük 25-en rohammentességet értek el. Az átlagos rohammentes időszak  $6,8 \pm 6,9$  hónap

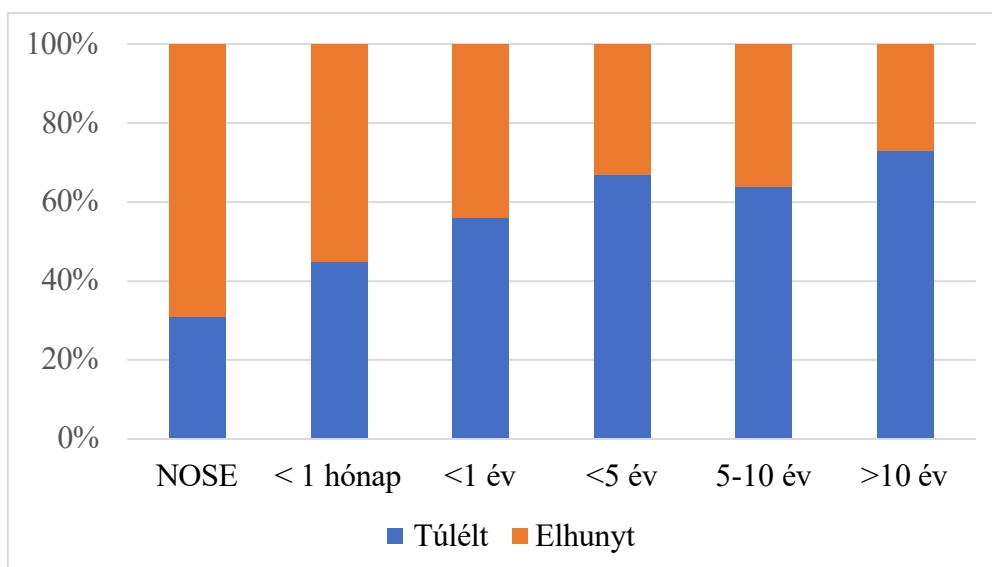
volt (a legrövidebb rohammentes időszak 1 nap, a leghosszabb pedig 5 év volt). A hazaengedett betegek átlagos túlélési ideje  $10,44 \pm 8$  hónap volt.

	Halálozási arány			Túlélők
	Összes	Kórházi kezelés során	Hazamenetelt követően	
<b>Betegszám</b>	65	34	31	70
<b>Átlagéletkor (év±SD)</b>	72,7±9,9	75,4±9,3	<b>68,7±10,7*</b>	<b>55,8±14,6*</b>
<b>Férfiak</b>	29	17	12	39
<b>Nők</b>	36	17	19	31
<b>Mortalitás (%)</b>	48	25	23	nem értelmezhető

**4. táblázat** Halálozás és túlélési arány a betegek körében. A kiemelt, \*-gal jelölt értékek szignifikánsok ( $p < 0,05$ ).

SD= standard deviation

A követési időszak végéig 65 beteg (53,7%) halt meg, elsősorban a társbetegségek miatt, amelyek különösen gyakoriak voltak az idős korcsoportban. A kórházi halálozási arány 25,2% (34 beteg) az összes vizsgált SE-beteg között, akik közül 22-en szenvedtek NOSE-ban (4. táblázat). A halálozási arány a NOSE betegek körében jelentősen magasabb volt, mint a korábban ismert epilepsziás betegek között ( $p = 0,009$ ). Az ismert epilepsziás betegek körében a legmagasabb halálozás abban az esetben volt megfigyelhető, ha a megelőző epilepszia betegség időtartama <1 hónap volt (6. ábra).



**6. ábra** A megelőző epilepszia betegség időtartama és a *status epilepticus* mortalitás összefüggése.

NOSE = new onset status epilepticus

A fiatal betegeknek sokkal nagyobb esélyük volt a túlélésre (4. táblázat). A férfi és női halálozási arányok között nem volt különbség. Ha a halálozás időbeli lefolyását vizsgálták, a kórházi halálozás volt a legmagasabb, és a második csúcsot 6 hónappal hazaengedés után észleltük. A halálozás az életkor előrehaladtával nőtt ( $p < 0,0001$ ). A fiatalabb betegek az elbocsátás után haltak meg.

Az elhunyt betegek körében az SE vezető etiológiai tényezői a következők voltak: *stroke*, (42,86%), daganatos betegség (33,33%) és fertőzés (23,81%). A leggyakoribb társbetegségek ezen betegek között a daganat (28%), *stroke* (25,71%) és fertőzés (20,83%) voltak. A halálozás valószínűsége szignifikánsan ( $p = 0,0021$ ) nőtt a társbetegségek számával (5. táblázat). Azoknak, akiknek daganatos megbetegedése volt mindannyian meghaltak.

	Elhunyt	Túlélt	OR	95% CI		P érték
				Alsó határ	Felső határ	
<b>Tumor;primer CNS tumor</b>	<b>17;6*</b>	<b>1;1</b>	<b>25,78</b>	<b>3,34</b>	<b>198,88</b>	<b>&lt;0,0001*</b>
<b>Szisztémás fertőzés</b>	23	16	2,02	0,98	4,19	0,07
<b>Meningitis, encephalitis</b>	1	3	0,39	0,04	3,83	0,63

<b>Alkohol</b>	9	17	0,59	0,25	1,41	0,29
<b>Fejlődési rendellenesség</b>	1	8	0,15	0,02	1,20	0,08
<b>Anyagcsere zavár</b>	5	4	1,37	0,35	5,30	0,74
<b>Non-compliance</b>	5	13	0,42	0,14	1,24	0,14
<b>Stroke; ischaemiás</b>	13;1	19;13	0,78	0,36	1,70	0,56
<b>Intracranialis traumás vérzés</b>	1	2	0,59	0,05	6,66	1,00
<b>Ismeretlen</b>	2	7	0,32	0,07	1,60	0,18

**5. táblázat** Etiológia szerinti kimenetel. A kiemelt, \*-gal jelölt érték statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,05$ )

OR = Odds ratio, CNS = központi idegrendszer (central nervous system)

Az elhunyt betegek többségének fokális vagy fokálisból *bilateralis tónusos-clonusos* rohamtípusa volt (61,5%), a betegek 21,5%-ának generalizált rohama volt (6. táblázat). NCSE-t a betegek 12,3%-ánál figyeltünk meg. Az SE típusai szerint az NCSE mutatta a legmagasabb mortalitást, ezt követte a fokális epilepszia (59,7%) és a generalizált epilepszia (31,1%).

	<b>Elhunyt</b>	<b>Túlét</b>	<b>OR (95% CI; p-value)</b>
<b>Generalizált</b>	15	31	0,38 (0,18–0,8; 0,01)
<b>Fokális</b>	39	27	2,39 (1,20–4,77; 0,01)
Bilateralizálódó	14	12	1,33 (0,56–3,13; 0,33)
Nem bilat.	25	15	2,29 (1,07–4,89; 0,02)
<b>Kombinált<sup>a</sup></b>	10	11	0,98 (0,38–2,48; 1,00)
<b>NCSE-ként jelentkezett</b>	1	1	1,08 (0,07–17,6; 1,00)

<b>Összes NCSE<sup>b</sup></b>	8	1	9,86 (1,18–79,4; 0,01)
--------------------------------	---	---	---------------------------

## **6. táblázat** Rohamtípus szerinti mortalitás megoszlás.

<sup>a</sup>: a kezelés alatt több különböző gócból több különböző fajta rohamtípus volt detektálható

<sup>b</sup>: azok a betegek, akiknek nem csak NCSE (*non-convulsiv status epilepticus*) volt, vagy nem akként kezdődött

A rohamok megszüntetésére adott ASM-k száma nem mutatott összefüggést a halálozással.

Az, hogy régebbi és/vagy újabb típusú ASM-k használata (második vagy harmadik vonalbeli gyógyszerként) nem befolyásolta a halálozás esélyét az SE során. Az SE alatt alkalmazott ASM-k típusa nem befolyásolta a halálozást szignifikánsan vizsgálatunkban. Az általános anesztézia használata nem befolyásolta a túlélést és a rohammentességet szignifikánsan.

Az SE előtt használt, ATC N05 csoportba tartozó egyéb, együttesen alkalmazott gyógyszerek (47 beteg) nem befolyásolták a rohammentességet az SE után, de a halálozás a legalább egy gyógyszert szedő betegek körében kedvezőbb volt (OR: 0,41 95%CI: 0,1969–0,8571;  $p = 0,02$ ). Ezek a betegek pl. chlórdiazepoxidot, alprazolámot, antidepresszánsokat stb. szedtek.

## **5.2 Terhes epilepsziás nők kezelésének vizsgálata, három évtized adatai**

### ***5.2.1 Alapvető jellemzők***

Összesen 127 epilepsziával élő terhes nő (PWWE) 191 terhességének adatait gyűjtöttük össze. Az adattisztítás után 181 terhességet vizsgáltunk (7. táblázat). Tíz terhességet kizártunk, mert nem volt elegendő adat és/vagy mert a terhességek az epilepszia betegség kezdete előtt történtek. Az összes vizsgált személy közül 33 nőnek volt pozitív családi anamnézise az epilepsziára vonatkozóan (18,2%). A G4 csoport átlagéletkorát összehasonlítva a többi csoportéval (G1, G2, G3), az előbbiben szignifikánsan magasabb életkort találtunk a terhességkor ( $p < 0,05$ ). Ha az átlagéletkor az I. gondozási csoportban hasonlítottuk össze a II. csoport átlag életkorával, az utóbbi szignifikánsan alacsonyabb volt ( $p = 0,002$ ) (7. táblázat).

A teherbeeső nők száma, a terhességek és a szülések száma a 2000-es évek óta folyamatosan növekszik, és bár nem érte el a statisztikai szignifikanciát, egy növekvő tendencia egyértelműen kimutatható. A vizsgált terhességek 79%-a 2002 után következett be.

Az I. csoportban a várandósok 44,5%-a jelentkezett az első, illetve 25,7%-a jelentkezett a második trimeszterben. Az idő előrehaladtával erős, növekvő tendenciát lehetett kimutatni a korábbi megjelenés irányába. A nőgyógyászok által küldött, más kórházakban kezelt vagy rendszeres utánkövetéssel nem rendelkező betegek (III. csoport) a különböző trimeszterekben egyforma arányban jelentkeztek.

A II. csoportba tartozó betegek 61,5%-a (N=8) főként a második és harmadik trimeszterben jelent meg, mivel a potenciálisan epilepsziához vezető állapotok, pl. toxaemia vagy a cerebrovascularis szövődmények gyakrabban fordulnak elő ezekben a trimeszterekben.

	G1 (<1992)	G2 (1992- 2001)	G3 (2002- 2011)	G4 (2012- 2020)	I.	II	III.	Összesen
<i>Betegszám</i>	10	28	65	78	101	13	67	181
<i>Átlag kor (év ± SD)</i>	18,3 ± 3,7	26,5 ± 6	28,7 ± 4,7	30,9 ± 5,8	29,6 ± 5,3	24,7 ± 4,2	28,4 ± 6,7	28,7 ± 6

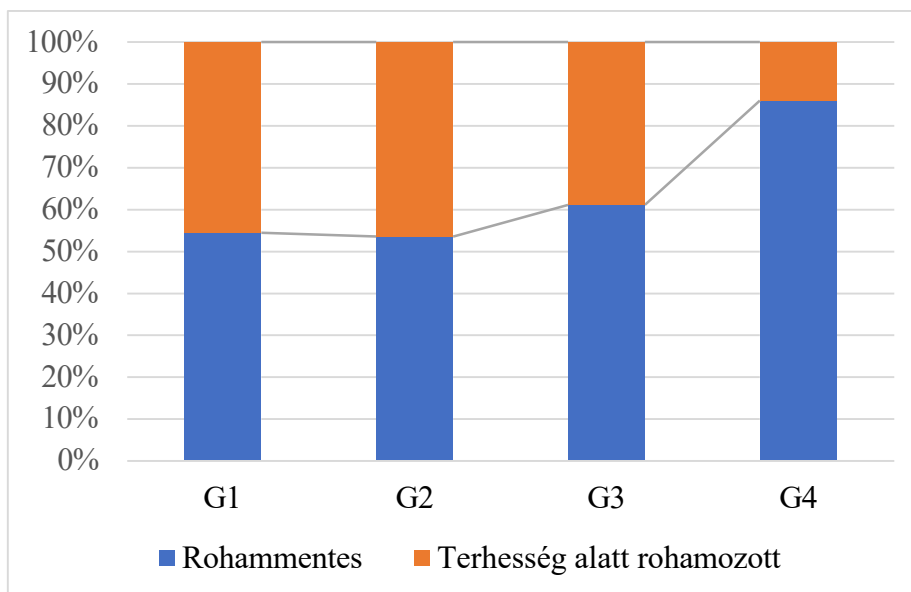
**7. táblázat** A betegek kétféle csoportonkénti megoszlása (időbeli=G1-4; gondozás szerinti=I-III). A különböző alcsoportokra vonatkozóan a terhesség idején vett átlagéletkor.

### 5.2.2 Rohamok

A betegek több mint felének (N=104, 57,4%) generalizált rohamtípusa volt, leggyakrabban *tónusos-clonusos* roham (összesen 56,9%), a maradék nőnek *absence*, *myoclonusos* vagy *atóniás* rohamok voltak. A vizsgált populációban 41,9%-nak voltak fokális rohamai (51 betegnek /28,2%/ fokálisból *bilateralis tónusos-clonusos*, 13,7% generalizáció nélküli). Összességében tehát 85,1%-ban fordult elő *tónusos-clonusos* rohamtípus. A vizsgálati periódusokban a különböző rohamtípusok közt szignifikáns különbséget nem észleltünk. EEG-felvételek az összes terhesség (N=181) 69%-ában (N=125) készültek, és 11,2%-uk (N=14) mutatott interiktális epileptiform eltéréseket. Összehasonlítva az egyes gondozási csoportokban a következő volt: I. csoport 75,22% (N=76), II. csoport 46,2% (N=6), III. csoport 64,2% (N=43).

A betegek kétharmadánál (65,2%) a terhesség rohammentesen zajlott (N=118).

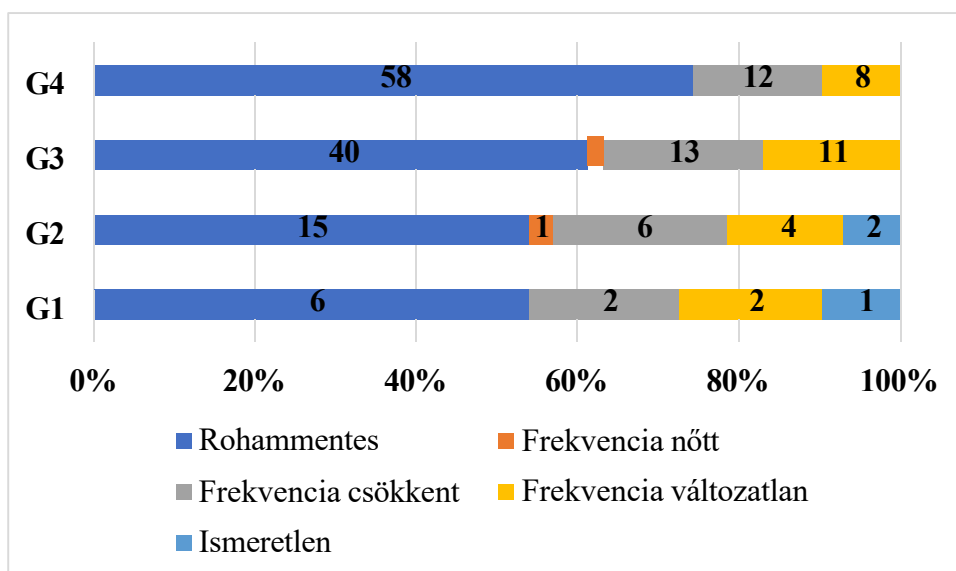
Ha a különböző időintervallumokat vizsgáljuk, ez az arány javuló tendenciát mutatott: G1 54,5%, G2 53,6%, G3 61,15%, G4 86%, azaz az idő múlásával tehát egyre gyakoribbá vált a rohammentes terhesség (7., 8. ábra).



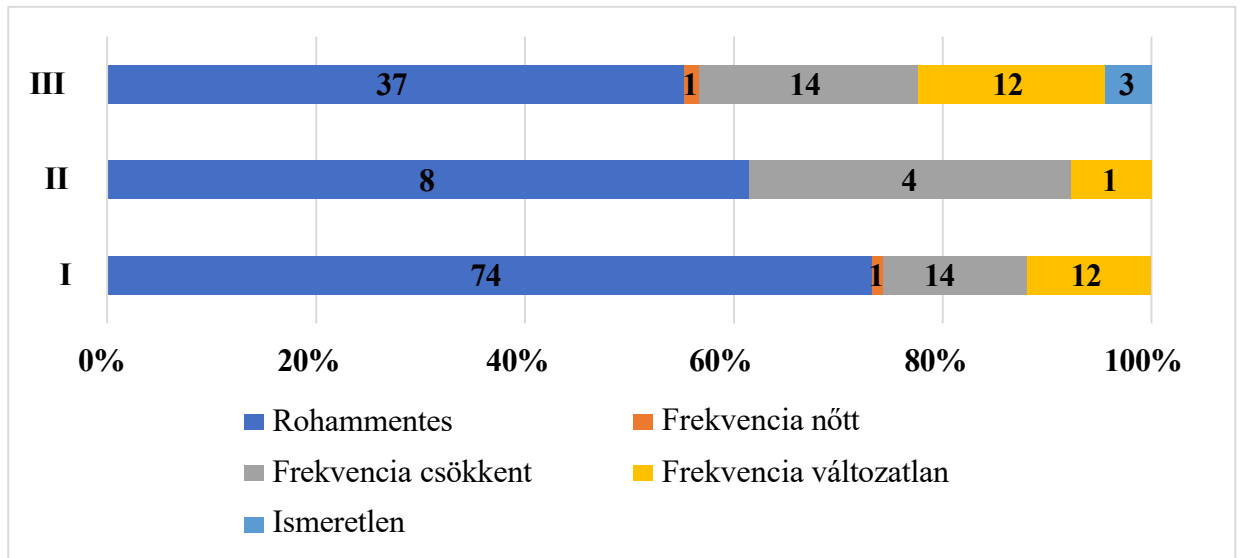
**7. ábra** Rohammentes betegek aránya a különböző vizsgált időintervallumokban.  
*G1: <1992; G2: 1992-2001; G3:2002-2011; G4: 2012-2020 között terhes nők*

Külön vizsgálva a gondozási csoportokat, ha a gondozást a mi tercier központunkban végezték (I.), a rohammentesség aránya a terhesség alatt 73,1% volt, míg a konzultációs csoportban (III.) 55,2% (9. ábra).

Amennyiben előfordult, a rohamgyakoriság növekedését leggyakrabban a második trimeszterben észlelték (az ismert esetek 50%-a), ezt követte a harmadik (37,5%) és az első trimeszter (12,5%) (9. ábra).



**8. ábra** Rohamgyakoriság változásának alakulása a különböző vizsgált időszakokban (%).  
*G1: <1992; G2: 1992-2001; G3:2002-2011; G4: 2012-2020 között terhes nők*



**9. ábra** Rohamgyakoriság változásának alakulása a különböző gondozási csoportokban (%)  
 I: Klinikánkon gondozott; II: első rohama terhesség kapcsán volt; III: konzultációra küldött/nem rendszeresen gondozott

Az anyai *non-compliance*-nek köszönhetően a peripartum időszakban bekövetkező rohamokat az összes terhességek között az alábbi esetekben észleltük: G1 1 eset (9,9%), G2 4 eset (14%), G3 4 eset (6,2%), G4 5 eset (6,4%). A G2 és G3 időszakban négyből három (75%), a G4 időszakban mind az öt terhességet megelőző 12 hónapban a WWE rohammentesek voltak.

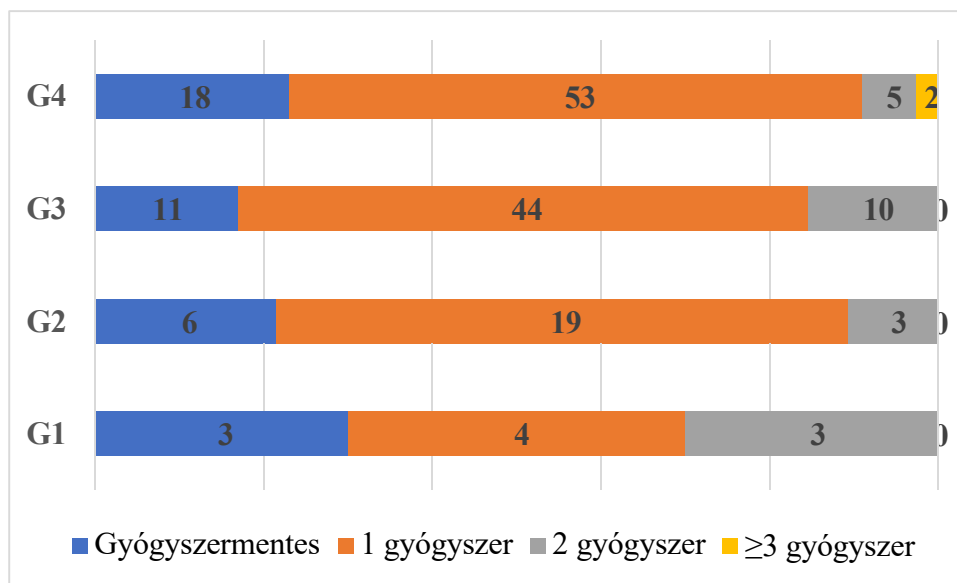
Az I-es gondozási csoportban összességében tíz esetben detektáltunk epilepsziás rohamokat a peripartum időszakban (9,9%). Ebben a csoportban a terhesség alatti rohammentesség 73,3% volt. A rohamfrekvencia az esetek 11,9%-ában változatlan maradt, 13,8%-ban pedig csökkent a terhesség előttihez képest. Ebben a rendszeresen gondozott csoportban mindössze egy beteg volt, akinél a rohamgyakoriság emelkedését tapasztaltuk (0,9%).

A terhességek alatt összesen 37 esetben (20,4%) regisztráltunk *tónusos-clonusos* rohamot. A vizsgált időszakokban az egy rohamot mutató esetek aránya folyamatosan csökkent: G1 50% (N=5), G2 17,8% (N=5), G3 21,5% (N=14), G4 16,6% (N=13). A gondozási csoportok vizsgálata alapján a legalacsonyabb rohamgyakoriságot azokban a terhességekben detektáltunk, ahol a rendszeres ellátást tercier központban biztosították (I. 12,8% (N=13), II. 46,1% (N=6), III. 26,8% (N=18) ( $p=0,005$ ). A terhes WWE-nek nagyobb volt az esélye a rohammentességre a rendszeresen gondozott csoportban (I): OR=2,9 (2,15-3,65)  $p<0,0001$ .

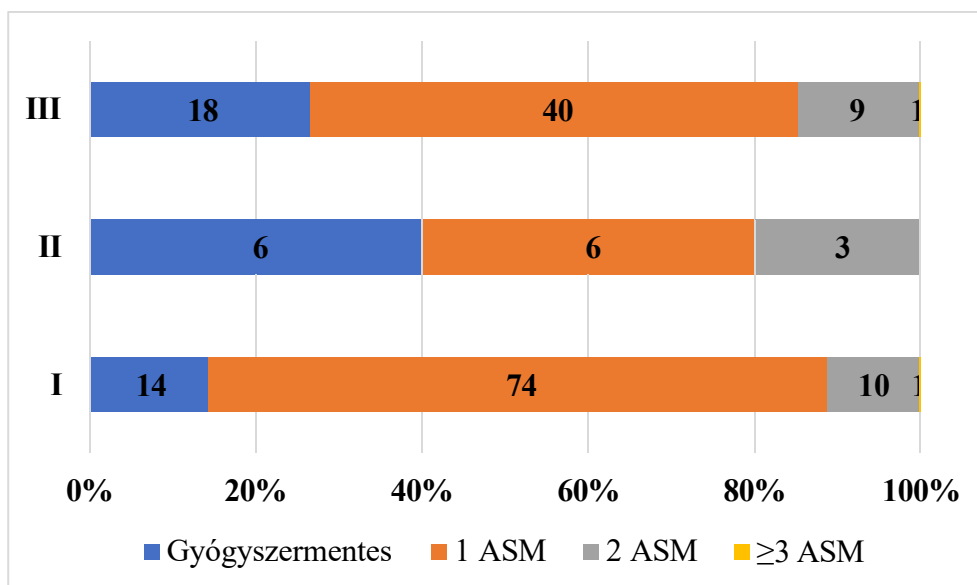
### 5.2.3 Kezelés

Az adatgyűjtés 1992-ben kezdődött, ekkor még a ma már rutinszerűen használt újabb típusú ASM-ek nem kerültek kereskedelmi forgalomba. Így pl. az LTG-t először 1994-ben hozták forgalomba, és csak 2002 után engedélyezték a terhességben való alkalmazást, majd a 2010-es években vált széles körben elterjedté.

Az egyes időintervallumokban különböző arányban szerepeltek a gyógyszert nem szedő betegek: G1 30% (N=3), G2 21,6% (N=6), G3 16,9% (N=11), G4 23% (N=18) (10. ábra).



**10. ábra** Szedett gyógyszerek száma a vizsgált időintervallumokban (betegszám)  
*G1: <1992; G2: 1992-2001; G3: 2002-2011; G4: 2012-2020 között terhes nők*

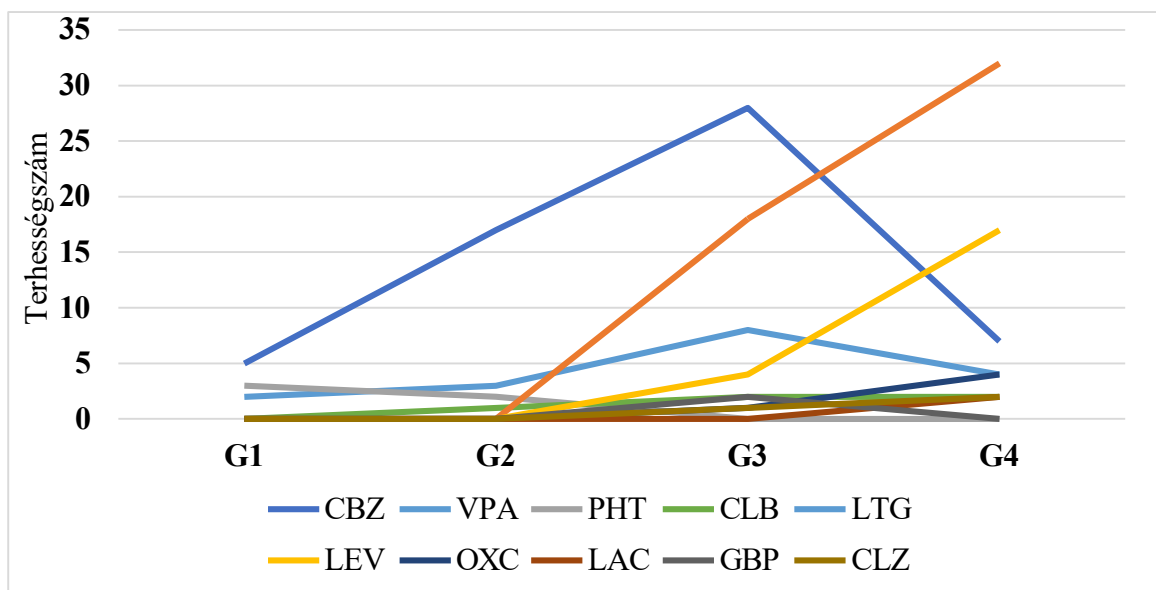


**11. ábra** Szedett gyógyszerek száma a vizsgált gondozási csoportokban (beteg %).

*I: Klinikánkon gondozott; II: első rohama terhesség kapcsán volt; III: konzultációra küldött/nem rendszeresen gondozott*

*ASM = anti-seizure medication (antikonvulsív gyógyszer)*

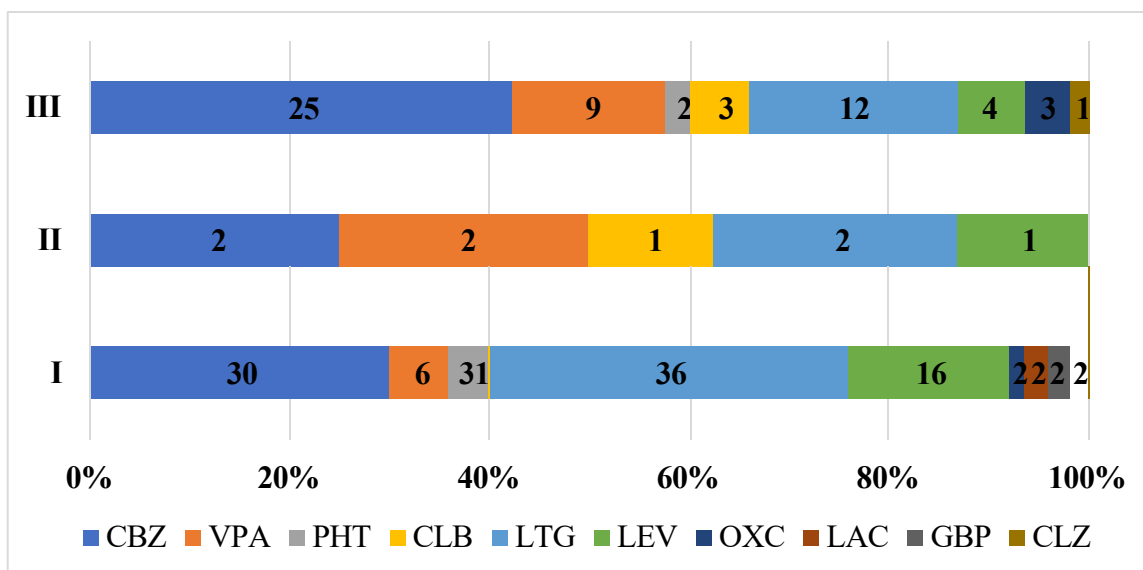
A monoterápia volt a leggyakoribb minden vizsgált időintervallumban (G1-G4) és kezelési csoportban (I-III) (10-11. ábra). Ha szükség volt biterápiára, általában egy régebbi típusú ASM és az újabb LTG kombinációját adták. Voltak olyan esetek, amikor a VPA-t nem lehetett elhagyni, és bár a VPA-ra vonatkozó irányelvek a fertilis korosztályban csak később jelentek meg (2018), a VPA dózisát a lehető legalacsonyabban tartották (többnyire 600 mg alatt) minden időintervallumban.



**12. ábra** Szedett gyógyszerek típusa és gyógyszereszedés gyakorisága a vizsgált időintervallumokban

*CBZ= carbamazepin, VPA= valproát, PHT= phenytoin, CLB=clobasam, LTG=lamotrigin, LEV=levetiracetam, OXC=oxcarbazepin, LAC=lacosamid, GBP= gabapentin, CLZ=clonazepam*  
*G1: <1992; G2: 1992-2001; G3:2002-2011; G4: 2012-2020 között terhes nők*

Amikor a gyógyszerek típusát vizsgáltuk, az idő előrehaladtával eltolódás volt tapasztalható az ASM-ek újabb típusai felé (12. ábra). Az 1992-2001 közötti időszakban csak a régebbi típusú ASM-ek voltak elérhetőek, 2002 után, és különösen 2012 után egyre inkább az újabb típusú ASM-ek használata terjedt el, főként az LTG, majd később a LEV javára. Miután 2012 után elérhetővé váltak, az olyan ASM-ek, mint a lacosamid (LAC), a zonisamid (ZNS) és a topiramát (TPM), alkalmanként ezeket is felírták. Mind a CBZ használatának csökkenése, mind az LTG használatának növekedése statisztikailag szignifikáns volt ( $p < 0,0001$ ). Az alkalmazott gyógyszerek típusát az egyes gondozási csoportokban a 13. ábra demonstrálja.



**13. ábra:** Szedett gyógyszerek típusa a vizsgált gondozási csoportokban

CBZ= carbamazepin, VPA= valproát, PHT= phenytoin, CLB=clobasam, LTG=lamotrigin, LEV=levetiracetam, OXC=oxcarbazepin, LAC=lacosamid, GBP= gabapentin, CLZ=clonazepam

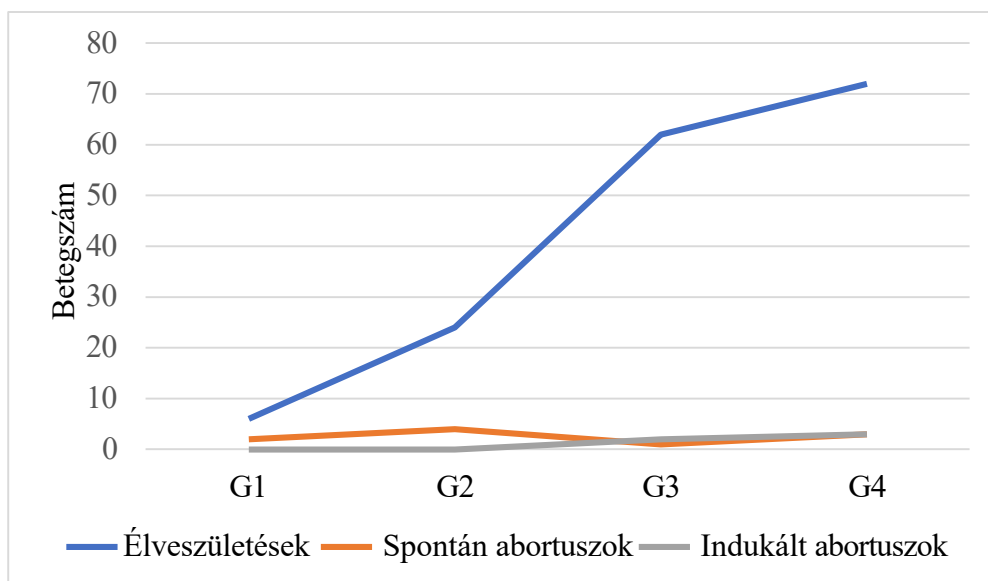
I: Klinikánkon gondozott; II: első rohama terhesség kapcsán volt; III: konzultációra küldött/nem rendszeresen gondozott

A II. csoportban a betegek száma nagyon alacsony volt ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni. A LEV és az LTG gyakrabban szedték a rendszeres gondozásban részt vevő PWWE-k (I.), mint azok, akiket a mi központunkba csak konzultációra küldtek, de nem itt kezelték (III.) (OR=3,18 (2,49-3,87)  $p < 0,0001$ ).

Ami a dóziszváltozást illeti, az I. kezelési csoportban egyértelműen követhető volt. Összességében 39 esetben (38,6%) változtattak az adagoláson. Leggyakrabban ez a bevitt adag növelését jelentette (94%). A dózismódosítással összefüggő tényezők az alacsony szérumszint vagy EEG-n észlelhető interiktális epileptiform jelek voltak. Az alacsony szérumszintet leggyakrabban a LTG alkalmazásánál detektáltuk, a többi a LEV vagy a CBZ alkalmazásához kapcsolódott.

#### 5.2.4 Terhességek kimenetele

A terhességek túlnyomó többsége élveszületéssel végződött (91,7% N=166). Ez az egymást követő évtizedekben növekvő tendenciát mutatott minden kezelési csoportban (14. ábra).



**14. ábra** A terhességek kimenetelének alakulása az idő előrehaladtával  
 G1: <1992; G2: 1992-2001; G3: 2002-2011; G4: 2012-2020 között terhes nők

Idővel, a 2002 utáni évektől a nőgyógyászok részéről a konzultáció iránti igény megnövekedett.

A spontán abortuszok száma nem különbözött jelentősen az egyes időintervallumcsoportok között (5%, N=10), és az indukált abortuszok száma is alacsony volt (2,7%, N=5).

A legtöbb esetben a spontán abortuszok okát nem lehetett tisztázni. A rosszkiemertű terhességek részletezése a 8. táblázatban található. A szülészeti vizsgálat és ha volt, a genetikai vizsgálat is negatívak voltak. Egy esetben a születendő ikreknek nem volt regisztrálható szívhangjuk az első trimeszterben az előírt szülészeti vizsgálatok során.

Az indukált abortusz eseteiben (N=5) két terhesség a rendszeres nyomon követési csoportban (I.), három pedig a konzultációs csoportban történt (III.).

Az első beteg az I. csoportban egy 43 éves nő volt, pszichiátriai kezelésben részesült több gyógyszerrel. A terhesség alatt öngyilkosságot követett el, nem tudott terhességéről, ASM szedése kérdéses. A magzatnál *polyhydramnion* írtak le, de a genetikai és a patológiai vizsgálat semmi egyebet nem igazolt. A második nő 40 éves volt, ő nem szedett ASM-et, és nem volt rohama a terhesség alatt. A III. csoportban két nőt pszichiátriai betegség miatt kezeltek, a harmadik PWWE-nél pedig *sclerosis tuberosa* miatt történt *abortus*.

A fent említett foetopathiakon kívül egy terhességben fordult elő komplex fejlődési rendellenesség (*multicystás vese, pyelectasia, macrosomia, polyhydramnion*). A beteg a terhesség alatt nem szedett ASM-et, eredetileg konzultációra küldték hozzánk, a későbbiekben pedig a gondozásunk alatt maradt.

<b>Beteg</b>	<b>Körülmények</b>	<b>Foetusban talált eltérés</b>	<b>Kimenetel</b>	<b>Gondozási csoport</b>	<b>Időintervallum</b>
<i>P1</i>	Ikerterhesség	Első trimeszterben hiányzó szívhangok	Magzati halál	I	G4
<i>P2</i>	Pszichiátriai betegség, öngyilkosság, <i>non-compliance</i> , 43 éves	<i>Polyhydramnion</i>	Indukált abortusz	I	G4
<i>P3</i>	40 éves, gyógyszermentes	Nem volt	Indukált abortusz	I	G4
<i>P4</i>	Pszichiátriai betegség	Nem volt	Indukált abortusz	III	G4
<i>P5</i>	Pszichiátriai betegség	Nem volt	Indukált abortusz	III	G4
<i>P6</i>	<i>Sclerosis tuberosa</i>	Nem jelentettek	Indukált abortusz	III	G4
<i>P7</i>	Gyógyszermentes	Complex fejlődési rendellenesség	Élve születés	III	G4

### 8. táblázat Rossz kimenetelű terhességek

P1-7: az egyes esetek, G4: 2012-2020 közötti terhes I: klinikánkon gondozott beteg, III – konzultációs, nem gondozott csoport

Összességében tehát valamilyen foetopathiát hat terhességnél (3,3%) írtak le, egy esetben a beteg CBZ-t szedett, egynél LTG-nel történt a kezelés, egy esetben pedig az anya megkérdőjelezhetően szedett ASM-et (lásd fentebb), a többi terhesség ASM nélkül zajlott.

Közvetlen összefüggést ezek alapján nem lehetett találni az epilepsziával, talán pontosabb neonatológiai vizsgálat több rendellenességet talált volna.

A terhességek többsége problémamentesen zajlott le (86,7% N=157). Hat esetben (3,3%) a szülés közben komplikációk léptek fel, amelyek többnyire nőgyógyászati eredetűek

voltak (pl. méhlepényleválás, *meconiumos* magzatvíz vagy korai burokrepedés). Az egyik beteg önkényesen felfüggesztette az ASM szedését a harmadik trimeszterben, epilepsziás *tónusos-clonusos* rohama volt és ennek következtében sürgősségi császármetszést kellett végezni. Öt betegnél *toxaemia* valamint *eclampsia* lépett fel, közülük voltak, akiknél a szülést követően is voltak rohamok, és a gondozásunkban maradtak. Egy betegnél *herpes encephalitis* alakult ki és *arteria cerebri media occlusiója* következett be következményes szimptomás rohamokkal. Ezek a betegek nem voltak a gondozásunkban (II., III. csoport).

## 6. Megbeszélés

### 6.1 A status epilepticus kimenetele és követése

#### *6.1.1 Alapjellemzők*

A *status epilepticus*, az epilepszia egyik fontos és életveszélyes formája. Ez a tanulmány az első a régióinkban, amely összefoglalja az SE eseteit és értékeli a kezelést és a kimenetelt.

Más SE-vizsgálatokhoz hasonlóan a nemek aránya nálunk is közel egyenlő volt (116), és a betegek több mint fele idős volt. Vizsgálatunk amiatt bír különös jelentőséggel, mert a betegek csaknem fele még az aktív, azaz a munkaképes korú népességhez tartozott.

Az eredményeink alapján az SE-t megelőző epilepszia betegség aránya 74,4% volt, ami hasonló egy norvég vizsgálat eredményeihez (73%; (116), de magasabb (43%), mint egy nagy prospektív kohorsz vizsgálatban (22). Ugyanakkor ez az utóbbi publikáció csak a refrakter vagy szuper-refrakter epilepsziát vizsgálta.

Eredményeink alapján az epilepsziával diagnosztizált betegek egyharmada nem kereste fel epileptológusát rendszeresen. Ezt a nem megfelelő *compliance/non-adherens* magatartás példájának tekintettük, tekintettel arra, hogy Magyarországon az epileptológus által végzett éves nyomon követés szükséges az ASM-k támogatással történő felírásához. Úgy gondoljuk tehát, hogy ez a fajta non-adherencia hozzájárulhat az SE kialakulásához. Ez hangsúlyozza a gondozás fontosságát az SE megelőzésében, így a rendszeres gondozás itt is hasonlóan fontos, mint például a *SUDEP* megelőzésében. (48).

Egyértelmű szezonalitást nem figyeltünk meg, de az adatok hónapok szerinti összegzését követően télen decemberben és januárban, nyáron pedig augusztusban figyeltünk

meg egy-egy előfordulási csúcsot. Meg lehet jegyezni, hogy a stabil és instabil légköri nyomás és hőmérséklet az egyik szélsőségtől a másikig terjed Magyarországon a fent említett hónapokban. Motta és munkatársai szintén megnövekedett rohamgyakoriságról számoltak be az instabil időjárási körülmények között (76). Nem volt szoros kapcsolat az SE és az ünnepnapok között.

### 6.1.2 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 okok. 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 (116). Az alkohol és a *stroke* okozta SE esetei ritkábban fordultak elő a mi vizsgálatunkban, mint Leppik publikációjában (67). 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 (116). Ulvinék munkásságával ellentétben a mi vizsgálatunkban az SE fokális formája volt a leggyakoribb, csakúgy, mint Sutter (101) és munkatársai, valamint Novy és munkatársai

(78) publikációiban is. Lehetséges ellentmondások ezen eredmények között az etiológiai eltérésekből is adódhatnak.

### **6.1.3 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 (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.

### **6.1.4 Kimenetel**

A szakirodalommal összhangban az SE okozta halálozás magas volt és életkorfüggő (67). A kórházi mortalitás 25% volt, mely az egyéb SE-halálozást mutató vizsgálatokban igen variábilisnek mutatkozik (9-37% (22, 35, 77, 100)). Azonban a mortalitás a már meglévő epilepszia esetén kisebb volt, mint a NOSE-ban (7.ábra). A vizsgálatunkban a betegek egynegyedének volt NOSE-ja. Idősebbek voltak, mint a korábban diagnosztizált epilepsziás betegek, ráadásul általában súlyos társbetegségeikben szenvedtek. Epilepsziás anamnézisének az SE-vel kezdődött, és a halálozás közöttük magasabb volt. Az SE megfelelő terápiaja 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 volt 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 göcos jellegű neurológiai

elváltozások álltak a háttérben, mint a *stroke* és a daganatok, ami magyarázatot adhat a kedvezőtlen kimenetre (6. táblázat).

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 vezethetne (9).

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 megszüntetése volt (93). Schmidt publikációjában a refrakter epilepsziával kapcsolatban is a vizsgálatunkhoz hasonló következtetésre jutott: az újabb típusú ASM-k nem voltak hatékonyabbak a régieknél (10).

### **Limitációk**

Tisztában vagyunk azzal, hogy a vizsgálatunknak számos limitációja van. Először is, ez egy megfigyelésen alapuló vizsgálat. Másodsorban a kezelési lehetőségek és a definíciók is változtak a vizsgált időszakon belül. Mivel számos különböző etiológiai és kiváltó tényezőt azonosítottunk, alcsoport elemzéssel csak igen kis esetszámot tudtunk volna elérni. Mindezek ellenére vizsgálatunknak több értékes tulajdonsága is van, beleértve a prospektív adatgyűjtést és az összes beteggel kapcsolatban elérhető részletes információkat. További erőssége lehet a tanulmánynak, hogy a valós életbeli adatok felhasználásával jobban megérthetjük a valós klinikai eseteket és a rutinban alkalmazott *status epilepticus* kezelés kimenetelét.

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.

## **6.2 Terhes epilepsziás nők kezelésének vizsgálata, három évtized adatai**

A terhes WWE kezelése több különböző megfontolást igényel az anyai és gyermeki kockázatok minimalizálására 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 (63). 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.

### ***6.2.1 Alapadatok***

A 20. században az epilepsziával élő nők gyakran nem merték vállalni a teherbeesés kockázatát, ami súlyosan befolyásolhatta az életminőségüket. Még ha teherbe is estek, szembesülniük kellett azzal a lehetetlennel tűnő választással, hogy vagy a rohamokat nem kontrollálják megfelelően, vagy pedig a magzati komplikációk kialakulásának esélye növekszik (23). Mindez feszültséget, szorongást, sokszor kisbbség érzést keltett a betegben. 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 (21). Egy kanadai tanulmányban szintén a terhességek számának fokozatos emelkedését mutatta (68).

Az idő múlásával a nők idősebbek voltak a teherbeesés idején. Shihman és munkatársai is hasonló eredményekről számoltak be (95). Ennek hátterében egyrészt állhat, hogy a nők életkora a teherbeeséskor magasabb lett általánosságban a lakosság szintjén (80). 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.

### **6.2.2 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.

### **6.2.3 Kezelés**

A monoterápia volt a leggyakrabban választott kezelés, a hatékonyság és a biztonságosság szempontjából egyaránt. 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 (103, 109).

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 gyógyszerek használatát (119). 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 (82), egy 1999-es vizsgálat eredményei már felvetették, hogy a VPA-nak dóziszfüggő módon lehet negatív hatása a terhességre (58), 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 *congenitalis malformációk* kockázatát, míg a régebbi gyógyszerek inkább (120). 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 (109).

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 (102). 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 betegünkönél 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 (2).

#### 6.2.4 *Kimenetel*

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.) (3, 21, 103).

Az epilepsiával élő nők 91,7%-a vizsgálatunkban élő gyermeket szült, mely szám összevethető egy török *study*ban találtakkal (82).

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 (87), 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 (5). Sajnálatos módon magzati halálozás egy ikerterhességben történt, ami 0,5%-os arányt jelent, egy metaanalízisben a halvaszületés, ill. magzati halálozások aránya 1% volt. (121).

Egy EURAP-regiszteren alapuló munka nem talált különbséget a méhen belüli halálozásban a különböző - régi vagy új - *monoterapiák* között, megnövekedett kockázatot csak *polytherapia* esetén találtak (107). Vizsgálatunkban nem volt összefüggés a spontán vetélések és a különböző gyógyszerek között, és nem láttunk magasabb abortuszarányt a *polytherapia* 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 (46; 75). Ismert, hogy a magzati szövödmények dózisfüggőek (118). 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 (24). 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 terápiában, 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 (26). 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 (88).

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. A jövőben fel kell készülnünk a terhes epilepsziás nők gondozásának egészen új aspektusaira. Gyógyszerrezisztens WWE-k körében egyre gyakrabban alkalmaznak *neuromodulációs* eljárásokat (pl mélyagyi stimulációt -DBS), az ilyen betegek körében egyre gyakoribb lehet a terhesség. Nemrégiben publikáltak adatokat a DBS biztonságosságáról a terhes nőknél (nem csak epilepsziásokban, hanem *dystonia* és Parkinson betegség miatt DBS-el kezelték); (62). Bár

csak 4 terhes WWE szerepelt az elemzésben, az eredmények eddig ígéretesnek tűnnek (15; 32; 52; 62).

### **Limitációk**

Természetesen tanulmányuknak limitáló tényezői is vannak. 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, genetikusokkal történő kooperáció is hangsúlyozható. Adataink bizonyítják, hogy a terhes epilepsziás nőknek is lehet a normál populációhoz hasonló eséllyel eseménytelen terhessége, amennyiben a professzionális ellátás elérhető.

## Új eredményeink

### I. Status Epilepticus

1. Létrehoztunk egy adatbázist, amelyben összegyűjtöttük a *status epilepticusszal* kezelt betegek adatait régióinkban. Elsőként értékeltük régióinkban 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. 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 kapcsolatban, 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 a kezelésükre, a 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. Azt találtuk, hogy a leggyakoribb okok régióinkban a különböző infekciók (központi idegrendszeri és szisztémás), stroke, alkoholizmus és non-compliance voltak, a nemzetközi adatokkal összehasonlításban jelentősebb régiós különbségek mutatkoztak. A halálozást kedvezőtlenül befolyásolta az idősebb kor, tumoros társbetegség, fokális SE, NCSE és NOSE, melyek követték a nemzetközi trendeket. 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 főleg 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 élveszületések aránya is, míg a spontán és indukált abortuszok száma közel konstans maradt. A rendszeres gondozásban nem részesülő nők között gyakoribb volt a *polytherapia*, 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.

## Summary

Epilepsy is chronic disease, in many cases needs life-long treatment, modifies different aspects of life and might have life-threatening consequences. In this work two aspects of epilepsy were examined that have been altered by biological events. Firstly, we focused on the outcome of SE in view of anticonvulsant therapy during SE and in the follow-up period, risk factors of SE such as age, co-morbidity, pre-existing epilepsy, as well as the underlying pathology, in the East-Hungarian region. Secondly, we investigated a special scenario: pregnancy among women with epilepsy (PWWE).

Two databases were created for our purposes. In case of SE, the outcome was studied among patients with the ICD code for SE. For investigating PWWE we analysed 30 years' data acquired from the Debrecen Epilepsy Database regarding their treatment and outcomes in our region.

We concluded that etiologic factors of SE varies among different age groups, and also among patients with and without previously known epilepsy. The most frequent etiological factors were infections (systemic and CNS), stroke, alcoholism and non-compliance. In comparison with international data significant regional differences emerged. Higher mortality was associated with older age, cancer as comorbidity, focal and non-convulsive forms of SE, and new-onset status epilepticus, these were in line with international trends. Whether new or old ASM was used did not affect mortality. In-hospital mortality was followed by a six month' peak after discharge. Older patients tended to die during hospitalisation, younger patients more likely died after discharge, mostly due to their comorbidities. Among survivals those taking levetiracetam, valproate or carbamazepine had the highest chance to achieve seizure freedom.

According to our data most PWWE had a normal, complication free pregnancy similarly to their healthy peers. With a reliable flexible care and safer ASMs, the number of pregnancies grew over time. The rate of live births also increased, while the rate of abortions remained constant. Among PWWE not receiving regular care the use of older drugs and polytherapy were more frequent and epileptic seizures occurred more often, supporting the need for regular care. Overall, regular care is safer for a PWWE, but it is also important that gynaecologists and epileptologists consult about the cases even if the PWWE is treated in

another centre. Based on the interim analysis of our data we could optimise our treatment protocol for these patients.

Our data highlight the importance of regular care and a multidisciplinary approach in the treatment of epilepsy patients, the education and involvement of the patients in the decision-making.

## 8. Irodalomjegyzék

1. Alvarez, V., & Drislane, F. W. (2016). Is Favorable Outcome Possible After Prolonged Refractory Status Epilepticus? *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(1), 32–41. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000223>
2. Bangar, S. (2016). Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Functional Neurology*. <https://doi.org/10.11138/FNeur/2016.31.3.127>
3. Battino, D., Tomson, T., Bonizzoni, E., Craig, J., Lindhout, D., Sabers, A., Perucca, E., & Vajda, F. (2013). Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the <"EURAP"> epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*, 54(9), 1621–1627. <https://doi.org/10.1111/epi.12302>
4. Bauer, J. (2002). Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 73(2), 121–125. <https://doi.org/10.1136/jnnp.73.2.121>
5. Bech, B. H., Kjaersgaard, M. I. S., Pedersen, H. S., Howards, P. P., Sorensen, M. J., Olsen, J., Parner, E. T., Pedersen, L. H., Vestergaard, M., & Christensen, J. (2014). Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ*, 349(aug21 8), g5159–g5159. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5159>
6. Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54(2), 185–191. <https://doi.org/10.1159/000503831>
7. Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., Hesdorffer, D. C., Malmgren, K., Sander, J. W., Tomson, T., & Hauser, W. A. (2010). Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 51(4), 671–675. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x>
8. Beghi, E., Giussani, G., & Sander, J. W. (2015). The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disorders*, 17(3), 243–253. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0751>
9. Belcastro, V., Vidale, S., Gorgone, G., Pisani, L. R., Sironi, L., Arnaboldi, M., & Pisani, F. (2014). Non-convulsive status epilepticus after ischemic stroke: a hospital-based stroke cohort study. *Journal of Neurology*, 261(11), 2136–2142. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7471-z>
10. Belcastro, V., Vidale, S., Pierguidi, L., Sironi, L., Tancredi, L., Striano, P., Taborelli,

- A., & Arnaboldi, M. (2013). Intravenous lacosamide as treatment option in post-stroke non convulsive status epilepticus in the elderly: A proof-of-concept, observational study. *Seizure*, *22*(10), 905–907. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.07.011>
11. Beniczky, S., Hirsch, L. J., Kaplan, P. W., Pressler, R., Bauer, G., Aurlien, H., Brøgger, J. C., & Trinka, E. (2013). Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*, *54*(s6), 28–29. <https://doi.org/10.1111/epi.12270>
  12. Ben-Menachem, E. (2014). Medical management of refractory epilepsy—Practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia*, *55*(s1), 3–8. <https://doi.org/10.1111/epi.12494>
  13. Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P., & Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, *51*(4), 676–685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
  14. Bleck, T. P. (2005). Refractory status epilepticus. *Current Opinion in Critical Care*, *11*(2), 117–120. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000157079.72999.87>
  15. Bóné, B., Kovács, N., Balás, I., Horváth, R. A., Dóczi, T., & Janszky, J. (2021). Pregnancy and deep brain stimulation therapy for epilepsy. *Epileptic Disorders*, *23*(4), 633–638. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1304>
  16. Brophy, G. M., Bell, R., Claassen, J., Alldredge, B., Bleck, T. P., Glauser, T., LaRoche, S. M., Riviello, J. J., Shutter, L., Sperling, M. R., Treiman, D. M., & Vespa, P. M. (2012). Guidelines for the Evaluation and Management of Status Epilepticus. *Neurocritical Care*, *17*(1), 3–23. <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9695-z>
  17. Canouï-Poitrine, F., Bastuji-Garin, S., Alonso, E., Darcel, G., Verstichel, P., Caillet, P., & Paillaud, E. (2011). Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: A case-control study. *Epilepsia*, *52*(10), 1849–1856. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03168.x>
  18. Chauhan, G., & Tadi, P. (2023). *Physiology, Postpartum Changes*.
  19. Chen, J. W., & Wasterlain, C. G. (2006). Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *The Lancet Neurology*, *5*(3), 246–256. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70374-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70374-X)
  20. Cohen, J. M., Alvestad, S., Cesta, C. E., Bjørk, M., Leinonen, M. K., Nørgaard, M.,

- Einarsdóttir, K., Engeland, A., Gissler, M., Karlstad, Ø., Klungsoyr, K., Odsbu, I., Reutfors, J., Selmer, R. M., Tomson, T., Ulrichsen, S. P., Zoega, H., & Furu, K. (2023). Comparative Safety of Antiseizure Medication Monotherapy for Major Malformations. *Annals of Neurology*, *93*(3), 551–562. <https://doi.org/10.1002/ana.26561>
21. Daugaard, C. A., Sun, Y., Dreier, J. W., & Christensen, J. (2019). Use of antiepileptic drugs in women of fertile age. *Danish Medical Journal*, *66*(8).
  22. Delaj, L., Novy, J., Ryvlin, P., Marchi, N. A., & Rossetti, A. O. (2017). Refractory and super-refractory status epilepticus in adults: a 9-year cohort study. *Acta Neurologica Scandinavica*, *135*(1), 92–99. <https://doi.org/10.1111/ane.12605>
  23. Eadie, M. J. (2021). Pregnancy and the Control of Epileptic Seizures: A Review. *Neurology and Therapy*, *10*(2), 455–468. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00252-5>
  24. EMA. (2016). *European Medicines Agency*. <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
  25. Egészségügyi szakmai irányelv – Az epilepsziás rohamok és epilepszia felismeréséről, kezeléséről és az epilepsziás betegek gondozásáról, (2017).
  26. Fadda, G. M., Capobianco, G., Balata, A., Litta, P., Ambrosini, G., D'Antona, D., Cosmi, E., & Dessole, S. (2009). Routine second trimester ultrasound screening for prenatal detection of fetal malformations in Sassari University Hospital, Italy: 23 years of experience in 42,256 pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *144*(2), 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.02.045>
  27. Sánchez Fernández, I., Goodkin, H. P., & Scott, R. C. (2019). Pathophysiology of convulsive status epilepticus. *Seizure*, *68*, 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.08.002>
  28. Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C.-S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*, *88*(3), 296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>
  29. Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
  30. Fisher, R. S., Boas, W. van E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, *46*(4), 470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>

31. Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 522–530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
32. Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., Oommen, K., Osorio, I., Nazzaro, J., Labar, D., Kaplitt, M., Sperling, M., Sandok, E., Neal, J., Handforth, A., Stern, J., DeSalles, A., Chung, S., Shetter, A., ... Graves, N. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, *51*(5), 899–908. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x>
33. Gastaut H. (1983). Classification of status epilepticus. *Adv Neurol.*, *34*, 15–35.
34. Geis, C., Planagumà, J., Carreño, M., Graus, F., & Dalmau, J. (2019). Autoimmune seizures and epilepsy. *Journal of Clinical Investigation*, *129*(3), 926–940. <https://doi.org/10.1172/JCI125178>
35. Giovannini, G., Monti, G., Polisi, M. M., Mirandola, L., Marudi, A., Pinelli, G., Valzania, F., Girardis, M., Nichelli, P. F., & Meletti, S. (2015). A one-year prospective study of refractory status epilepticus in Modena, Italy. *Epilepsy & Behavior*, *49*, 141–145. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.05.022>
36. Gloss, D., Pargeon, K., Pack, A., Varma, J., French, J. A., Tolchin, B., Dlugos, D. J., Mikati, M. A., & Harden, C. (2021). Antiseizure Medication Withdrawal in Seizure-Free Patients: Practice Advisory Update Summary. *Neurology*, *97*(23), 1072–1081. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012944>
37. Goldenberg, M. M. (2010). Overview of drugs used for epilepsy and seizures: etiology, diagnosis, and treatment. *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management*, *35*(7), 392–415.
38. Hao, X.-T., & Kwan, P. (2011). Update and Overview of the International League Against Epilepsy Consensus Definition of Drug-resistant Epilepsy. *European Neurological Review*, *6*(1), 57. <https://doi.org/10.17925/ENR.2011.06.01.57>
39. Harden, C. L., Pennell, P. B., Koppel, B. S., Hovinga, C. A., Gidal, B., Meador, K. J., Hopp, J., Ting, T. Y., Hauser, W. A., Thurman, D., Kaplan, P. W., Robinson, J. N., French, J. A., Wiebe, S., Wilner, A. N., Vazquez, B., Holmes, L., Krumholz, A., Finnell, R., ... Le Guen, C. (2009). Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy--Focus on pregnancy (an evidence-based review): Vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and

Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*, 73(2), 142–149.

<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a6b325>

40. Herzog, A. G., & Schachter, S. C. (2002). Valproate and the Polycystic Ovarian Syndrome: Final Thoughts. *Epilepsia*, 42(3), 311–315. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.33500.x>
41. Herzog, A. G., Seibel, M. M., Schomer, D. L., Vaitukaitis, J. L., & Geschwind, N. (1986). Reproductive Endocrine Disorders in Women With Partial Seizures of Temporal Lobe Origin. *Archives of Neurology*, 43(4), 341–346. <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520040029014>
42. Heuser, K., Olsen, K. B., Ulvin, L. B., Gjerstad, L., & Taubøll, E. (2022). Modern Treatment of Status Epilepticus in Adults. In *Epilepsy*. Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-epilepsy-status-epilepticus>
43. Hiilesmaa VK. (1992). Pregnancy and birth in women with epilepsy. *Neurology*, 4(5), 8–11.
44. Hirsch, L. J., Fong, M. W. K., Leitinger, M., LaRoche, S. M., Beniczky, S., Abend, N. S., Lee, J. W., Wusthoff, C. J., Hahn, C. D., Westover, M. B., Gerard, E. E., Herman, S. T., Haider, H. A., Osman, G., Rodriguez-Ruiz, A., Maciel, C. B., Gilmore, E. J., Fernandez, A., Rosenthal, E. S., ... Gaspard, N. (2021). American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 38(1), 1–29. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000806>
45. Központi Statisztikai Hivatal, Társadalmi Jellemzők és Ellátórendszerek, 2008
46. Holmes, L. B. (2011). Fetal Effects of Anticonvulsant Polytherapies. *Archives of Neurology*, 68(10), 1275. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2011.133>
47. Holmes, L. B., Harvey, E. A., Coull, B. A., Huntington, K. B., Khoshbin, S., Hayes, A. M., & Ryan, L. M. (2001). The Teratogenicity of Anticonvulsant Drugs. *New England Journal of Medicine*, 344(15), 1132–1138. <https://doi.org/10.1056/NEJM200104123441504>
48. Holst, A. G., Winkel, B. G., Risgaard, B., Nielsen, J. B., Rasmussen, P. V., Haunsø, S., Sabers, A., Uldall, P., & Tfelt-Hansen, J. (2013). Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: A nationwide study. *Epilepsia*, 54(9), 1613–1620. <https://doi.org/10.1111/epi.12328>

49. Holtkamp, M. (2005). Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(4), 534–539. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.041947>
50. Horváth, L., Fekete, K., Márton, S., & Fekete, I. (2016). Outcome of antiepileptic drug treatment of 1282 patients with epilepsy, their pharmacovigilance reports and concomitant medication on CNS in an East-Hungarian adult database. *Journal of the Neurological Sciences*, 369, 220–226. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.039>
51. Horváth, L., Fekete, K., Márton, S., & Fekete, I. (2017). Correlation between prescribed daily dose, seizure freedom and defined daily dose in antiepileptic drug treatment. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 39(2), 459–467. <https://doi.org/10.1007/s11096-017-0447-1>
52. House, P. M., Herzer, A., Lorenzi, I., Niedernhöfer, P., Voges, B., Stodieck, S., Westphal, M., Schaper, M., Koeppen, J. A., & Hamel, W. (2021). Deep brain stimulation (DBS) of anterior nucleus thalami (ANT) in female epilepsy patients during pregnancy and delivery: experience from two cases. *Epileptic Disorders*, 23(6), 933–936. <https://doi.org/10.1684/epd.2021.1330>
53. Imfeld, P., Bodmer, M., Schuerch, M., Jick, S. S., & Meier, C. R. (2013). Seizures in patients with Alzheimer’s disease or vascular dementia: a population-based nested case-control analysis. *Epilepsia*, 54(4), 700–707. <https://doi.org/10.1111/epi.12045>
54. Isojärvi, J. I. T., Laatikainen, T. J., Knip, M., Pakarinen, A. J., Juntunen, K. T. S., & Myllyla, V. V. (1996). Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Annals of Neurology*, 39(5), 579–584. <https://doi.org/10.1002/ana.410390506>
55. Janet Cragan, M., Allen A. Mitchell, M., Richard Lowensohn, M., John Weil, M., John A. Messenheimer, M., & Mark Yerby, M. M. (2010). *Lamotrigine Pregnancy Registry Final Report*.
56. Janszky J., Bóné B., Horváth R, Sütő Z, Szapáry L, Juhos V, Komoly S., Kovács N. *Orv Hetil.* 2020; 161(42): 1779–1786. doi: [10.1556/650.2020.31908](https://doi.org/10.1556/650.2020.31908) (Hungarian)
57. Johnson, E. L., Burke, A. E., Wang, A., & Pennell, P. B. (2018). Unintended pregnancy, prenatal care, newborn outcomes, and breastfeeding in women with epilepsy. *Neurology*, 91(11), e1031–e1039. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000006173>
58. Kaneko, S., Battino, D., Andermann, E., Wada, K., Kan, R., Takeda, A., Nakane, Y., Ogawa, Y., Avanzini, G., Fumarola, C., Granata, T., Molteni, F., Pardi, G., Minotti, L., Canger, R., Dansky, L., Oguni, M., Lopes-Cendas, I., Sherwin, A., ... Teranishi, T. (1999). Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*, 33(2–3), 145–158.

[https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(98\)00084-9](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(98)00084-9)

59. Kanner, A. M., & Bicchi, M. M. (2022). Antiseizure Medications for Adults With Epilepsy. *JAMA*, 327(13), 1269. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.3880>
60. Kantanen, A.-M., Reinikainen, M., Parviainen, I., Ruokonen, E., Ala-Peijari, M., Bäcklund, T., Koskenkari, J., Laitio, R., & Kälviäinen, R. (2015). Incidence and mortality of super-refractory status epilepticus in adults. *Epilepsy & Behavior*, 49, 131–134. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.065>
61. Khawaja, A. M., DeWolfe, J. L., Miller, D. W., & Szaflarski, J. P. (2015). New-onset refractory status epilepticus (NORSE) — The potential role for immunotherapy. *Epilepsy & Behavior*, 47, 17–23. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.054>
62. King, C., Parker, T. M., Roussos-Ross, K., Ramirez-Zamora, A., Smulian, J. C., Okun, M. S., & Wong, J. K. (2022). Safety of deep brain stimulation in pregnancy: A comprehensive review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.997552>
63. Kinney, M. O., & Morrow, J. (2016). Epilepsy in pregnancy. *BMJ*, i2880. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2880>
64. Klein, P., Serje, A., & Pezzullo, J. C. (2001). Premature Ovarian Failure in Women with Epilepsy. *Epilepsia*, 42(12), 1584–1589. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.13701r.x>
65. Leitinger, M., Trinka, E., Giovannini, G., Zimmermann, G., Florea, C., Rohracher, A., Kalss, G., Neuray, C., Kreidenhuber, R., Höfler, J., Kuchukhidze, G., Granbichler, C., Dobesberger, J., Novak, H. F., Pilz, G., Meletti, S., & Siebert, U. (2019). Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*, 60(1), 53–62. <https://doi.org/10.1111/epi.14607>
66. Leitinger, M., Trinka, E., Zimmermann, G., Granbichler, C. A., Kobulashvili, T., & Siebert, U. (2020). Epidemiology of status epilepticus in adults: Apples, pears, and oranges — A critical review. *Epilepsy & Behavior*, 103, 106720. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106720>
67. Leppik, I. E. (2018). Status epilepticus in the elderly. *Epilepsia*, 59(S2), 140–143. <https://doi.org/10.1111/epi.14497>
68. Li, Y., & Meador, K. J. (2022). Epilepsy and Pregnancy. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 28(1), 34–54. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001056>
69. Logroscino, G., Hesdorffer, D. C., Cascino, G., Annegers, J. F., & Hauser, W. A. (1997). Short-Term Mortality After a First Episode of Status Epilepticus. *Epilepsia*, 38(12),

1344–1349. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb00073.x>

70. Lowenstein, D. H., Bleck, T., & Macdonald, R. L. (1999). It's Time to Revise the Definition of Status Epilepticus. *Epilepsia*, *40*(1), 120–122. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb02000.x>
71. Mac, T. L., Tran, D.-S., Quet, F., Odermatt, P., Preux, P.-M., & Tan, C. T. (2007). Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *The Lancet Neurology*, *6*(6), 533–543. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70127-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70127-8)
72. Makkawi, S., Alshehri, F. S., Malaikah, A. A., Alghamdi, A. M., Al-Zahrani, R. M., Nahas, R. J., Khan, M. A., Hakami, A. Y., & Babaer, D. A. (2023). Prevalence of Etiological Factors in Adult Patients With Epilepsy in a Tertiary Care Hospital in the Western Region of Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.33301>
73. Matthews, E., Alkhachroum, A., Massad, N., Letchinger, R., Doyle, K., Claassen, J., & Thakur, K. T. (2020). New-onset super-refractory status epilepticus. *Neurology*, *95*(16), e2280–e2285. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010787>
74. McAreavey, M. J., Ballinger, B. R., & Fenton, G. W. (1992). Epileptic seizures in elderly patients with dementia. *Epilepsia*, *33*(4), 657–660. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1992.tb02343.x>
75. Morrow, J. (2006). Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *77*(2), 193–198. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.074203>
76. Motta, E., Gołba, A., Bal, A., Kazibutowska, Z., & Strzała-Orzeł, M. (2011). Seizure frequency and bioelectric brain activity in epileptic patients in stable and unstable atmospheric pressure and temperature in different seasons of the year – a preliminary report. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, *45*(6), 561–566. [https://doi.org/10.1016/S0028-3843\(14\)60123-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3843(14)60123-7)
77. Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W., & Newton, C. R. (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia*, *51*(5), 883–890. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x>
78. Novy, J., Logroscino, G., & Rossetti, A. O. (2010). Refractory status epilepticus: A prospective observational study. *Epilepsia*, *51*(2), 251–256. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02323.x>
79. Nucera, B., Brigo, F., Trinka, E., & Kalss, G. (2022). Treatment and care of women

- with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 15, 175628642211016.  
<https://doi.org/10.1177/17562864221101687>
80. OECD. (2023). *OECD Family Database*.  
<https://Www.Oecd.Org/Els/Family/Database.Htm>.
  81. Ornoy, A. (2009). Valproic acid in pregnancy: How much are we endangering the embryo and fetus? *Reproductive Toxicology*, 28(1), 1–10.  
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.02.014>
  82. Pekoz, M. T., Aslan-Kara, K., Tekin, B., Gurses, C., Yeni, S. N., Bozdemir, H., Keskin-Guler, S., Ataklı, D., Gul, G., Eren, F., Sarı, H., Gul, Z. B., Ceyhan-Dirican, A., Genc, F., Bicer-Gomceli, Y., Ozkara, C., Delil, S., Atalar, A. C., Bebek, N., ... Yücel, S. P. (2023). Birth outcomes in pregnant women with epilepsy: A Nationwide multicenter study from Türkiye. *Epilepsia*, 64(9), 2310–2321. <https://doi.org/10.1111/epi.17692>
  83. Pennell, P. B., & Hovinga, C. A. (2008). Antiepileptic drug therapy in pregnancy I: gestation-induced effects on AED pharmacokinetics. *International Review of Neurobiology*, 83, 227–240. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(08\)00013-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)00013-5)
  84. Pottkämper, J. C. M., Hofmeijer, J., van Waarde, J. A., & van Putten, M. J. A. M. (2020). The postictal state — What do we know? *Epilepsia*, 61(6), 1045–1061.  
<https://doi.org/10.1111/epi.16519>
  85. Razaz, N., Tomson, T., Wikström, A.-K., & Cnattingius, S. (2017). Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA Neurology*, 74(8), 983. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.1310>
  86. Reimers, A. (2016). Contraception for women with epilepsy: counseling, choices, and concerns. *Open Access Journal of Contraception*, 7, 69–76.  
<https://doi.org/10.2147/OAJC.S85541>
  87. Richards, N., Reith, D., Stitely, M., & Smith, A. (2018). Antiepileptic drug exposure in pregnancy and pregnancy outcome from national drug usage data. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1728-y>
  88. Richmond, J. R., Krishnamoorthy, P., Andermann, E., & Benjamin, A. (2004). Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190(2), 371–379. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.09.020>
  89. Samanta, D., Garrity, L., & Arya, R. (2020). Refractory and Super-refractory Status Epilepticus. *Indian Pediatrics*, 57(3), 239–253. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1759-0>
  90. Sander, J. W. A. S., Hart, Y. M., Shorvon, S. D., & Johnson, A. L. (1990). National

- General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *The Lancet*, 336(8726), 1267–1271. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92959-L](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92959-L)
91. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y., & Zuberi, S. M. (2017a). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the <scp>ILAE</scp> Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
  92. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y., & Zuberi, S. M. (2017b). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
  93. Schmidt, D. (2011). Efficacy of New Antiepileptic Drugs. *Epilepsy Currents*, 11(1), 9–11. <https://doi.org/10.5698/1535-7511-11.1.9>
  94. Schold, C., Yarnell, P. R., & Earnest, M. P. (1977). Origin of seizures in elderly patients. *JAMA*, 238(11), 1177–1178.
  95. Shihman, B., Goldstein, L., Amiel, N., & Benninger, F. (2019). Antiepileptic drug treatment during pregnancy and delivery in women with epilepsy—A retrospective single center study. *Epilepsy Research*, 149, 66–69. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.11.010>
  96. Shorvon, S. D. (2011). The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 52(6), 1052–1057. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03041.x>
  97. Shorvon, S., & Ferlisi, M. (2011). The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*, 134(10), 2802–2818. <https://doi.org/10.1093/brain/awr215>
  98. Spatola, M., Novy, J., Du Pasquier, R., Dalmau, J., & Rossetti, A. O. (2015). Status epilepticus of inflammatory etiology. *Neurology*, 85(5), 464–470. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001717>
  99. Strzelczyk, A., Ansorge, S., Hapfelmeier, J., Bonthapally, V., Erder, M. H., & Rosenow, F. (2017). Costs, length of stay, and mortality of super-refractory status epilepticus: A population-based study from Germany. *Epilepsia*, 58(9), 1533–1541. <https://doi.org/10.1111/epi.13837>
  100. Suga, H., Yanagida, A., Kanazawa, N., Ohara, H., Kitagawa, T., Hayashi, M.,

- Onozawa, Y., Nagata, N., Kaneko, J., Kitamura, E., Nishiyama, K., & Iizuka, T. (2021). Status epilepticus suspected autoimmune: Neuronal surface antibodies and main clinical features. *Epilepsia*, *62*(11), 2719–2731. <https://doi.org/10.1111/epi.17055>
101. Sutter, R., Kaplan, P. W., Marsch, S., Hammel, E. M., Rüegg, S., & Ziai, W. C. (2015). Early predictors of refractory status epilepticus: an international two-center study. *European Journal of Neurology*, *22*(1), 79–85. <https://doi.org/10.1111/ene.12531>
102. Thangaratinam, S., Marlin, N., Newton, S., Weckesser, A., Bagary, M., Greenhill, L., Rikunenko, R., D'Amico, M., Rogozińska, E., Kelso, A., Hard, K., Coleman, J., Moss, N., Roberts, T., Middleton, L., Dodds, J., Pullen, A., Eldridge, S., Pirie, A., ... Khan, K. S. (2018). AntiEpileptic drug Monitoring in PREgnancy (EMPiRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. *Health Technology Assessment*, *22*(23), 1–152. <https://doi.org/10.3310/hta22230>
103. The EURAP Study Group. (2006). Seizure control and treatment in pregnancy: Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology*, *66*(3), 354–360. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000195888.51845.80>
104. Thomas, S. (2015). Controversies in contraception for women with epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology*, *18*(3), 278. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.162261>
105. Thomas, S. V., Syam, U., & Devi, J. S. (2012). Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*, *53*(5), e85–e88. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03439.x>
106. Thurman, D. J., Begley, C. E., Carpio, A., Helmers, S., Hesdorffer, D. C., Mu, J., Touré, K., Parko, K. L., & Newton, C. R. (2018). The primary prevention of epilepsy: A report of the Prevention Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, *59*(5), 905–914. <https://doi.org/10.1111/epi.14068>
107. Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E., Craig, J., Lindhout, D., Perucca, E., Sabers, A., Thomas, S. V., Vajda, F., Faravelli, F., Pantaleoni, C., Robert-Gnansia, E., Cabral-Lim, L., Čebular, B., De Marinis, A., Kälviäinen, R., Khomeriki, K., Kiteva-Trencevska, G., Kochen, S., ... Zarifi-Oskoie, M. (2018). Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurology*, *17*(6), 530–538. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30107-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30107-8)
108. Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E., Craig, J., Lindhout, D., Sabers, A., Perucca, E., & Vajda, F. (2011). Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *The Lancet Neurology*,

- 10(7), 609–617. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70107-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70107-7)
109. Tomson, T., Battino, D., Bromley, R., Kochen, S., Meador, K., Pennell, P., & Thomas, S. V. (2019). Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia*, *60*(12), 2343–2345. <https://doi.org/10.1111/epi.16395>
110. Tomson, T., & Hiilesmaa, V. (2007). Epilepsy in pregnancy. *BMJ*, *335*(7623), 769–773. <https://doi.org/10.1136/bmj.39266.473113.BE>
111. Tomson, T., Landmark, C. J., & Battino, D. (2013). Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*, *54*(3), 405–414. <https://doi.org/10.1111/epi.12109>
112. Towne, A. R., Pellock, J. M., Ko, D., & DeLorenzo, R. J. (1994). Determinants of Mortality in Status Epilepticus. *Epilepsia*, *35*(1), 27–34. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1994.tb02908.x>
113. Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer, D., Rossetti, A. O., Scheffer, I. E., Shinnar, S., Shorvon, S., & Lowenstein, D. H. (2015). A definition and classification of status epilepticus – Report of the <scp>ILAE</scp> Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*, *56*(10), 1515–1523. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
114. Trinka, E., Höfler, J., & Zerbs, A. (2012). Causes of status epilepticus. *Epilepsia*, *53*(s4), 127–138. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03622.x>
115. Trinka, E., Rainer, L. J., Granbichler, C. A., Zimmermann, G., & Leitinger, M. (2023). Mortality, and life expectancy in Epilepsy and Status epilepticus—current trends and future aspects. *Frontiers in Epidemiology*, *3*. <https://doi.org/10.3389/fepid.2023.1081757>
116. Ulvin, L. B., Heuser, K., Olsen, K. B., & Taubøll, E. (2018). Factors associated with refractoriness and outcome in an adult status epilepticus cohort. *Seizure*, *61*, 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.07.020>
117. Vajda, F. J. E., O'Brien, T. J., Lander, C. M., Graham, J., & Eadie, M. J. (2014). The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. *Acta Neurologica Scandinavica*, *130*(4), 234–238. <https://doi.org/10.1111/ane.12280>
118. Vajda, F. J., O'Brien, T. J., Hitchcock, A., Graham, J., Cook, M., Lander, C., & Eadie, M. J. (2004). Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *Journal of Clinical Neuroscience*, *11*(8), 854–858. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2004.05.003>
119. Veroniki, A. A., Cogo, E., Rios, P., Straus, S. E., Finkelstein, Y., Kealey, R., Reynen,

- E., Soobiah, C., Thavorn, K., Hutton, B., Hemmelgarn, B. R., Yazdi, F., D'Souza, J., MacDonald, H., & Tricco, A. C. (2017). Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Medicine*, *15*(1), 95. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0845-1>
120. Verrotti, A., Mencaroni, E., Castagnino, M., & Zaccara, G. (2015). Foetal safety of old and new antiepileptic drugs. *Expert Opinion on Drug Safety*, *14*(10), 1563–1571. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1084288>
121. Viale, L., Allotey, J., Cheong-See, F., Arroyo-Manzano, D., Mccorry, D., Bagary, M., Mignini, L., Khan, K. S., Zamora, J., & Thangaratinam, S. (2015). Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, *386*(10006), 1845–1852. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00045-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00045-8)
122. Wallace, H., Shorvon, S., & Tallis, R. (1998). Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2 052 922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. *The Lancet*, *352*(9145), 1970–1973. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)04512-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)04512-7)
123. Weckesser, A., & Denny, E. (2013). Women living with epilepsy, experiences of pregnancy and reproductive health: A review of the literature. *Seizure*, *22*(2), 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.11.001>
124. World Health Organisation. (2014). *International Classification of Diseases*. <Http://Www.Who.Int/Classifications/Icd/En/>.
125. Yerby, M. S., Friel, P. N., McCormick, K., Koerner, M., Van Allen, M., Leavitt, A. M., Sells, C. J., & Yerby, J. A. (1990). Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: Alterations in plasma protein binding. *Epilepsy Research*, *5*(3), 223–228. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(90\)90042-T](https://doi.org/10.1016/0920-1211(90)90042-T)
126. Zaccara, G., Lattanzi, S., & Russo, E. (2021). Pharmacokinetic drug interactions between antiseizure medications and drugs for comorbid diseases in children with epilepsy. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *17*(5), 595–610. <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1903429>



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 impact faktora: 6,289**

**A közlő folyóiratok összesített impact 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.



## **9. Tárgyszavak:**

Magyarul: epilepszia, status epilepticus, epilepsziával élő nők, terhesség, antiepileptikum,

Angolul: epilepsy, status epilepticus, women with epilepsy, WWE, pregnancy, anti-seizure medication

## 10. 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.

Köszönettel tartozom Dr. Vastagh Ildikónak, amiért lehetővé tette klinikai munkám mellett a tudományos munka végzését.

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.

## 11. Fűggelék