

Lakozamid Tedavisine Yanıtlı Frontotemporal Demansa Bağlı Epilepsia Parsiyalis Continua Olgusu



Dr. Yasemin DİNÇ

A Case of Frontotemporal Dementia with Epilepsia Partialis Continua Responding to Lacosamide Treatment

Yasemin DİNÇ,¹ Gönül ÇELİK AKDAĞ²

¹Bilecik Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Bilecik

²Dumlupınar Üniversitesi Kütahya Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kütahya

Özet

Frontotemporal lob dejenerasyonu sendromlarında nöbetler hem klinik fenotip hem de nöropatolojiye göre heterojen bir grup bozukluğu kapsamaktadır. Her ne kadar frontotemporal lob dejenerasyonu sendromlarında elektroensefalografi anormal olsa da, epileptik nöbetler nadiren rapor edilmiştir. Demans patogenezinin daha iyi anlaşılması, epileptogenezin mekanizmalarına ışık tutabilir ve nöbet tedavisine daha rasyonel yaklaşımları kolaylaştırabilir. Demans sendromlarında nöbetlerin tedavisi halen ampiriktir. Epilepsia parsiyalis continua "devamlı olan" bir nöbet tipi olarak 2001 ILAE sınıflamasında yer almaktadır. 2017 ILAE sınıflamasına göre hastamızın nöbeti fokal başlangıçlı, bilincin korunduğu, fokal motor klonik nöbet olarak tanımlanmıştır. Yeni başlayan Epilepsia parsiyalis continua progresif hastalığın genelde kötü habercisidir. Ayrıca altta yatan sebebe bakılmaksızın kombine yüksek doz antiepileptiklere yanıt vermemesi Epilepsia parsiyalis continuanın kötü prognostik özelliğidir.

Anahtar sözcükler: Epilepsia parsiyalis continua; frontotemporal lobar dejenerasyon; lakozamid.

Summary

Seizures may occur in frontotemporal lobar degeneration syndromes as an element of a heterogeneous group of disorders, according to both clinical phenotype and neuropathology. Although electroencephalography results are abnormal in frontotemporal lobar degeneration syndromes, epileptic seizures are rarely reported. A better understanding of the pathogenesis of dementia may shed light on the mechanisms of epileptogenesis and may facilitate more rational approaches to seizure treatment. The treatment of seizures in dementia syndromes is still empiric. Epilepsia partialis continua (EPC) is included in the 2001 International League Against Epilepsy (ILAE) classification as a continuous type of seizure. According to the 2017 ILAE classification, the present patient's seizure was defined as a focal onset, preserved consciousness, focal motor, clonic seizure. The onset of epilepsia partialis continua is usually a bad predictor of progressive disease. Furthermore, there is often a failure to respond to combined high dose antiepileptics, regardless of the underlying cause.

Key words: epilepsia partialis continua; frontotemporal lobar degeneration; lacosamide.

Giriş

Frontotemporal lobar dejenerasyon (FTLD) davranış değişiklikleri ya da progresif dil bozukluğunun ana klinik tablo olduğu; frontal lob, anterior temporal lob ya da her iki bölgenin fokal atrofisine neden olan bir klinik sendromdur.^[1]

FTLD'lerde nöbetler hem klinik fenotip, hem de nöropatolojiye göre heterojen bir grup bozukluğu kapsamaktadır.^[2-5] FTLD'lerde her ne kadar elektroensefalografi (EEG) anormal olsa da, epileptik nöbetler nadiren rapor edilmiştir.^[6] Epilepsia parsiyalis continua (EPC) bilincin korunduğu, vücudun tek tarafına lokalize parsiyel motor nöbetlerdir. Kasılmalar

Geliş (Submitted): 23.09.2017

Kabul (Accepted): 06.07.2018

İletişim (Correspondence): Dr. Yasemin DİNÇ

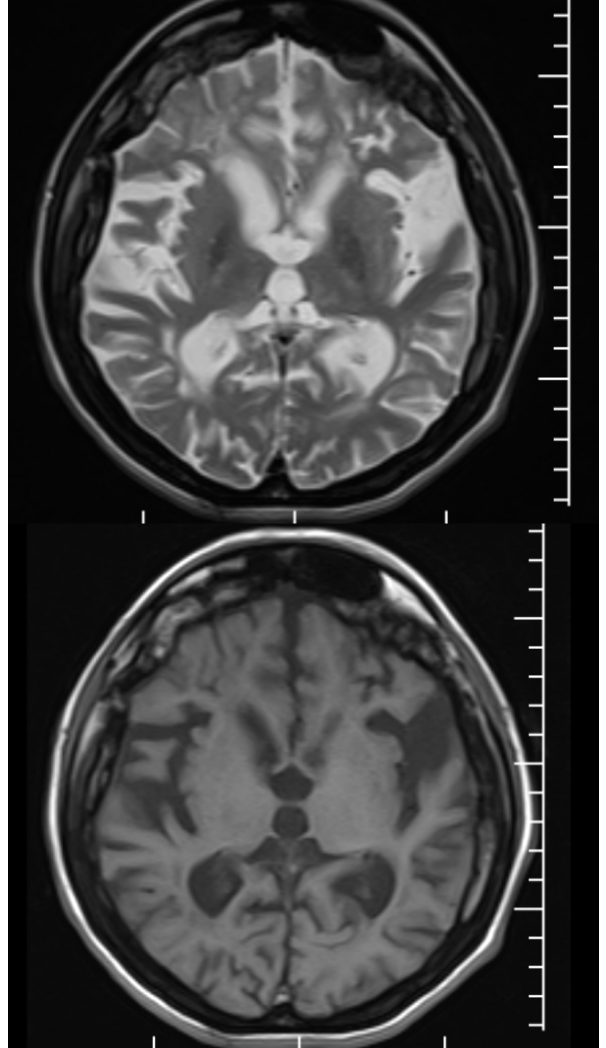
e-posta (e-mail): yaseminden87@hotmail.com



klonik şekilde, regüler veya irregüler olabilir ve saatlerce, günlerce hatta haftalarca devam edebilir. EPC yetişkinlerde beyin dokusunun vasküler hastalıkları, tümörleri, enfeksiyonları ile metabolik bozukluklar gibi çeşitli etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişir.^[7] Biz FTLD'li bir hastada tedaviye dirençli EPC olgusunu literatür eşliğinde sunmayı planladık.

Olgu Sunumu

Elli yaşında kadın hasta sol kol ve bacakta klonik atımlar olması nedeniyle acil servise başvurdu. Klonik atımların üç saat önce başladığı daha önce benzer yakınmasının olmadığı öğrenildi. Özgeçmişinde; üç yıl önce dikkatini sürdürmememe, apatik görünme, toplumsal ilişkilerde içe kapanıklık ve konuşma bozukluğu nedeniyle nöroloji bölümüne başvurduğu öğrenildi. Öyküsünde; konuşmada bozukluğun giderek artması, isimlendirmenin bozulması sonrasında kekeleyerek konuşması nedeniyle memur olarak çalıştığı bankadan malulen emekli olduğu öğrenildi. Hastanın iştah artışı, çok fazla şekerleme ve tatlı yeme isteği gibi yeme davranışlarında da değişiklik nedeniyle kilo aldığı öğrenilmişti. Yapılan incelemelerinde; nöropsikolojik test bataryasında dikkat, lisan ve yürütücü işlev kaybının yanı sıra çelinebilirlik, uygunsuz otomatik yanıtı baskılayamama, enterferansa yatkınlık gibi dikkat matrisi bozuklukları mevcutken epizodik bellek bozukluğunun ve görsel mekânsal yeti kaybının olmadığı, antegrad belleğin korunduğu, bellek bozukluğunun hipokampal bellek bozukluğundan daha çok frontal subkortikal tip bellek bozukluğu olduğu izlenmişti. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MR) T1 ve T2 sekansında solda daha belirgin frontotemporal atrofi mevcuttu, beyin pozitron emisyon tomografisi (PET) normal olarak değerlendirilen hasta FTLD tanısı ile takibe alınmıştı (Şekil 1). Acil servise başvurusundan önce oryantasyonun ve kooperasyonun kısıtlı olduğu, tutuk konuştuğu, mobilize olabildiği ancak özbakımında ailesinin yardımcı olduğu öğrenildi. Muayenesinde; ateşi yoktu, kısmen koopere ve oryante idi. Ense sertliği, meningeal irritasyon bulgusu saptanmadı. Konuşma dizartrik ve tutuktu. Sol üst ve alt ekstremitede sürekli klonik atım mevcuttu. Kan incelemeleri (hemogram, biyokimya, C-reaktif protein) normal olarak sonuçlandı. Beyin tomografisinde frontotemporal atrofi dışında herhangi bir özellik saptanmadı. Lomber ponksiyon yapıldı, beyin omurilik sıvısı (BOS) biyokimyası normal olarak değerlendirildi. Hücre ve mikroorganizma saptanmadı. BOS kültüründe üreme olmadı. Diazepam 10 mg intravenöz (IV) uygulandı. Fenitoin 20 mg/kg IV yükleme yapıldı. EEG'sinde sağ frontosantral bölgede 3–4 Hz senkron diken dalgalar varlığı ile sol



Şekil 1. Beyin manyetik rezonans görüntülemesinde T1 ve T2 sekansında solda daha belirgin frontotemporal atrofi.

hemisfer bölgelerinde 5–6 Hz teta frekansında zemin ritmi izlendi. Levatiresetam 2000 mg IV yükleme yapılarak 2x1000 mg idame dozuna geçildi. Fokal atımlarının devam etmesi üzerine 0.1–0.3 mg/kg midazolam yüklemesi yapılarak, infüzyona geçildi. 24 saat süreli infüzyon sonrası fokal atımları kaybolan hastanın midozalam tedavisi kesilince nöbeti tekrar başladı. Levatiresetam 3000 mg/gün dozuna çıkıldı. Nöbetleri zaman zaman duran hastanın tedavisine karbamazepin 400 mg/gün başlanarak, klinik takibine göre 1200 mg/gün dozuna çıkıldı. Hasta levetirasetam 3000 mg/gün, karbamazepin 1200 mg/gün tedavisi altında nöbeti tekrarlamadı. Nörodejeneratif sürece bağlı epilepsi düşünülerek taburcu edildi. Ancak 10 gün sonra tekrar sol kolda klonik atımlar gelişmesi nedeniyle acil servise başvuran hastanın incelemeleri (hemogram, biyokimya, beyin MR, BOS incele-

meleri) tekrarlandı, özellik saptanmadı. Diazepam yüklemesi ile nöbeti kısmen kontrol altına alındı. Hastaya topiramate 100 mg/gün başlanarak, kademeli doz artışı yapıldı. Fokal atımları devam etmesi üzerine lakozamid 200 mg yüklenerek kademeli olarak 300 mg/gün dozuna çıkıldı. Fokal atımları kaybolan hastanın topiramate tedavisi kesildi. Lakozamid 300 mg/gün, levetirasetam 3000 mg/gün, karbamazepin 1200 mg/gün tedavisi altında nöbeti tekrarlamadı. Hasta bir yıldır nöbetsiz olarak izleniyor.

Tartışma

Demans sendromlarında nöbetlerin klinik gözlemi uzun süredir yapılmasına rağmen, bununla ilgili çok az sistematik çalışma yapılmıştır. Demansta nöbet patogenezi belirsiz olup muhtemelen işlevsel protein metabolizması, nöronal yapısal değişiklikler ve eş zamanlı serebrovasküler hastalık sonucunda neokortikal ve hipokampal aşırı uyarılma ve senkronize aktivite ile ilişkili olabilir. Demans patogenezinin daha iyi anlaşılması, epileptogenezin mekanizmalarına ışık tutabilir ve nöbet tedavisine daha rasyonel yaklaşımları getirebilir. Demans sendromlarında nöbetlerin tedavisi halen ampiriktir.^[8] Epileptik nöbetler FTLD'lerin tanınan kriterlerinde ya da dışlama kriterlerinde yer almamaktadır. Özellikle bu popülasyonda epilepsi insidansını inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. FTLD alt grupları; semantik demans, primer akıcı olmayan afazi epilepsi ile spesifik bir bağlantı göstermemektedir.^[9] Epilepsi klasik profilin bir parçası değildir.^[10]

Epilepsia parsialis continua ilk kez Aleksei Yakovlevich Kozhevnikov (1836–1902) tarafından "kortikal epilepsinin özel bir formu" olarak 1894'te tarif edilmiştir. Thomas ve ark. EPC'yi vücudun sınırlı bir kısmını etkileyen en az bir saat süren ve 10 saniyeden uzun olmayan aralıklarla tekrarlayan düzenli veya düzensiz kas seyirmeleri olarak tarif etmiştir.^[11] Obeso ve ark., EPC'yi serebral kortikal orijinli, spontan düzenli veya düzensiz, bazen aksiyon veya duyuşsal uyarın ile tetiklenebilen, vücudun bir bölgesine sınırlı saatler, günler veya haftalarca sürebilen klonik seyirmeler olarak tarif etmiştir.^[12] Cockerell ve ark., kısaca "devamlı, kortikal orijinli kas seyirmeleri" olarak tanımlamıştır.^[13] EPC "devamlı olan" bir nöbet tipi olarak 2001 ILAE sınıflamasında yer almaktadır.^[14] 2017 ILAE sınıflamasına göre hastamızın nöbeti fokal başlangıçlı, bilincin korunduğu, fokal motor klonik nöbetir.^[15] İskemik inme, intraserebral ven trombozu gibi vasküler hastalıklar (%24–28), neoplazmlar (%5–16), mitokondriyel hastalıklar, diabetik nonketotik hiperosmolar koma gibi metabolik hastalıklar (%6–14) EPC'nin sebepleri

arasındadır. EPC'li hastaların %18–28'inde sebep saptanamayabilir.^[16–19] Nörodejeneratif hastalıklarda EPC nadiren rapor edilmiştir. FTLD'de bilindiği kadarıyla rapor edilmiştir. Bazı yazarlar EPC'yi nörodejeneratif hastalıklardan Creutzfeldt jakob sendromunda gözlemlemişlerdir.^[20] EPC'nin net kortikal kökeni, insanlarda klinik, elektrofizyolojik ve nörocerrahi kanıtlarla desteklenmektedir. Neokorteks muhtemelen yanıtların tam olarak lokalize tutulması için tasarlanmış güçlü yanal inhibisyona sahiptir. EPC'nin kasların küçük bir grubuna ve küçük bir korteks alanına tam olarak yerleştiği halde uzun bir süre devam edebilmesinin nedeni bu olabilir. Sinaptik mekanizmalar sadece status epileptikusta çalışılmıştır; EPC'de çalışılmamıştır. Farmakolojik ve cerrahi tedavide ilerlemeye rağmen epilepside nöbet oluşum mekanizmaları hakkında bilinenler azdır.^[21,22] Refrakter status epileptikusun gamma-aminobutirik asit (GABA)erjik inhibisyonun başarısızlığıyla başlayıp eksitator, özellikle N-metil-D-aspartat (NMDA) sinapslarının yaygın potensiyasyonu ile devam ettiği bildirilmektedir. Bu nedenle, refrakter status epileptikus, NMDA antagonistleri dışındaki tüm ajanlara dirençli olduğu bilinmektedir. Yazarlar EPC'de de benzer bir mekanizma üzerine spekülasyon yapmaktadırlar, burada odağın; glutamat reseptörlerinin uzun vadeli potensiyasyonu ve GABA'erjik inhibisyon çevrede korunduğu, GABA reseptörlerinin desensitizasyonu ile karakterize edildiğini bildirmektedirler.^[23] Glutamat beyindeki en önemli eksitator nörotransmitterlerdendir. İyonotropik glutamat reseptörleri eksitator transmisyonu yönetir. Yüksek düzeydeki glutaminerjik eksitasyon yenidoğan beynin hızlı gelişmesini sağlar. Ancak kognitif yıkımla giden yaşa özgü nöbetlere yatkınlık sağlar. Eksitotoksositeye neden olarak NMDA reseptörünün fazla aktivite göstermesi epilepsi, demans gibi hastalıklara yol açabilir.^[24] Hücreler arası GAP junctionlarda elektrik sinyalleri dahil küçük moleküllerin geçişi sağlanır ve böylelikle nöronal senkronizasyon için zemin hazırlanır. Invitro olarak bu bölgelerin bloke edilmesi ve güçlendirilmesi epileptiform senkronizasyonu azaltır veya güçlendirebilir. Bu görüşü destekleyenlere göre ^^connexin 43 Mrna^^ insan epileptik dokusunda yüksek bulunmuştur. Connexinler gap junctionların yapısal proteinleridir. Gap junction fonksiyonlarının neokortikal ara nöron aktiviteleri ile senkron olabildiği de gösterilmiştir.^[25] Hastamızda nörodejenerasyona bağlı glutamat eksitotoksitesisi ile nöbetin başladığını, yine nörodejenerasyona bağlı gap junctionlarda ki azalma, senkronize olamama ve inhibitör mekanizmaların yetersizliği nedeniyle dirençli hale geldiği düşünülmüştür. Yeni başlayan EPC progresif nörolojik

hastalığın genelde kötü habercisidir.^[16] Ayrıca EPC'nin; etiyolojik nedene bakılmaksızın kombine yüksek doz antiepileptiklerle kontrol altına alınması kötü prognoz belirticidir.^[16,17] Hastamızda levatiresetam, fenitoin, karbamazepin ve topiramet tedavisine tam yanıt alınmadığı, lakozomid eklemesi ile EPC durduğu ve tekrarlamadığı görülmüştür.

Lakozamid hipersensitif nöronal membran stabilizasyonu ile sonuçlanan yavaş inaktivasyonu artırır. Böylece fizyolojik nöronal uyarılabilirlik üzerine etki etmeden nöronal ateşlemede inhibisyona yol açar. Lakozamid ayrıca esas olarak santral sinir sisteminde eksprese olan bir fosfoprotein olan collapsing response mediatör protein-2 (CRMP2)'ye bağlanır. CRMP-2'nin inhibisyonu muhtemelen epileptogenezde nöronal farklılaşma ve ağ oluşturma ile aksonal büyümesinin kontrolünde rol aldığı düşünülmektedir.^[26-28] Antiepileptik ilaçlar demansı kötüleştirecek yan etkilere sahiptir. Lakozamidin kognisyon üzerine yapılan çalışmalarda lakozamidin kognisyonu aktive edici özellikleri saptanmış ve bazı yazarlar lakozamidin kognisyonu aktive edici antiepileptikler arasında sınıflandırılması önerilmiştir.^[29-32] Lakozomid ve CRMP2'nin hastalığı modifiye edici özelliğini belirlemek amacıyla daha fazla çalışma gereklidir.^[26-28]

Bununla birlikte, demans rahatsızlıklarının patogeneze göre gelecekte sınıflandırılması (örneğin amiloidopati, tauopati, sinükleinopati, TDP-43 proteinopati, prionopati), nöbet patogenezinin anlaşılmasını kolaylaştırabilir ve sonuç olarak tedavi kararlarına rehberlik edebilir.^[8]

Epileptik nöbetler demans fenotipinin bir parçası olarak görülebileceğinden, lakozamid ve diğer antiepileptik ilaçların değerlendirildiği hem semptomatik hem de patojenik yoklukları nasıl etkilediğini araştıran çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Hasta Onayı

Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması

Yoktur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Y.D., G.Ç.A.; Hasta Takibi: Y.D.; Veri toplama: Y.D., G.Ç.A.; Literatür Tarama: Y.D., G.Ç.A.; Yorumlama: Y.D., G.Ç.A.; Yazan: Y.D., G.Ç.A.

Kaynaklar

1. Graff-Radford NR, Woodruff BK. Frontotemporal dementia. *Semin Neurol* 2007;27(1):48-57. [\[CrossRef\]](#)
2. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51(6):1546-54.
3. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34(7):939-44. [\[CrossRef\]](#)
4. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kiri J, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2009;117(1):15-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, et al; Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007;114(1):5-22. [\[CrossRef\]](#)
6. Chan D, Walters RJ, Sampson EL, Schott JM, Smith SJ, Rossor MN. EEG abnormalities in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2004;62(9):1628-30. [\[CrossRef\]](#)
7. Leys D, Bandu L, Hénon H, Lucas C, Mounier-Vehier F, Rondepierre P, et al. Clinical outcome in 287 consecutive young adults (15 to 45 years) with ischemic stroke. *Neurology* 2002;59(1):26-33.
8. Larner AJ. Epileptic seizures in neurodegenerative dementia syndromes. *Journal of neurology and neuroscience* 2010;1(1):3.
9. Vercueil L. Epilepsy and neurodegenerative diseases in adults: a clinical review. *Epileptic Disord* 2006;8(S1):S44-54.
10. Sillantini MG, Van Swieten JC, Goedert M. Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Neurogenetics* 2000;2(4):193-205.
11. Thomas JE, Reagan TJ, Klass DW. Epilepsia partialis continua. A review of 32 cases. *ArchNeurol* 1977;34(5):266-75. [\[CrossRef\]](#)
12. Obeso JA, Rothwell JC, Marsden CD. The spectrum of cortical myoclonus. From focal reflex jerks to spontaneous motor epilepsy. *Brain* 1985;108(Pt 1):193-224. [\[CrossRef\]](#)
13. Cockerell OC, Rothwell J, Thompson PD, Marsden CD, Shorvon SD. Clinical and physiological features of epilepsy partialis continua. Cases ascertained in the UK. *Brain* 1996;119(Pt 2):393-407. [\[CrossRef\]](#)
14. Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42(6):796-803. [\[CrossRef\]](#)

15. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* 2017;58(4):531–42. [\[CrossRef\]](#)
16. Bien CG, Christian E. Epilepsia partialis continua: semiology and differential diagnoses. *Epileptic Disord* 2008;10(1):3–7.
17. Kato Y, Nakazato Y, Tamura N, Tomioka R, Takahashi Y, Shimazu K. Autoimmune encephalitis with anti-glutamate receptor antibody presenting as epilepsia partialis continua and action myoclonus: a case report [Article in Japanese]. *Rinsho Shinkeigaku* 2007;47(7):429–33.
18. Shahar E, Kramer U, Nass D, Savitzki D. Epilepsia partialis continua associated with widespread gliomatosis cerebri. *Pediatr Neurol* 2002;27(5):392–6. [\[CrossRef\]](#)
19. Bartolomei F, Gavaret M, Dhiver C, Gastaut JA, Gambarelli D, Figarella-Branger D, et al. Isolated, chronic, epilepsia partialis continua in an HIV-infected patient. *Arch Neurol* 1999;56(1):111–4.
20. Lee K, Haight E, Olejniczak P. Epilepsia partialis continua in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 2000;102(6):398–402. [\[CrossRef\]](#)
21. Lamarche M, Chauvel P. Movement epilepsy in the monkey with an experimental motor focus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1978;(34):323–8.
22. Chauvel P, Trottier S, Vignal JP, Bancaud J. Somatomotor seizures of frontal lobe origin. *Adv Neurol* 1992;57:185–232.
23. Mazarati AM, Wasterlain CG. Blockers of NMDA receptor restore paired-pulse inhibition in the rat dentate gyrus lesioned by perforant path stimulation. *Neurosci Lett* 1997;234(2-3):135–8.
24. Waxman EA, Lynch DR. N-methyl-D-aspartate receptor subtypes: multiple roles in excitotoxicity and neurological disease. *Neuroscientist* 2005;11(1):37–49. [\[CrossRef\]](#)
25. Naus CC, Bechberger JF, Paul DL. Gap junction gene expression in human seizure disorder. *Exp Neurol* 1991;111(2):198–203.
26. Doty P, Hebert D, Mathy FX, Byrnes W, Zackheim J, Simontacchi K. Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. *Ann NY Acad Sci* 2013;1291:56–68. [\[CrossRef\]](#)
27. Kelemen A, Halász P. Lacosamide for the prevention of partial onset seizures in epileptic adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:465–71. [\[CrossRef\]](#)
28. Errington AC, Stöhr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2008;73(1):157–69. [\[CrossRef\]](#)
29. Helmstaedter C, Witt JA. The longer-term cognitive effects of adjunctive antiepileptic treatment with lacosamide in comparison with lamotrigine and topiramate in a naturalistic outpatient setting. *Epilepsy Behav* 2013;26(2):182–7. [\[CrossRef\]](#)
30. Lancman ME, Fertig EJ, Trobliger RW, Perrine K, Myers L, Iyengar SS, et al. The effects of lacosamide on cognition, quality-of-life measures, and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;61:27–33. [\[CrossRef\]](#)
31. Meador KJ, Loring DW, Boyd A, Echaz J, LaRoche S, Velez-Ruiz N, et al. Randomized double-blind comparison of cognitive and EEG effects of lacosamide and carbamazepine. *Epilepsy Behav* 2016;62:267–75. [\[CrossRef\]](#)
32. IJff DM, van Veenendaal TM, Majoie HJ, de Louw AJ, Jansen JF, Aldenkamp AP. Cognitive effects of lacosamide as adjunctive therapy in refractory epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2015;131(6):347–54. [\[CrossRef\]](#)