

# Refrakter Epilepside Lakozamid Tedavisinin Etkinlik, Güvenilirlik ve Tolerabilitesi: Premarketing Deneyim

## The Effectivity, Safety and Tolerability Profile of Lacosamide Therapy in Refractory Epilepsy: Premarketing Experience

Fatma GENÇ,<sup>1</sup> Firdevs Ezgi UÇAN TOKUÇ,<sup>1</sup> Gizem AKÇA,<sup>1</sup> Yasemin AYDEMİR,<sup>1</sup> Gülnihal KUTLU,<sup>2</sup> Abidin ERDAL,<sup>1</sup> Yasemin BİÇER GÖMCELİ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Antalya;

<sup>2</sup>Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Nörofizyoloji Bilim Dalı, Muğla

### Özet

**Amaç:** Lakozamid parsiyel başlangıçlı refrakter epilepsi hastalarında kullanılmaya başlanan yeni bir antiepileptik ilaçtır.

**Gereç ve Yöntem:** Ağustos 2011 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Polikliniği'nde takipli 1100 hasta taranarak henüz Türkiye'ye gelmeden önce Türk Eczacılar Birliği aracılığı ile yurtdışından getirilerek lakozamid tedavisi alan 14 dirençli parsiyel başlangıçlı epilepsi hastası geriye dönük olarak değerlendirildi. Nöbet sıklığındaki azalma %50'den az ve %50'den çok olmak üzere ikiye ayrıldı.

**Bulgular:** On dört hastanın dokuzu (%64.2) erkek, beşi (%35.7) kadın idi. Yaş ortalaması 27.14±7.7 (min. 21, maks. 47) idi. Hastalara lakozamid başlanmadan evvel ortalama dördü (min. 3, maks. 5) antiepileptik ilaç kullanıyordu. Lakozamid 100 mg/gün ile başlanıp maksimum 400 mg/gün'e (ort. 323±30.2 mg/gün) yükseltildi. Hastalar ortalama 24 ay takip edildi. Lakozamid beş (%35.7) hastada nöbet sıklığını azaltırken, dokuz (%64.2) hastada ise etkisizdi. Beş (%35.7) hastada yan etki gözlenmiş olup en sık sersemlik ile karşılaşıldı.

**Sonuç:** Parsiyel epilepsilerde lakozamid uygun kombinasyonlarda kullanıldığında güvenilir efektif bir ilaç olabilir. Fakat yan etki profili ve nöbet-sizlik süresi üzerine daha fazla hastanın katıldığı ve daha uzun süreli takibin yapıldığı çok merkezli geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Add-on tedavi; epilepsi; lakozamid; yeni antiepileptik ilaçlar.

### Summary

**Objectives:** Lacosamide is a novel antiepileptic drug used in partial refractory epilepsy patients.

**Methods:** We searched retrospectively 1100 patients who have follow up in Antalya Education and Research Hospital Epilepsy Department between August 2011 and December 2014 and evaluated 14 patients with refractory partial epilepsy who have been using lacosamide which has been obtained abroad by the Turkish Pharmacists' Association before placing on the market in Turkey. Reduction in seizure frequency was divided in two groups as less than 50% and more than 50%.

**Results:** Nine (64.2%) of 14 patients were male and the remainder were female (35.7%). Mean age was 27.14±7.7 (min. 21,max. 47). Patients were being treated for an average of four antiepileptic drugs (min.3, max.5) before the beginning of lacosamide. We titrated the dosage of lacosamide from 100mg/day to 400mg/day (mean 323±30.2 mg/day).The patients had been followed up for a mean of 24 months. Lacosamide reduced the seizure frequency in five (35.7%) patients but not the other nine (64.2%) patients.Side effects observed in five patients dizziness was the most frequent.

**Conclusion:** Lacosamide can be effective and safe in patients with partial refractory epilepsy if it was combined appropriately with the other antiepileptic drugs. We believe that we need prospective, randomised, multicenter and longer follow up studies to evaluate the safety and effectivity profile of lacosamide on seizure control.

Key words: Add-on therapy; epilepsy; lacosamide; new antiepileptic drugs.

**Geliş (Submitted):** 28.12.2014

**Kabul (Accepted):** 03.01.2015

**İletişim (Correspondence):** Dr. Fatma GENÇ

**e-posta (e-mail):** sanivardr@yahoo.com



## Giriş

Epilepsi toplumda sık görülen bir hastalık olup Türkiye’de yapılan bir çalışmada aktif epilepsi prevalansı 10.2/1000 olarak bulunmuştur.<sup>[1]</sup> Epilepsi hastalarının %30-40’ı medikal tedaviye dirençlidir.<sup>[2]</sup> Tedaviye yeni eklenen ilaçların plasebodan sadece orta derecede üstün olduğu düşünülmektedir. Dirençli epilepsi hastaları ile yapılan 54 randomize kontrollü “add-on” çalışmasının meta analizinde, tedaviye yeni antiepileptik ilaç eklemenin plasebo eklemeye göre etkisinin sadece %6 nöbetsizlik ve %21 oranında nöbet sıklığında %50’den fazla azalma olduğu görülmüştür. Bu da göstermektedir ki, dirençli epilepsi için daha etkili antiepileptik ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>[3]</sup>

Lakozamid, 2008 yılında ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından on yedi yaş ve üzeri parsiyel başlangıçlı epilepsi hastalarında eklemeye tedavisi olarak onaylanan yeni bir antiepileptik ilaçtır. Acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide yapısında bir aminoasit olup etkisini diğer sodyum kanal blokerlerinin aksine, voltaj-kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu selektif olarak artırarak gösterir. Böylece nöronların fizyolojik aktivitesinde değişiklik olmaksızın patolojik hipereksitabilitede azalma meydana gelir.<sup>[4-7]</sup>

Bu çalışmada, epilepsi polikliniğimizde takipli 14 dirençli parsiyel başlangıçlı epilepsi hastasında, ülkemizde sosyal güvenlik kurumlarınınca ödenmeye başlanmadan önceki süreçte, lakozamid tedavisi ile ilgili deneyimlerimiz yer almaktadır.

## Gereç ve Yöntem

Ağustos 2011 ile Aralık 2014 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Epilepsi Polikliniği’nde takipli 1100 hasta geriye dönük olarak tarandı. Medikal tedaviye dirençli parsiyel başlangıçlı epilepsi hastaları arasında “add-on” tedavi olarak, henüz ülkemizde ruhsat almadığı için Türk Eczacılar Birliği tarafından yurtdışından getirilerek lakozamid eklenen hastalar incelendi. Hastaların demografik verileri yanısıra, nöbet tipi, kullanılan antiepileptik ilaçlar, eklenen lakozamid dozu, lakozamid tedavisi öncesi ve sonrası nöbet sıklığı, yan etkiler, ilaç kesilme sebepleri gibi verileri epilepsi polikliniği dosyalarından elde edildi. Dosya verilerinden hastaların tedavinin başladığı ilk üç ay boyunca ayda bir, sonrasında nöbet sıklıklarına göre bir-dört ay arasında periyodlarla takip edildiği izlendi. Nöbet sıklığındaki azalma %50’den az ve %50’den çok olmak üzere ikiye ayrıldı.

## Bulgular

Epilepsi polikliniğimizde takipli 1100 hastanın 30’u lakozamid eklemeye tedavisi kullanıyordu. Bu hastalardan 16’sına tedavi son üç aylık dönemde eklenmişti. Henüz ülkemizde sosyal güvenlik kurumlarınınca geri ödenmeye başlanmadığı dönemde yurtdışından temin edilerek lakozamid tedavisi eklenen 14 hasta belirlendi. Hastaların dokuzu (%64.2) erkek, beşi (%35.7) kadın, yaş aralığı 21-47, yaş ortalaması 27 idi. Hastaların hepsinde dirençli sekonder jeneralize olan/olmayan parsiyel başlangıçlı nöbet öyküsü mevcuttu. On hasta (%71.4) semptomlu (nöbeti açıklayabilecek kranyal

**Tablo 1.** Demografik veriler, lakozamid öncesi ve sonrası nöbet sıklığı ve yan etkiler

Yaş	Cinsiyet	Epilepsi süresi (yıl)	Nöbet sıklığı (frekans/ay)	Lakozamid dozu (mg/gün)	Nöbet frekansında değişim	Yan etki
22	Erkek	12	8	400	Aynı	–
26	Kadın	25	30	200	Aynı	Başdönmesi
22	Kadın	21	20	300	Aynı	–
47	Erkek	30	80	200	%50’den az azalma	–
24	Erkek	13	90	200	Aynı	İşitsel halüsinasyon
36	Erkek	14	4	400	Aynı	–
22	Kadın	12	1	400	Aynı	Sersemlik
29	Erkek	28	15	400	Aynı	–
21	Erkek	20	30	200	Nöbetsiz	–
36	Erkek	18	6	400	%50’den az azalma	–
22	Erkek	17	30	400	%50’den az azalma	–
30	Kadın	22	30	400	Aynı	Sersemlik
22	Erkek	19	60	200	%50’den fazla azalma	–
21	Kadın	4	30	400	Aynı	–

MR lezyonu mevcut), dört hasta (%28.6) kriptojenik parsiyel başlangıçlı epilepsi olarak sınıflandırıldı. Hastaların ortalama nöbet başlangıç yaşları  $8.8 \pm 7.4$  yıl (min. 6 ay, maks. 22 yaş) idi. Nöbet sıklığı  $31 \pm 27.5$ /ay (min. 1/ay, maks. 90/ay) idi (Tablo 1).

Hastaların hepsi tedaviye dirençli olup lakozamid başlanmadan önce ortalama dördü (3-5) antiepileptik ilaç kullanıyordu. Hastaların üçünde vagal sinir stimülatörü (VNS) vardı. Üç hasta epilepsi cerrahisi adayı idi. Lakozamid 100 mg/gün ile başlanıp maksimum 400 mg/gün'e (ort.  $323 \pm 30.2$  mg/gün) yükseltildi. Hastaların 24 aylık takibi süresince ortalama 16 ay (min. 5 ay, maks. 24 ay) lakozamid kullandıkları saptandı.

Lakozamid tedavisi sonrası bir (%7.1) hastada nöbetsizlik sağlandığı ve 200 mg/gün lakozamid ile son 16 aydır epileptik nöbeti olmadığı görüldü. Bir (%7.1) hastada nöbet sıklığında %50'den fazla azalma, üç (%21.4) hastada ise %50'den daha az azalma izlendi. Dokuz (%64.2) hastanın ise nöbet sıklığına etkisizdi. Beş (%35.7) hastada yan etki gözlenmiş olup, bunlardan dördünde santral sinir sistemine ait semptomlar vardı (ikisinde sersemlik, birinde baş dönmesi, birinde sedasyon). Beşinci hasta ise yan etki sebebi ile ilacı kesilen tek hasta idi. İlginç olarak bu hastanın işitsel hallüsinasyonlar nedeni ile yaşam kalitesi belirgin olarak etkilenmişti.

Bir hastada yüksek dozlara çıkılınca ilacın etkinliğinde azalma gözlenmişti. Karbamazepin kullanan bir hastada 300 mg/g lakozamid ile şiddetli sedasyon, ataksi gözlenmiş ve karbamazepin dozu düşürülmek zorunda kalınmıştı.

## Tartışma

Dual etki mekanizmasına sahip olduğu bilinen lakozamid, hipersensitif nöronal membran stabilizasyonu ile sonuçlanan seçici voltaj-kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu artırır. Böylece fizyolojik nöronal uyarılabilirlik üzerine etki etmeden tekrarlayan nöronal ateşlemede inhibisyona yol açar. Lakozamid ayrıca esas olarak santral sinir sisteminde eksprese olan bir fosfoprotein olan collapsing-response mediator protein-2 (CRMP2)'ye bağlanır. CRMP-2'nin muhtemelen epileptogenezde nöronal farklılaşma ve ağ oluşturma ile aksonal büyümesinin kontrolünde rol aldığı düşünülmektedir. Lakozamid ve CRMP2 arasındaki etkileşimin semptomlu veya hastalığı modifiye edici etkilerini belirlemek için daha fazla çalışma gereklidir.<sup>[4,5,8]</sup>

Lakozamid yetişkinlerde lineer farmakokinetik özelliği ile

%100 oral absorpsiyona sahip, proteinlere düşük oranda bağlanan (<%15) fonksiyonelleştirilmiş bir aminoasit bileşimidir. Yarı ömrü 13 saat olup bir-iki saat içerisinde pik kan konsantrasyonuna ulaşır. Yüksek oranda böbrekten atılır ve bilinen bir ilaç-ilaç etkileşimi yoktur.<sup>[9]</sup> Yapılan klinik çalışmalar göstermiştir ki lakozamid, belli bir oranda karbamazepin, valproik asit, lamotrijin, levetirasetam, okskarbazepin ve fenitoinin plazma düzeylerini etkilemez.<sup>[10]</sup> Benzer şekilde bu ilaçlar da klinik olarak anlamlı bir şekilde lakozamidin farmakokinetiğini etkilemez.<sup>[11]</sup>

Yirmi sekiz günlük periyotlarla, nöbet sıklığında %50'den fazla azalmanın değerlendirildiği 418 hasta ile yapılan plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, 400 mg/gün ve 600 mg/gün lakozamid ile plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde nöbet sıklığında azalma görülmüştür. 200 mg/gün lakozamid ile plasebo arasında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır.<sup>[12]</sup> Hasta sayısı 485 olan başka bir çalışmada ise hem 200 mg/gün hem de 400 mg/gün lakozamid ile plaseboya göre nöbet sıklığında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüş.<sup>[13]</sup> Bir başka çalışmada, 200 mg/gün ve 600 mg/gün lakozamid verilmiş ve hastaların %33-41'inde %50 oranında nöbetlerinde azalma bildirilmiştir.<sup>[14]</sup> Günlük 400 mg ve 600 mg lakozamid tedavisinin etkinlikleri benzer olup merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistem ile ilgili istenmeyen etkilerden dolayı 600 mg dozunu tolere edilmesi daha azdır, bu nedenle günlük maksimum 400 mg önerilmektedir.<sup>[15]</sup> Bizim çalışmamızda ise hastalar ortalama 323 mg/gün lakozamid almaktaydı, nöbetsizlik sadece bir hastada, nöbet sıklığında %50'den fazla azalma yine sadece bir hastada görülürken, nöbet sıklığında %50'den az azalma üç hastada izlendi. Özetle, tedaviye lakozamid eklenmesi 14 hastanın beşinde (%35.7) nöbet sıklığında olumlu yönde değişikliğe neden olmuştu. Literatürle karşılaştırıldığında belirgin düşük olan bu tedavi etkinliğinin temel nedeni; bu hastaların hepsinin dirençli epilepsi hastaları olup, sayısız ilaç ve kombinasyon kullanmalarına rağmen nöbet kontrolü sağlanamamış olması gibi görünmektedir. Öyle ki bu hastaların hepsi, artık son aşamada, bir çok rapor, yazışma ve zaman almasına rağmen yurtdışından ilaç temini yoluna başvurulmuş hastalardı. Dolayısıyla bu kesitsel deneyimin, lakozamid ekleme tedavisinin gerçek etkinliğini yansıtmadığını düşünüyoruz. Lakozamid, ülkemizde ekim 2012'de ruhsatlandırılmış olup, sosyal güvenlik kurumunca geri ödenmesine ise henüz üç ay önce, Eylül 2014 tarihinde başlanmıştır. Villanueva ve ark.nın çok merkezli çalışmasında; lakozamid ekleme tedavisinin erken dönemde, birinci veya

ikinci antiepileptik ilaç sonrası nöbet kontrolünde daha etkin olabileceği bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> Ülkemizde artık reçete ile temin edilebileceği için, muhtemelen daha erken dönemlerde tedavide yer alabilecek ve farklı sonuçlar bildirilecektir. Gerçekten de dosya taramalarımızda ilacın ülkemizde geri ödenmesinin başladığı son üç aylık periyotta, bizim de lakozamid eklemeye tedavisi yaptığımız 16 hasta daha olduğunu gördük. Ancak bu hastaların takip süreleri henüz değerlendirme yapılamayacak kadar kısaydı.

Yani özetle, ilacın geri ödemede olmadığı yaklaşık 2.5 yıllık periyotta 14 olan hasta sayımız, son üç ayda iki katından fazla artarak 30'a ulaşmıştı.

Lakozamid yetişkinlerde iyi tolere edilen bir ilaç olup yan etkileri özellikle santral sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde görülür. Özellikle titrasyon aşamasında görülen bu yan etkiler hafif ve orta şiddette baş dönmesi, "dizziness", baş ağrısı, bulantı, kusma, diplopi ve somnolanstır.<sup>[14,15]</sup> "Dizziness" ve mide bulantısının sıklığı dozla ilişkili olup lakozamidin artan dozları ile lineer olarak artar.<sup>[17]</sup> Bizim çalışmamızda beş (%35.7) hastada yan etki görüldü. Gerçekten de bu hastaların dördünde sersemlik, sedasyon, başdönmesi gibi santral sinir sistemi yan etkileri izlenmiş olup, hiçbirinde ilacı kesmeyi gerektirecek düzeyde değildi. Diğer sodyum kanal blokeri antiepileptik ilaçlara eklendiği zaman farmakodinamik etkileşimden dolayı yan etkiler daha fazla görülmektedir.<sup>[18-20]</sup> Bizim de bu dört hastanın birinde karbamazepin ile etkileşim gözlenmiş olup baş dönmesi, halsizlik, çift görme gibi şikayetler ortaya çıkmıştı ve karbamazepin dozu azaltıldıktan sonra yakınmaları düzelmişti. Farklı etki mekanizmalarını kullanan antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanımı daha iyi tolere edilebilir ve daha güvenli olabilmektedir. Yan etki izlenen beşinci hastamız yoğun işitsel halüsinasyonlardan yakınmakta idi ve ilaç kesilmesi sonrası şikayetleri dramatik olarak düzelmişti. Literatürde lakozamid yan etkisi olarak işitsel halüsinasyonlar henüz hiç bildirilmemiş olup sadece tek bir hastada taktil halüsinasyon bildirilmiştir.<sup>[21]</sup>

Sonuç olarak bu deneyim bize göstermiştir ki parsiyel epilepsilerde lakozamid uygun kombinasyonlarla kullanıldığında güvenilir, efektif bir ilaç olabilir. Farmakokinetik özellikleri, antikoagülan ve oral kontraseptifleri de içeren ilaç etkileşim potansiyelinin düşük olması nedeni ile avantajlı bir antiepileptik ilaçtır. Ülkemizde henüz geri ödemesi başlamış olup, bundan sonraki dönemde daha yaygın kullanılabilceğini, ayrıca yan etki profili ve nöbetsizlik süresi üzerine

daha fazla hastanın katıldığı ve daha uzun süreli takibin yapıldığı çok merkezli geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Karaağaç N, Yeni SN, Senocak M, Bozluoçay M, Savrun FK, Özdemir H, et al. Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia* 1999;40(5):637-42.
2. Çine N, Sargın G, Bebek N, Gürses C. Temporal lobe epilepsili hastalarda MDR1 gen polimorfizmi ile ilişki. *J Neuro Sci* 2013;30(1)34;4-11.
3. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014;348:g254.
4. 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.
5. Kelemen A, Halász P. Lacosamide for the prevention of partial onset seizures in epileptic adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:465-71.
6. Krauss GL, Edwards HB, Lin B. Lacosamide for the treatment of epilepsy. *Ann Med* 2012;44(7):674-9.
7. Casas-Fernández C, Martínez-Bermejo A, Rufo-Campos M, Smeyers-Durá P, Herranz-Fernández JL, Ibáñez-Micó S, et al. Efficacy and tolerability of lacosamide in the concomitant treatment of 130 patients under 16 years of age with refractory epilepsy: a prospective, open-label, observational, multicenter study in Spain. *Drugs R D* 2012;12(4):187-97.
8. 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.
9. Chu-Shore CJ, Thiele EA. New drugs for pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17(4):214-23.
10. Jatuzis D, Biton V, Ben-Menachem E, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd G. SP667 Study Group. Evaluation of the effect of oral lacosamide on concomitant AED plasma concentrations in patients with partial seizures. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 8):170.
11. Stöhr T, Kupferberg HJ, Stables JP, Choi D, Harris RH, Kohn H, et al. Lacosamide, a novel anti-convulsant drug, shows efficacy with a wide safety margin in rodent models for epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;74(2-3):147-54.
12. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48(7):1308-17.
13. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50(3):443-53.
14. Verrotti A, Loiacono G, Pizzolorusso A, Parisi P, Bruni O, Luchetti A, et al. Lacosamide in pediatric and adult patients: comparison of efficacy and safety. *Seizure* 2013;22(3):210-6.

15. Ben-Menachem E. Lacosamide: an investigational drug for adjunctive treatment of partial-onset seizures. *Drugs Today (Barc)* 2008;44(1):35-40.
16. Villanueva V, Garcés M, López-Gomáriz E, Serratosa JM, González-Giráldez B, Parra J, et al. Early Add-on Lacosamide in a Real-Life Setting: Results of the REALLY Study. *Clin Drug Investig* 2014. [Epub ahead of print]
17. Beydoun A, D'Souza J, Hebert D, Doty P. Lacosamide: pharmacology, mechanisms of action and pooled efficacy and safety data in partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother* 2009;9(1):33-42.
18. Flores L, Kemp S, Colbeck K, Moran N, Quirk J, Ramkolea P, et al. Clinical experience with oral lacosamide as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled epilepsy: a multicentre study in epilepsy clinics in the United Kingdom (UK). *Seizure* 2012;21(7):512-7.
19. Novy J, Patsalos PN, Sander JW, Sisodiya SM. Lacosamide neurotoxicity associated with concomitant use of sodium channel-blocking antiepileptic drugs: a pharmacodynamic interaction? *Epilepsy Behav* 2011;20(1):20-3.
20. Barcs G, Walker EB, Elger CE, Scaramelli A, Stefan H, Sturm Y, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(12):1597-607.
21. Shrestha PV, Syed A, Marwaha R. Lacosamide-induced tactile hallucinations in a patient with complex partial seizures. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014 Summer;26(3):E8-9.