

A terápiarezisztens epilepsziák epidemiológiája és biológiai alapjai

Szupera Zoltán

SZOTE, Neurológia

Az epilepszás kórképek vonatkozásában a terápiarezisztencia fogalmát nehéz pontosan meghatározni. A betegség súlyosságának egyik mutatója a rohamgyakoriság. Általános gyakorlat, hogy a tudatzavarral járó rohamok esetén (az absence-ot kivéve) a havi 1 vagy ezt meghaladó rohamfrekvenciát terápiarezisztensnek tekintjük¹. Ezt alapul véve az epilepsziás kórképek 10-25%-a terápiarezisztens². A férfi/nő megoszlás azonos, bár *Riekkinen és munkatársai* a komplex parciális rohamok incidenciáját a férfiaknál magasabbnak találták¹.

A terápiarezisztens epilepsziák etiológiájára vonatkozóan a legtöbb információt az epilepszia műtétek során eltávolított szövetek hisztológiai feldolgozása nyújtja. Több centrum nagy beteganyagot átfogó vizsgálatának eredményei a következők^{3,4,5}. Extratemporalis epilepszia műtétek: 26% alacsony malignitású daganat, 15% értorzéképződmény, 19% gliosis, 16% kérgi malformáció, 6% gyulladás, 6% atrophia, 2% phacomatosis, 10% normál. Temporális lebenyi epilepsziák: alacsony malignitású daganat (WHO grade I-II), 25% Ammonszarv-sclerosis, 17% hamartoma, 6% többes pathológiai eltérés, 5% értorzéképződmény, 4% egyéb, 9% normál. A szövettani vizsgálatok tehát az esetek több mint 90%-ában morfológiai eltérést igazolnak.

A terápiarezisztens epilepsziák pathomechanizmusa összetett. Ezek a folyamatok teljes egészében még nem ismertek. Két jelentősebb etiopathogenetikai tényező azonban jól körülhatárolható. 1: strukturfüggő epileptogenitás; 2: epilepsziás progresszió.

A strukturfüggő epileptogenitásnál a morfológiai eltérés szolgál a kórosan fokozott izgalmi állapot alapjául. Intrinsic epileptogenitás esetén az elsődlegesen létrejövő szerkezeti eltérés következményeként csökken a kérgi gátlás, a rekurrens excitáció fokozódik és spontán burstös aktivitás alakul ki. Ilyen mechanizmust kérgi dysplasiák esetén igazoltak. Indirekt epileptogenitás esetén feltételezik, hogy a fokozott izgalmi állapot vagy az epilepsziás rohamok következtében létrejön egy olyan strukturális változás, mely epileptogén tulajdonsággal rendelkezik. Ennek a hipotézisnek legtöbbet vizsgált "modellje" az Ammonszarv-sclerosis. Feltételezik, hogy a mesialis temporalis struktúrákban egy kezdeti szelektív sejtpusztulás következik be (hilusi moha sejtek, CA1 és CA3 szektor pyramis sejtjei)⁶. A görcsküszöb csökken. Ennek és a lokális szinkronizáló mechanizmusok (gap junction, ephaptikus terjedés, lamelláris rétegződés, rekurrens excitátoros szinapszisok stb.) következtében epilepsziás rohamok jelentkeznek. Ez újabb sejtkárosodást eredményez ("moharostburjánzás"). A strukturális reorganizáció során a gátló kapcsolatok csökkennek, az excitátoros folyamatok túlsúlyba kerülnek. Ez ismételt rohamokhoz, ami pedig circulus vitiosus módjára újabb sejtkárosodáshoz vezet.

Az epilepsziás progresszió során a már kialakult epilepsziás működészavar következtében jön létre olyan funkció- és sejtkárosodás, amely másodlagos epileptogenesishez vezet. Több adat igazolja a fokozott intracelluláris Ca²⁺ akkumuláció (excitotoxikus sejtkárosodás), a sejtmembrán lipidmetabolizmusának, az intracelluláris foszforilációs folyamatoknak, a fehérjeszintézisnek, valamint génexpresszió zavarának (DNS-szintézis károsodása, "programozott sejthalál") szerepét⁷.

A kezelés hatástalanságának az oka epilepsziás betegeknél nemcsak terápiarezisztencia lehet. Ineffektív kezelés (hibás kezelési stratégia, alacsony dózis,

gyógyszerinterakció, intolerancia (a közreműködés hiánya), rohamkiváltó faktorok jelenléte, hibás diagnózis egyaránt vezethetnek terápiás kudarchoz.

Irodalom

1. *Keranen T, Riekkinen P.* Severe epilepsy: diagnostic and epidemiological aspects. *Acta Neurol Scand Suppl* 1988;117:7-14.
2. *Hauser WA.* The natural history of drug-resistant epilepsy: epidemiologic considerations. *Epilepsy Res* 1992;15:25-28.
3. *Adler J, Erba G, Winston KR et al.* Results of surgery for extratemporal partial epilepsy that began in childhood. *Arch Neurol* 1991;133-140.
4. *Vital A, Rivel I, Loisseau H et al.* Histopathology of 110 cortical resections for drug resistant epilepsy. *Rev Neurol* 1994;150:33-38.
5. *Wolf HK, Zentmer J, Hufnagel A et al.* Morphological findings in temporal lobe epilepsy: experience with 216 consecutive surgical specimens. *Vehr Dutsch Ges Pathol* 1994;78:438- 442.
6. *Swanson TH.* The pathophysiology of human mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1995;12:2-22.
7. *McNamara JO.* The neurobiological basis of epilepsy. *Tins* 1992;15:357-359.

Terápiarezisztens csecsemő- és gyermekkori epilepsiák

Kóbor Jenő

SZOTE, Gyermekklinika

Antiepileptikum ellenére jelentkező rohamok esetén felmerül, hogy epilepsiáról van-e szó, megfelelő-e a gyógyszer típusa és adagja, együttműködik-e a beteg, áll-e kezelhető, esetleg műthető organikus ok a háttérben?

Rohamentesség ellenére is terápiarezisztensnek tartható azonban az epilepszia, ha a pszichoszociális fejlődésben mutatkozik zavar. Ebben az alapbetegség, az epilepsziás működészavar, az antiepileptikumok és környezeti hatások játszhatnak szerepet.

Gyermekkori terápiarezisztens esetben pathofiziológiai szempontból a gyermekek fokozott görcskészsége, etiológiai szempontból a kongenitális epileptogén tényezők érdemelnek figyelmet. Bár maga a terápiarezisztencia indokolhat agresszívebb, más esetben tartózkodóbb kezelést, az életminőség gyermekek esetében kevésbé differenciáló szempont.

Az epilepszia parcialis continua (Kozsevnyikov) krónikus progresszív formája (Rasmussen) 10 éves kor előtt kezdődik, az EEG diffúzan alterált, az alig befolyásolható rohamok mellett progresszív mentális/motoros tünetek mutatkoznak.

A generalizált epilepsziás szindrómák közül a "korfüggő epilepsziás encephalopathiák" a fejlődő agy aspecifikus, korhoz kötött epilepsziás reakciójának tekinthetők. A nem élesen elkülönülő korai myoclonusos encephalopathia és korai infantilis epilepsziás encephalopathia 3 hónapos kor előtt kezdődik, „burst-suppression” EEG-mintával járnak, prognózisuk quo ad vitam is rossz. Előbbinél gyakoribb a familiaritás, illetve anyagcsere-betegség áll a háttérben, töredékes myoclonusok jellemzik, utóbbit inkább destruktív laesio, illetve malformáció okozza, rövid tónusos