

Farmakorezistentní epilepsie

Petr Bušek

Farmakorezistence

- ▶ 30% pacientů při léčbě antiepileptiky nedosáhne uspokojivé kompenzace záchvatů
- ▶ Farmakorezistence = selhání léčby pomocí 2 adekvátně užitých a tolerovaných antiepileptik (v monoterapii či kombinaci) bez dosažení bezzáchvatovosti



■ NEDOSÁHLO REMISE

■ DRUHÁ
ALTERNATIVNÍ
MONOTERAPIE A
KOMBINOVANÁ
LÉČBA

■ ALTERNATIVNÍ
MONOTERAPIE

■ INICIÁLNÍ
MONOTERAPIE

35%

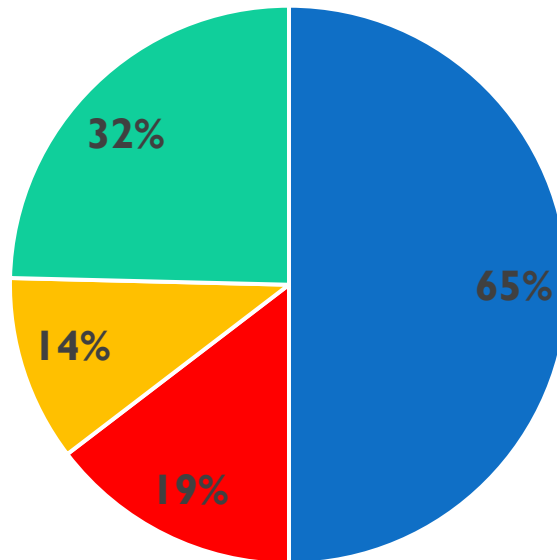
4%

11%

50%



Longitudinální studie,
40 let, 144 pacientů
Sillanpää et al. 2006

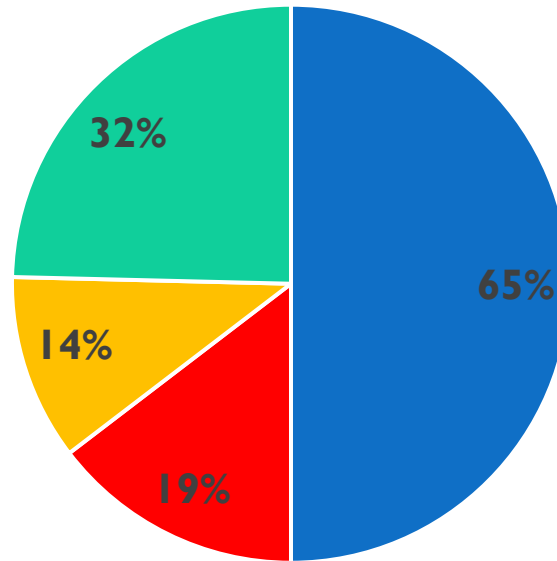


- farmakosenzitivní
- farmakorezistentní od počátku onemocnění
- farmakorezistentní po počátečním období remise
- remise po 9 letech farmakorezistence



FARMAKOSENZITIVITA ↔ FARMAKOREZISTENCE

Longitudinální studie,
40 let, 144 pacientů
Sillanpää et al. 2006



- farmakosenzivní
- farmakorezistentní od počátku onemocnění
- farmakorezistentní po počátečním období remise
- remise po 9 letech farmakorezistence



Mechanismy farmakorezistence

- ▶ I. Podmíněné charakterem onemocnění
 - ▶ závažnost epilepsie: charakter strukturálních změn, vysoká frekvence záchvatů, epileptické encefalopatie



Mechanismy farmakorezistence

- ▶ I. Podmíněné charakterem onemocnění
 - ▶ závažnost epilepsie: charakter strukturálních změn, vysoká frekvence záchvatů, epileptické encefalopatie
 - ▶ remodelace neuronálních okruhů



Mechanismy farmakorezistence

- ▶ I. Podmíněné charakterem onemocnění
 - ▶ závažnost epilepsie: charakter strukturálních změn, vysoká frekvence záchvatů, epileptické encefalopatie
 - ▶ remodelace neuronálních okruhů
 - ▶ změny struktury iontových kanálů receptorů na AED



Mechanismy farmakorezistence

- ▶ I. Podmíněné charakterem onemocnění
 - ▶ závažnost epilepsie: charakter strukturálních změn, vysoká frekvence záchvatů, epileptické encefalopatie
 - ▶ remodelace neuronálních okruhů
 - ▶ změny struktury iontových kanálů receptorů na AED
 - ▶ MDR proteiny, P-glykoprotein



Mechanismy farmakorezistence

- ▶ 2. Rezistence ve vztahu k AED – rozvoj tolerance na AED
 - ▶ farmakokinetická
 - ▶ indukce enzymů CYP
 - ▶ exprese P-glykoproteinu
 - ▶ farmakodynamická
 - ▶ ztráta citlivosti receptoru (adaptace)



Mechanismy farmakorezistence

- ▶ 3. Farmakogenetické mechanismy – genetická variabilita genů podjednotek receptorů, MDR



Mechanismy farmakorezistence

- ▶ 3. Farmakogenetické mechanismy – genetická variabilita genů podjednotek receptorů, MDR
- ▶ 4. Další faktory
 - ▶ psychiatrické komorbidity
 - ▶ autoimunitní mechanismy, zánětlivý proces
 - ▶ změny funkce glie

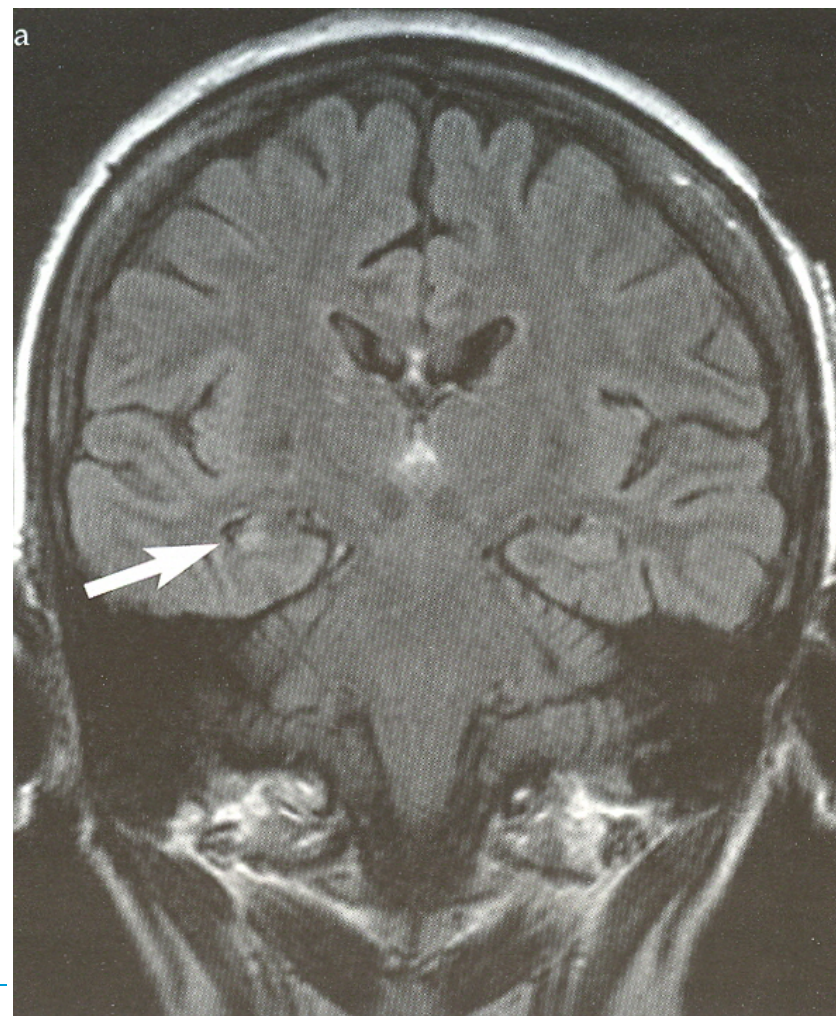
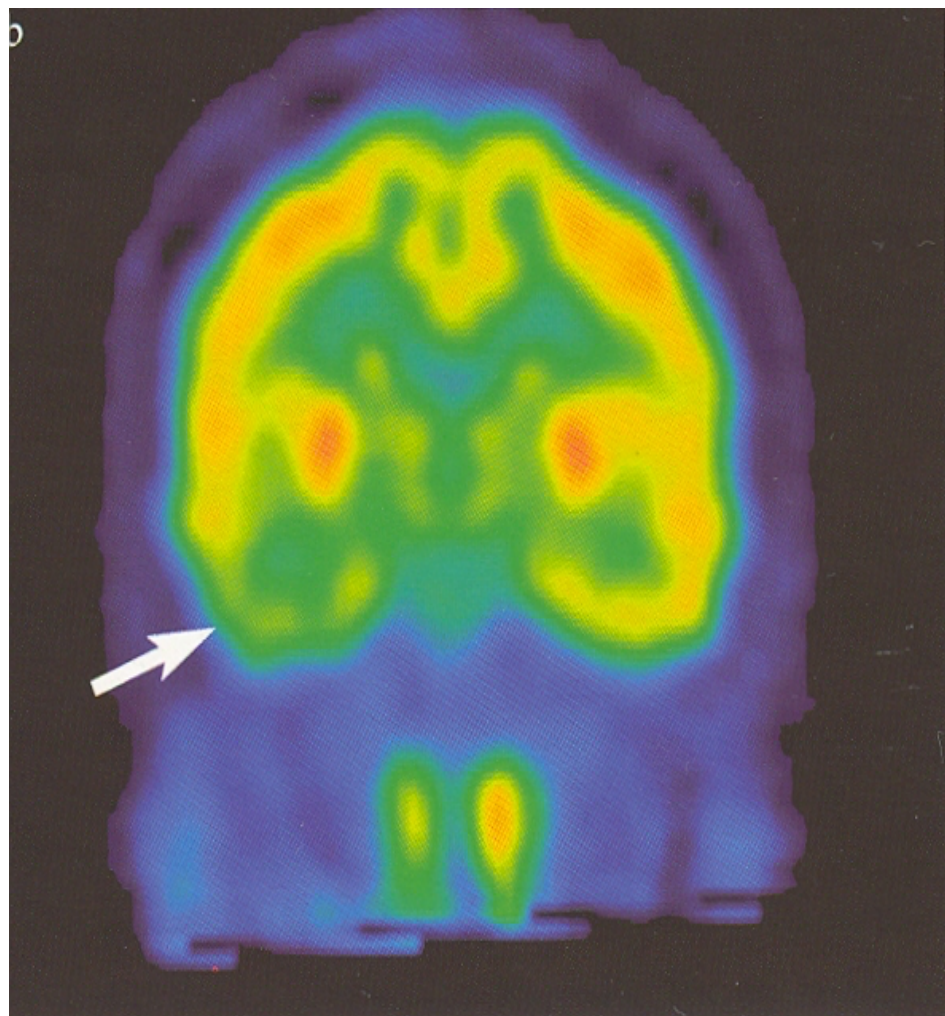


Strukturální léze asociované s farmakorezistentní epilepsií

- ▶ **Meziotemporální (hipokampální) skleróza**
 - ztráta neuronů v oblasti hipokampu (atrofie hipokampu, glióza) a následná remodelace lokálních neuronálních okruhů
 - nejčastější strukturální patologie v případě farmakorezistentní epilepsie



Meziotemporální skleróza



Limbecká epilepsie s meiotemporální sklerózou

- ▶ Asi 20% všech fokálních epilepsií a 9% všech epilepsií
- ▶ Začátek záchvatů v pozdním dětství a časně adolescenci
- ▶ V anamnéze často iniciální inzult – febrilní křeče, hypoxie, aj. před 5. rokem, většinou následuje latentní fáze
- ▶ Etiologie není jasná – možná genetická predispozice, vliv iniciálního inzultu



Limbecká epilepsie s meziotemporální sklerózou

- ▶ Hlavní záchvatové symptomy:
 - ▶ **Epigastrická aura**
 - ▶ Iktální emoční projevy (strach, děs, úzkost)
 - ▶ Kognitivní projevy – iluze dežá vu apod.
 - ▶ **Porucha vědomí s oroalimentárními a jinými automatismy**
 - ▶ Autonomní projevy
 - ▶ Dystonické postury



Limbecká epilepsie s meziotemporální sklerózou

- ▶ Sporadicky přechod do tonicko-klonického záchvatu
- ▶ Výrazná **postiktální symptomatika**: zmatenost, automatické chování, poruchy paměti, řeči, ospalost



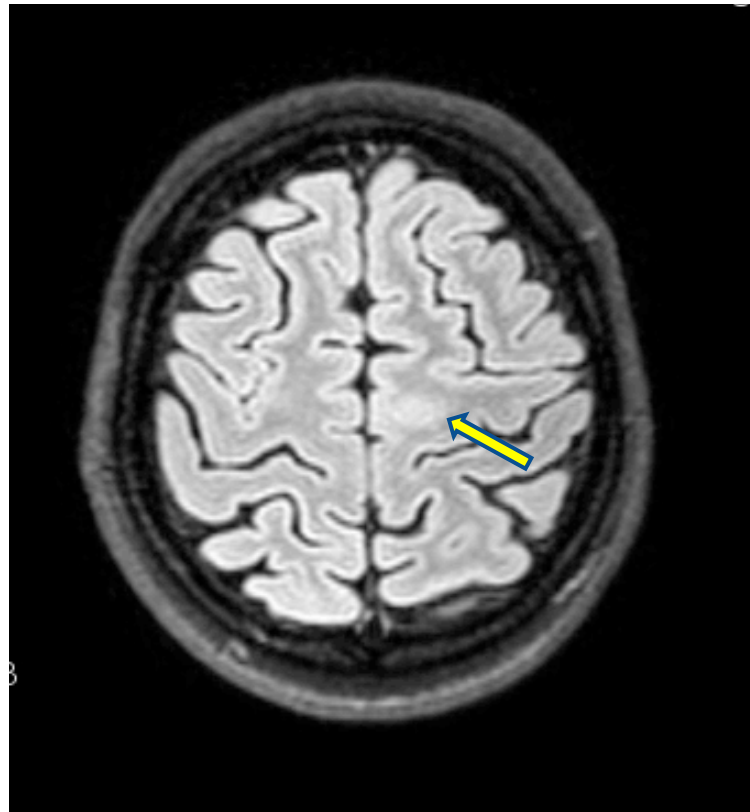
Strukturální léze asociované s farmakorezistentní epilepsií

- ▶ **Meziotemporální (hipokampální) skleróza** – nejčastější strukturální patologií v případě farmakorezistentní epilepsie
- ▶ **Malformace kortikálního vývoje** – nejčastější příčina epilepsie, intraktabilita v 65%



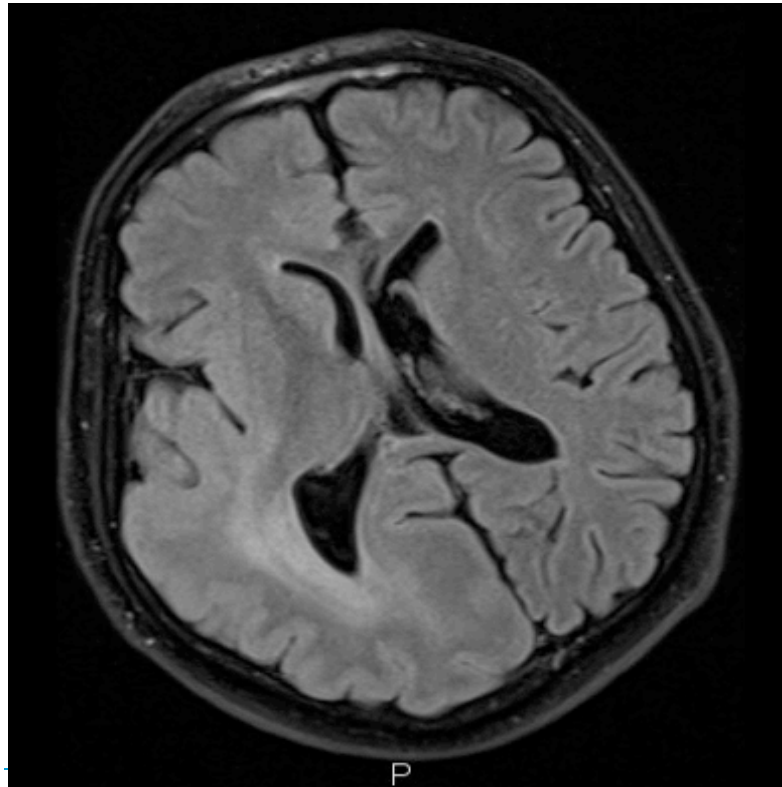
Malformace kortikálního vývoje

- ▶ **Fokální kortikální dysplázie** – zadržené neurony v bílé hmotě, narušená organizace kortikálních vrstev, přítomnost abnormních buněk



Malformace kortikálního vývoje

- ▶ **Hemimegalencefalie** – nadměrná buněčná proliferace s nepřiměřeným růstem hemisféry, zahrnuje poruchy gyrifikace, heterotopie



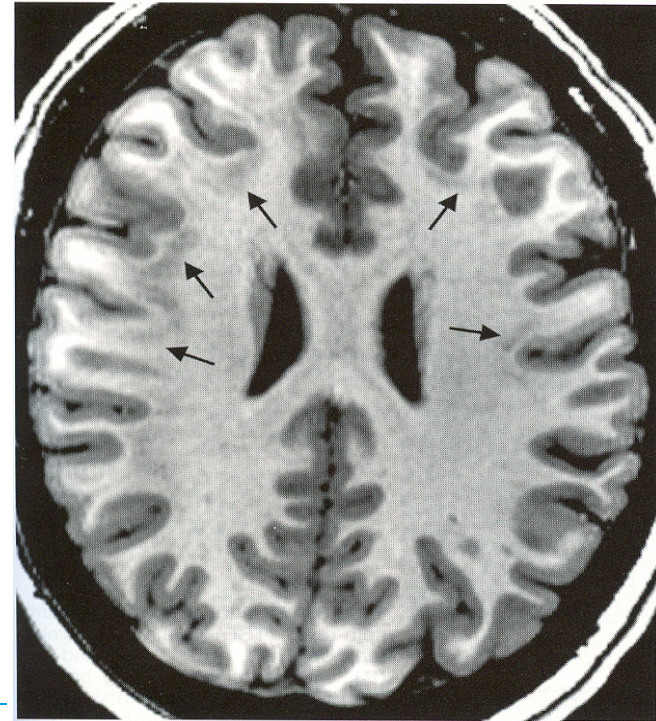
Malformace kortikálního vývoje

- ▶ **Heterotopie** – porucha migrace, shluky buněk šedé hmoty, které v průběhu migrace zůstaly v bílé hmotě

Bilaterální periventrikulární nodulární heterotopie

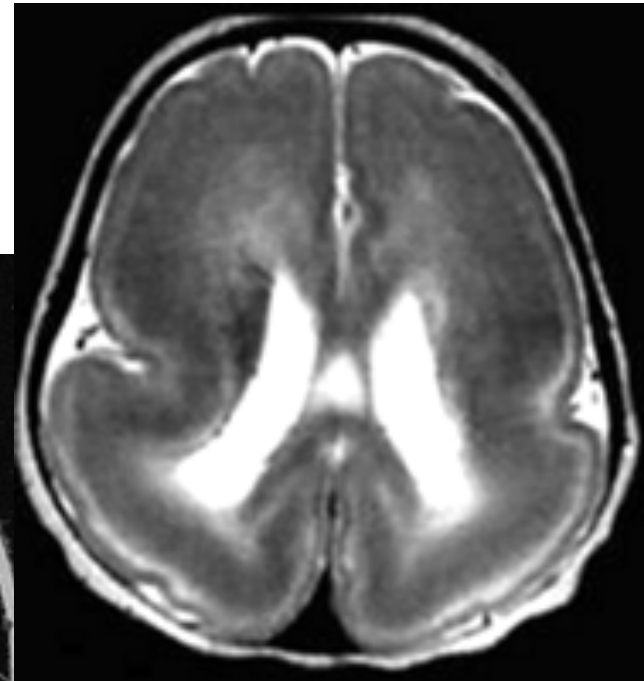
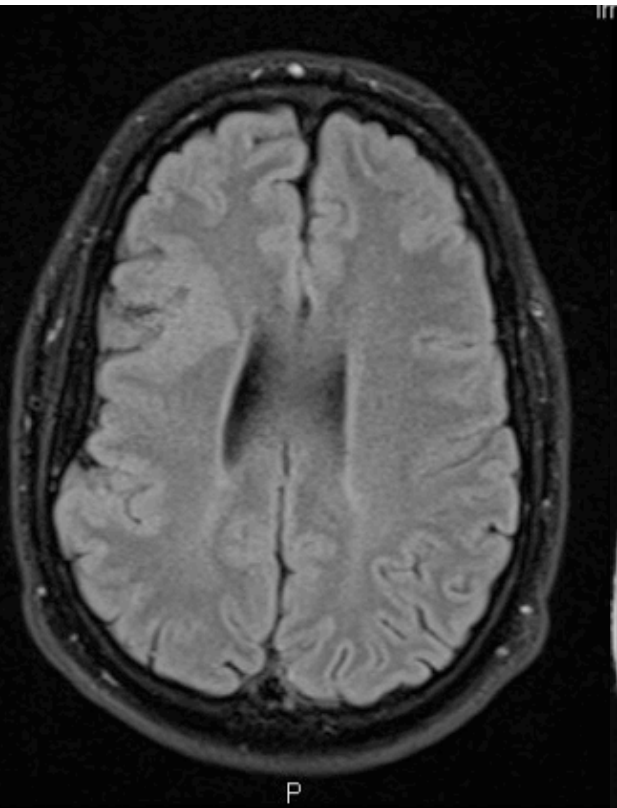


Bilaterální subkortikální laminární heterotopie („double cortex“)



Malformace kortikálního vývoje

- ▶ **Poruchy gyrifikace** – agyrie, lisencefalie, pachygyrie, polymikrogyrie



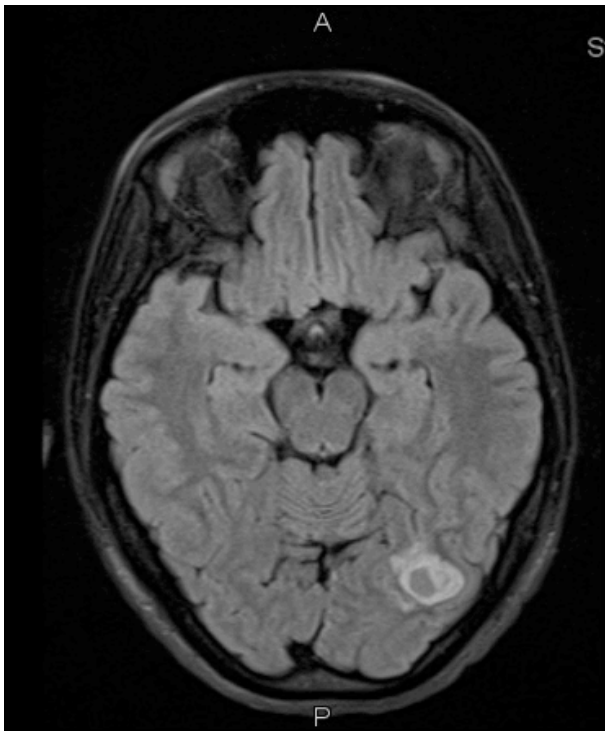
Strukturální léze asociované s farmakorezistentní epilepsií

- ▶ **Meziotemporální (hipokampální) skleróza** – nejčastější strukturální patologií v případě farmakorezistentní epilepsie
- ▶ **Malformace kortikálního vývoje** – nejčastější příčina epilepsie, intraktabilita v 65%
- ▶ **Některé nádorové procesy** – většinou benigní, vývojové, LGG

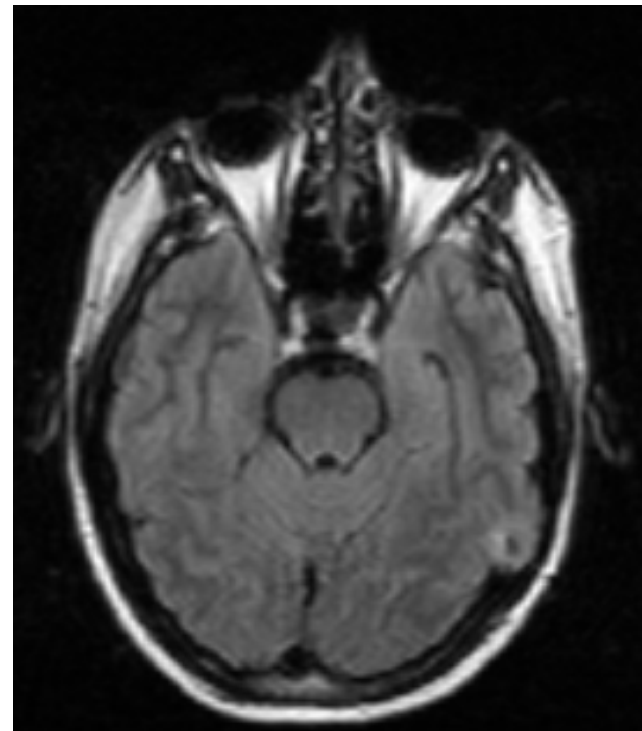


Některé nádorové procesy

- ▶ Nízkostupňové astrocytomy, oligodendrogliomy
- ▶ DNET



LGG – pilocytární astrocytom



DNET



Diagnostika

- ▶ Video-EEG
- ▶ Invazivní EEG
- ▶ MRI
- ▶ Funkční zobrazovací vyšetření
 - ▶ PET
 - ▶ SPECT
- ▶ MR-spektroskopie
- ▶ Funkční MRI



Video-EEG monitorace

- ▶ Cílem vyšetření je registrace habituálních záchvatových projevů
- ▶ Elektroklinická korelace, lokalizace nebo lateralizace počátku záchvatu
- ▶ Záchyt interiktální abnormity
- ▶ V dif. dg. pomůže odlišit neepileptické záchvaty, zejména psychogenní

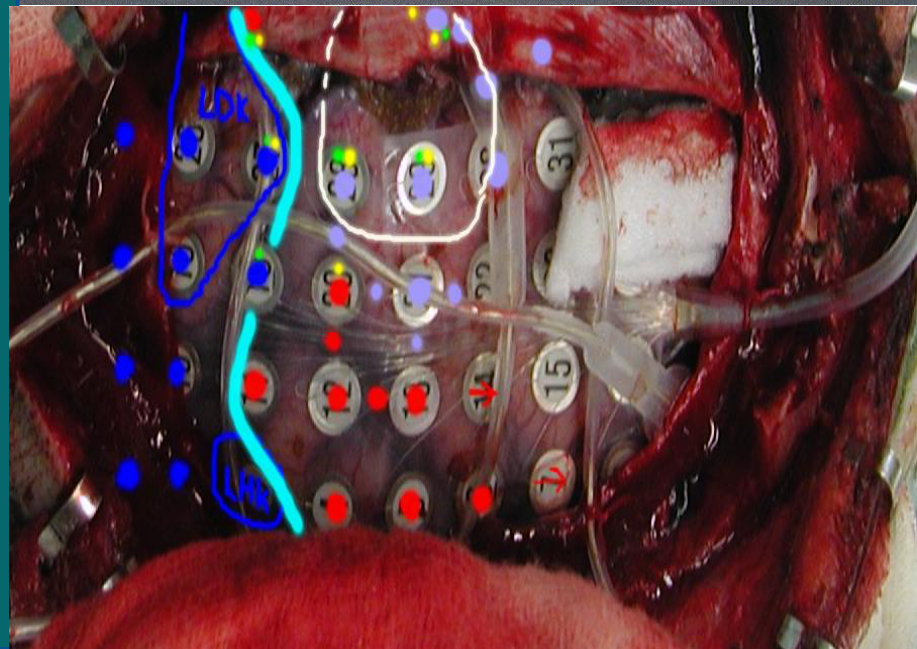
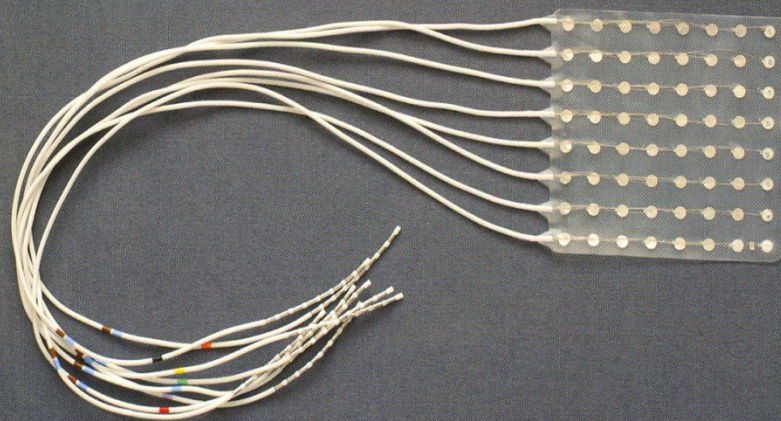
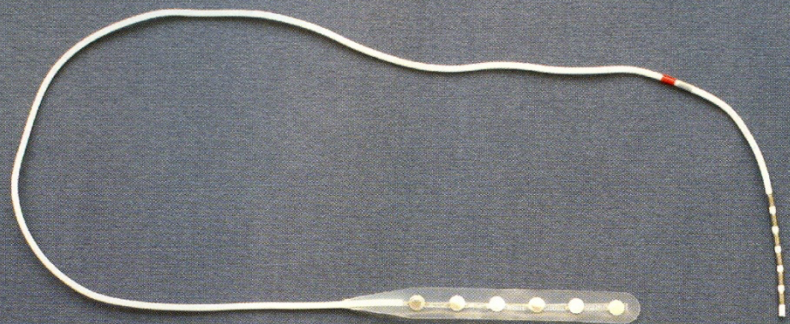


Invazivní EEG

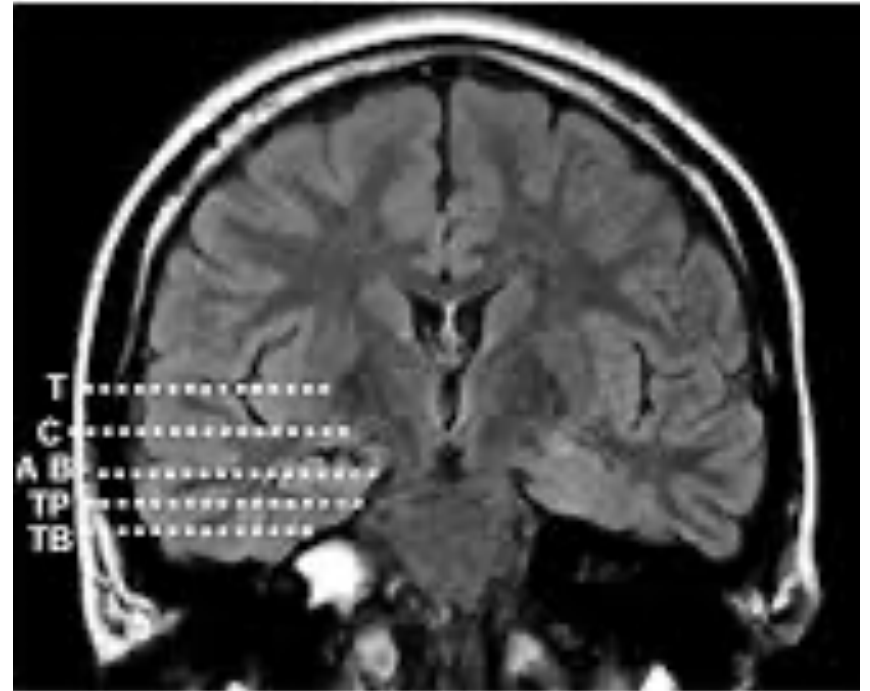
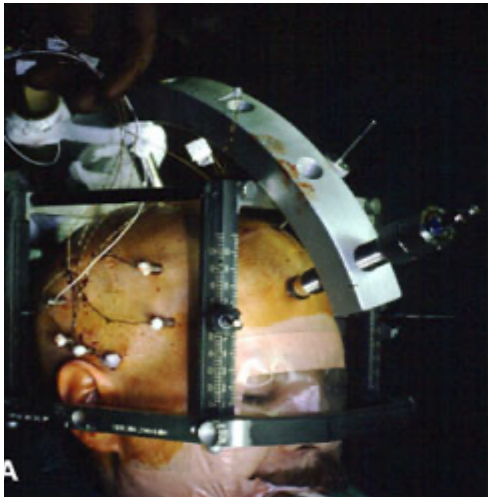
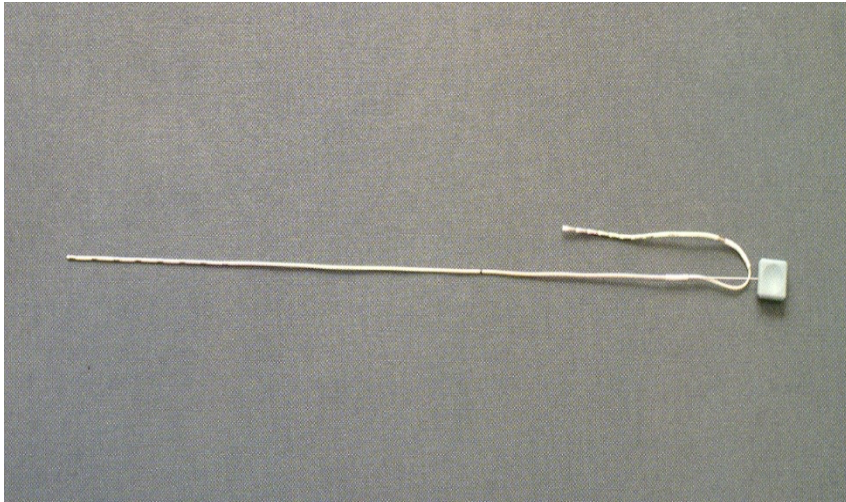
- ▶ Využití při plánování epileptochirurgického řešení
- ▶ Subdurální stripy (pásky) a gridy (mřížky)
- ▶ Stereo-EEG hloubkovými elektrodami



Subdurální strip a grid

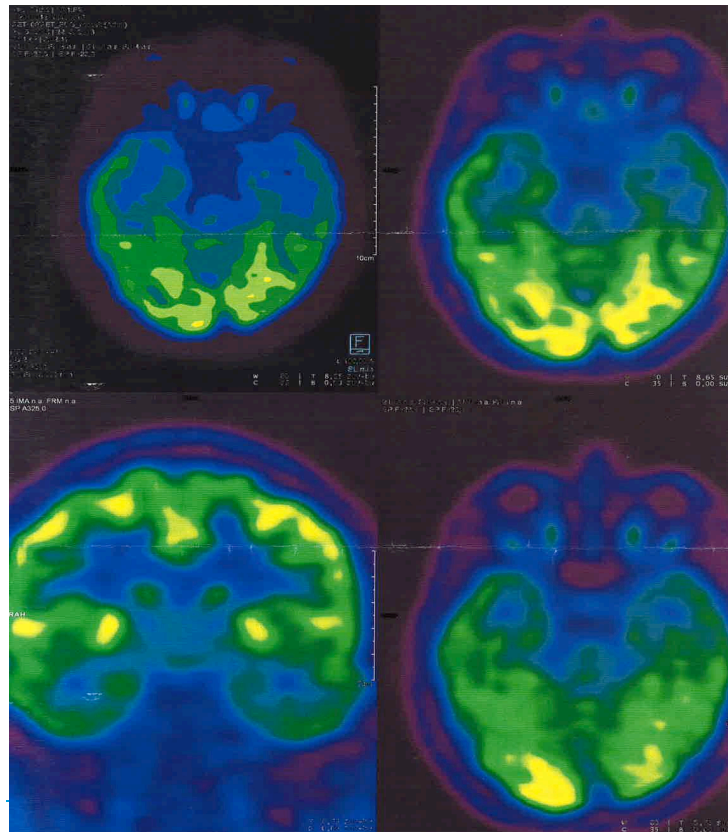


Stereo EEG



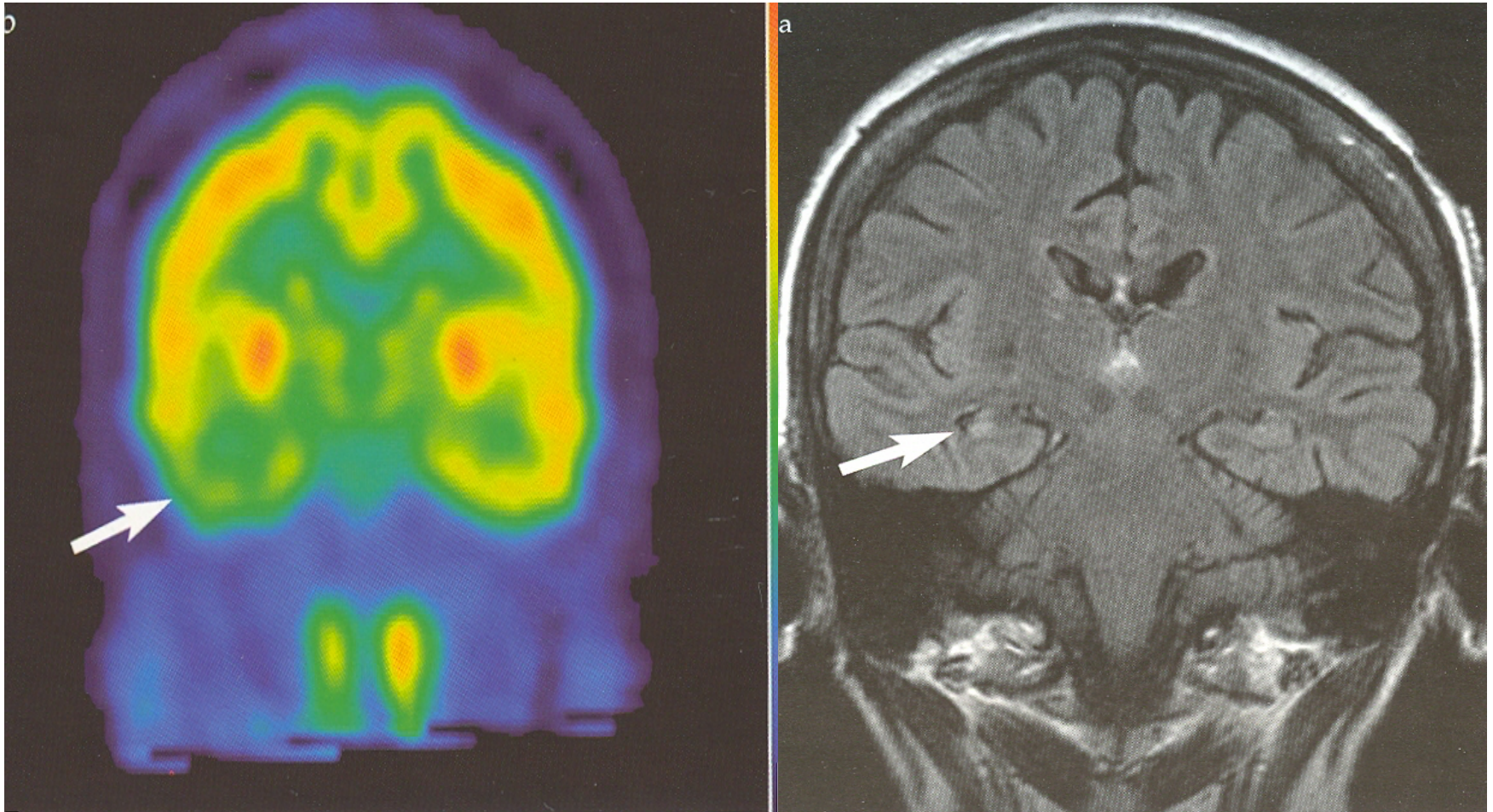
Pozitronová emisní tomografie (PET)

- ▶ Nejčastěji je vyšetřována úroveň metabolismu pomocí ^{18}F fluordeoxy-glukózy (FDG-PET) interiktálně
- ▶ V místě epileptogenní léze nález hypometabolismu



Hypometabolismus
temporálně vlevo

PET nálezn hypometabolismu u meziotemporální sklerózy

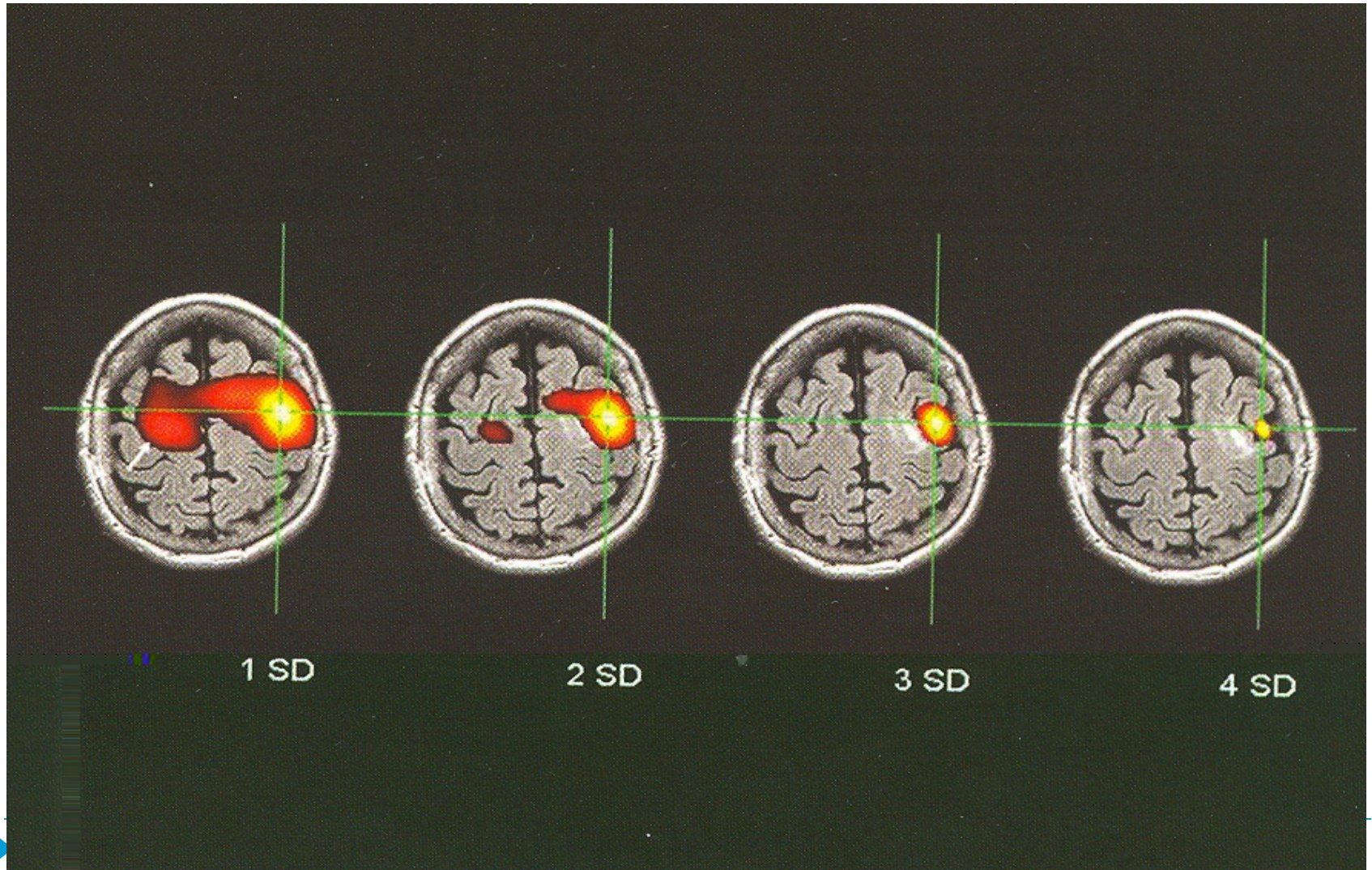


Iktální SPECT (jednofotonová emisní tomografie)

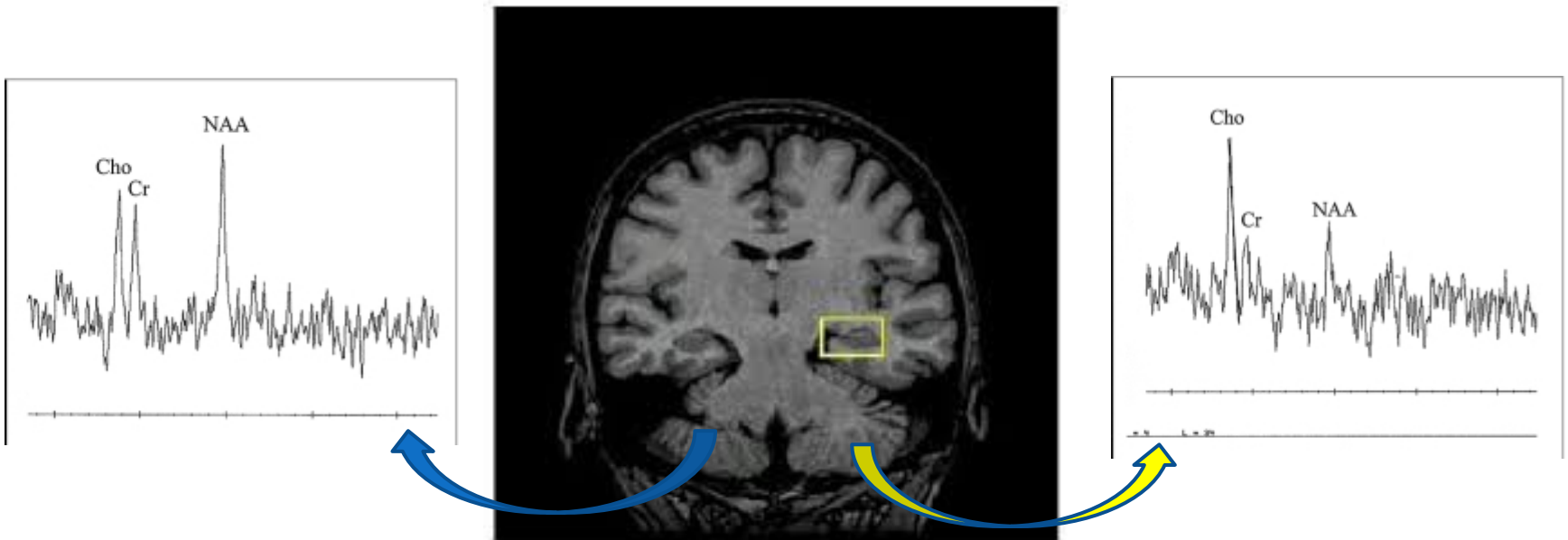
- ▶ ^{99m}Tc vázané na nosič HMPAO (hexamethyl-propylenaminoxim) – jeho distribuce odpovídá perfusi (perfusní scan)
- ▶ **Interiktálně** v místě epileptogenní léze je hypoperfuse – malý lokalizační význam
- ▶ **Iktálně** je v místě epileptogenní zóny nacházena hyperperfuse – má značný lokalizační význam
- ▶ **SISCOM** (**S**ubtraction of **I**ctal **S**PECT **CO**-registered to **M**RI) – digitální subtrakce iktálního a interiktálního obrazu a superpozice s MRI



Iktální SPECT (SISCOM) – dysplázie frontálně vlevo



MR spektroskopie



Léčba

- ▶ Epileptochirurgie
- ▶ Stimulační techniky – VNS, responsivní neurostimulace, externí stimulace n.V, DBS, TMS
- ▶ Ketogenní dieta, Atkinsonova dieta



Typy epileptochirurgických zákroků

▶ Kurativní (resekční) výkony

- ▶ anteromesiální temporální resekce, amygdalohipokampektomie
- ▶ lesionektomie, topektomie
- ▶ hemisferektomie

▶ Stereotaktická termoléze - většinou

amygdalohipokampální komplex, zahřátí elektrody průchodem radiofrekvenčního proudu na 60-80°C s koagulací několika mm mozkové tkáně

▶ Paliativní (funkční, dyskonekční) výkony

- ▶ kalosotomie
- ▶ mnohočetné subpiální transsekce



Vagová stimulace

- ▶ Implantace stimulátoru subkutánně pod levou klavikulou
- ▶ V určitých pulzech stimulován levý n. vagus
- ▶ Možnost jednorázového zvýšení stimulace magnetem
- ▶ Indikace v případech farmakorezistentní epilepsie, kde nelze provést resekční výkon
- ▶ Nízká účinnost: 1/3 pacientů má redukci záchvatů více než 50%, u 1/3 je redukce záchvatů 30-50% a 1/3 beze změn



Ketogenní dieta

- ▶ k získání energie využívány převážně tuky (přeměněny v játrech na ketolátky, které jsou zdrojem energie pro mozek)
- ▶ navození metabolické acidózy
- ▶ poměr tuku k cukrům + bílkovinám dohromady (g) 3:1 nebo 4:1
- ▶ použití obvykle u závažných epileptických syndromů u dětí (Westův, Lennox-Gastautův syndrom aj.), tuberózní sklerózy, metabolických, mitochondriálních onemocnění, deficit GLUT-1



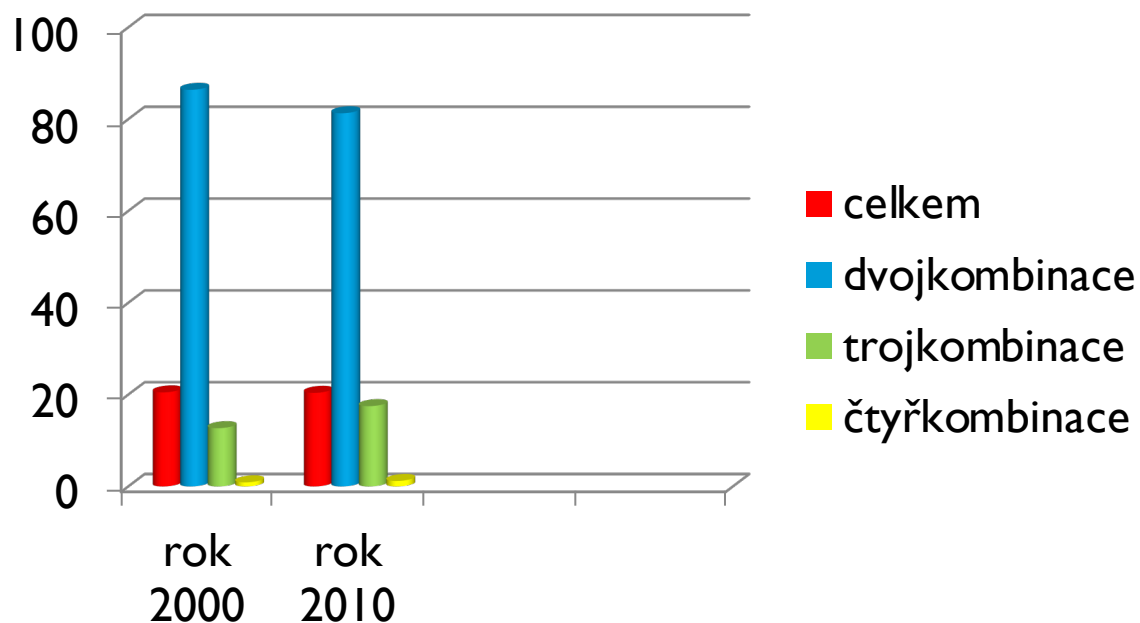
Další dietní režimy

- ▶ MCT (medium-chain triglyceride) – více ketogenní, menší podíl tuků
- ▶ modifikovaná Atkinsonova dieta – 10-20 g sacharidů denně
- ▶ dieta s nízkým glykemickým indexem – 60% tuků, 20-30% proteinů, 10-20% sacharidů (příjem sacharidů do 40-60 g denně)



Vývoj nových antiepileptik

- ▶ Za posledních cca 20 let 14 nových antiepileptik
- ▶ 200 možných dvojkombinací, 1 000 trojkombinací
- ▶ Podíl pacientů bez záchvatů na polyterapii:

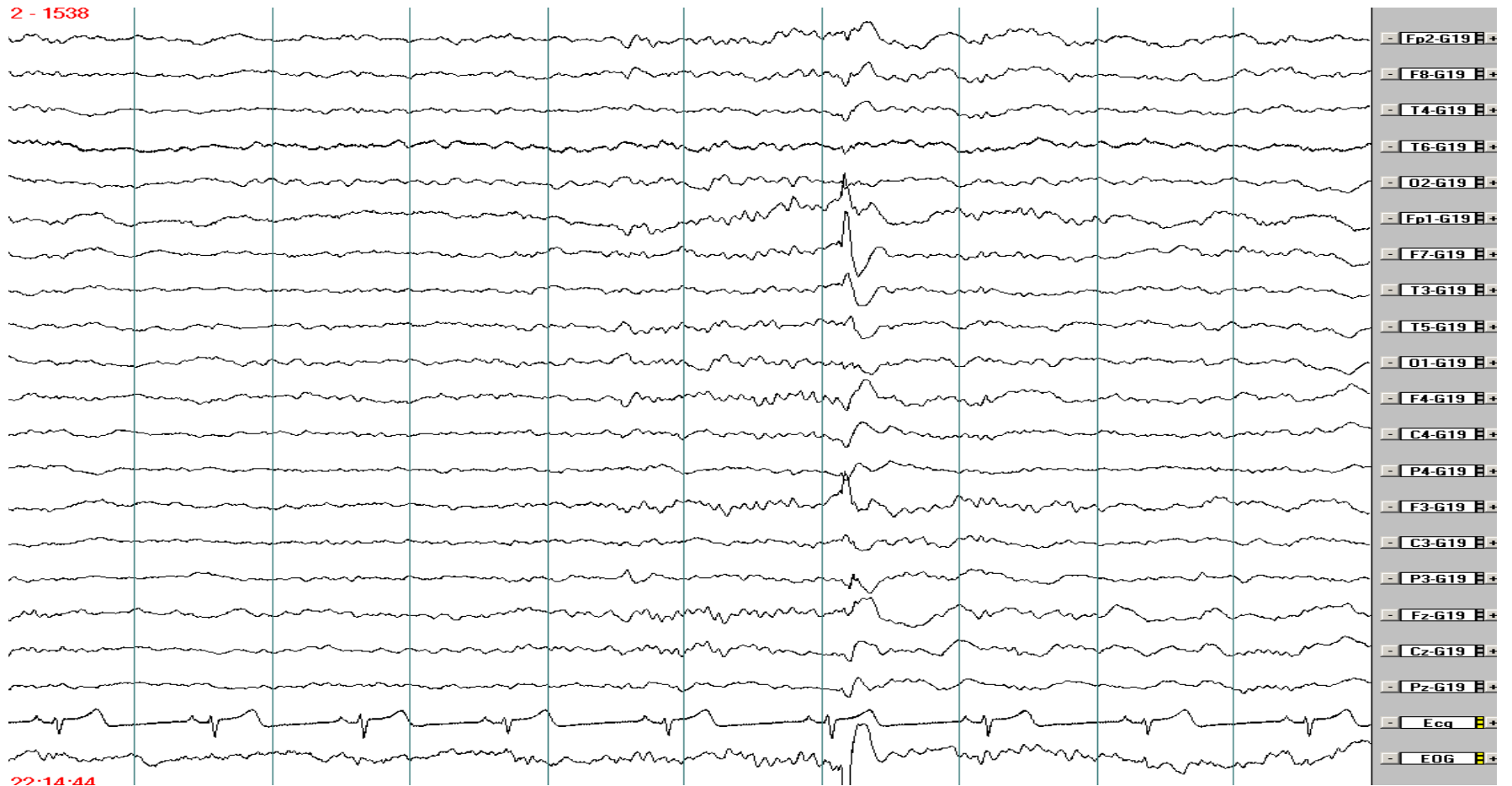


Kazuistika 1

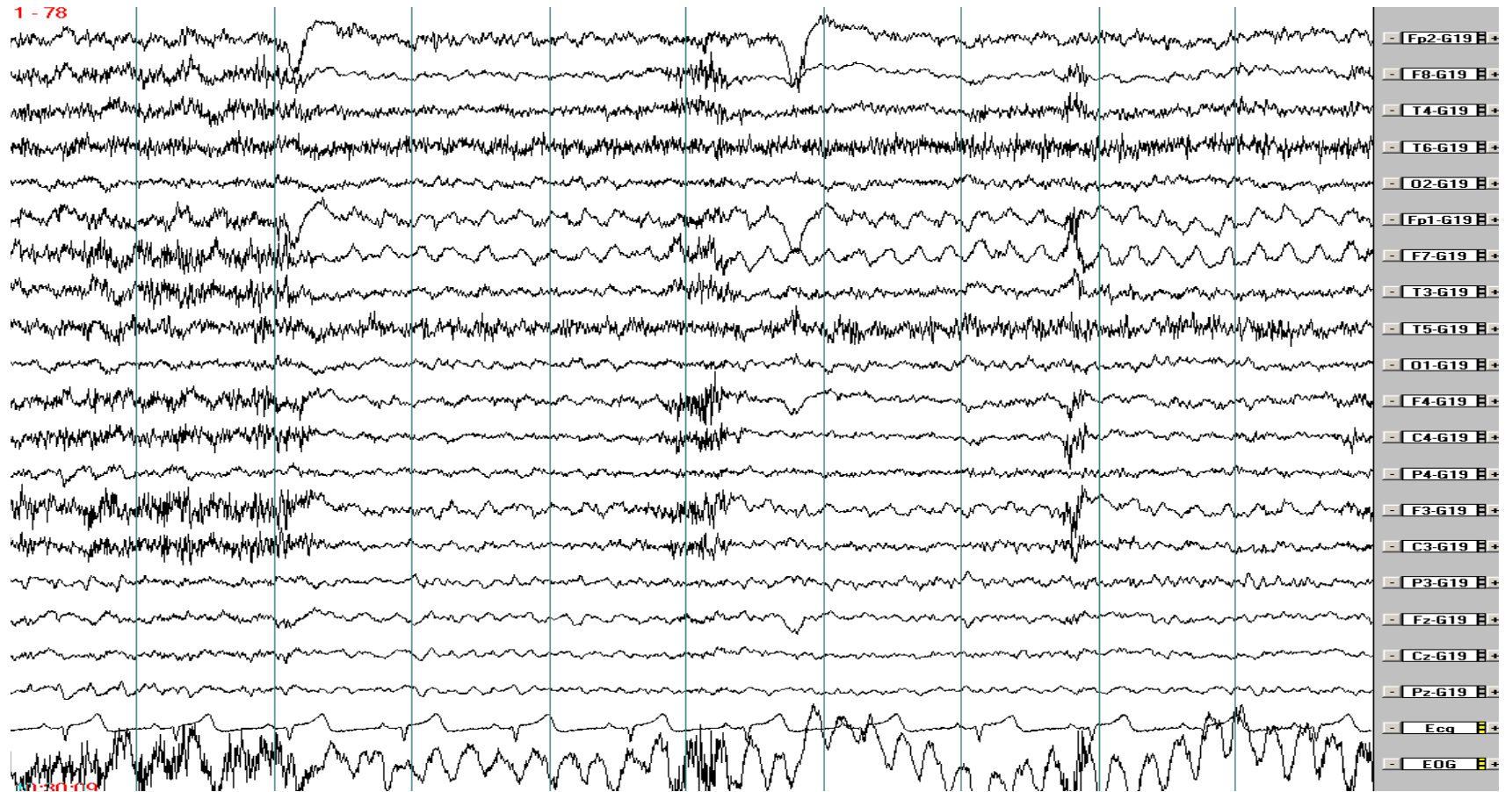
- ▶ muž, 46 let
- ▶ osobní a rodinná anamnéza bezvýznamná
- ▶ léčen dlouhodobě fenytoinem, později přidán levetiracetam s nedostatečným efektem
- ▶ frekvence záchvatů fokálních s poruchou vědomí 4-5/měsíc, tonicko-klonických 0-2/měsíc



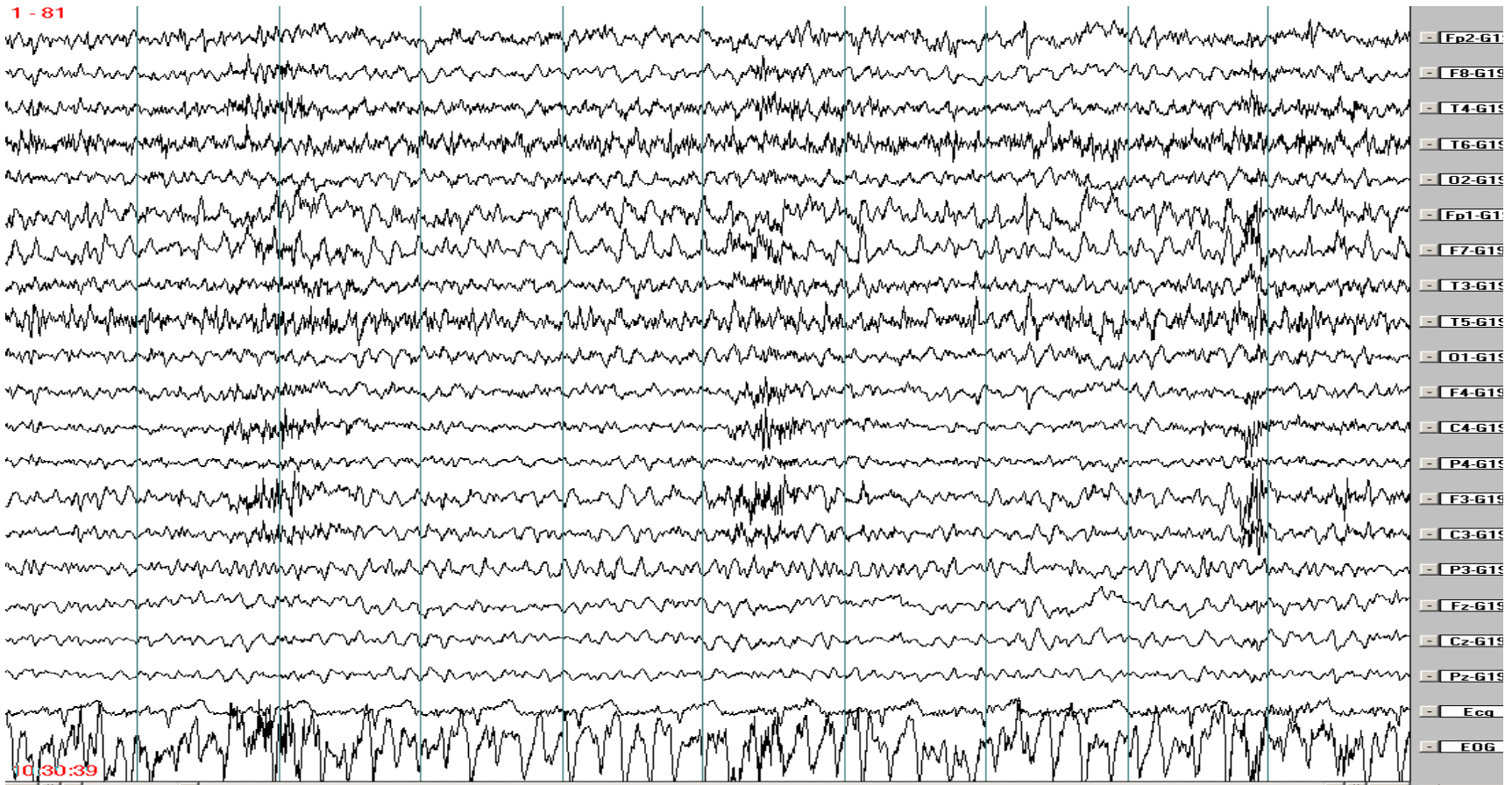
EEG (NREM 2 spánek)



Video-EEG monitorace – iktální záznam



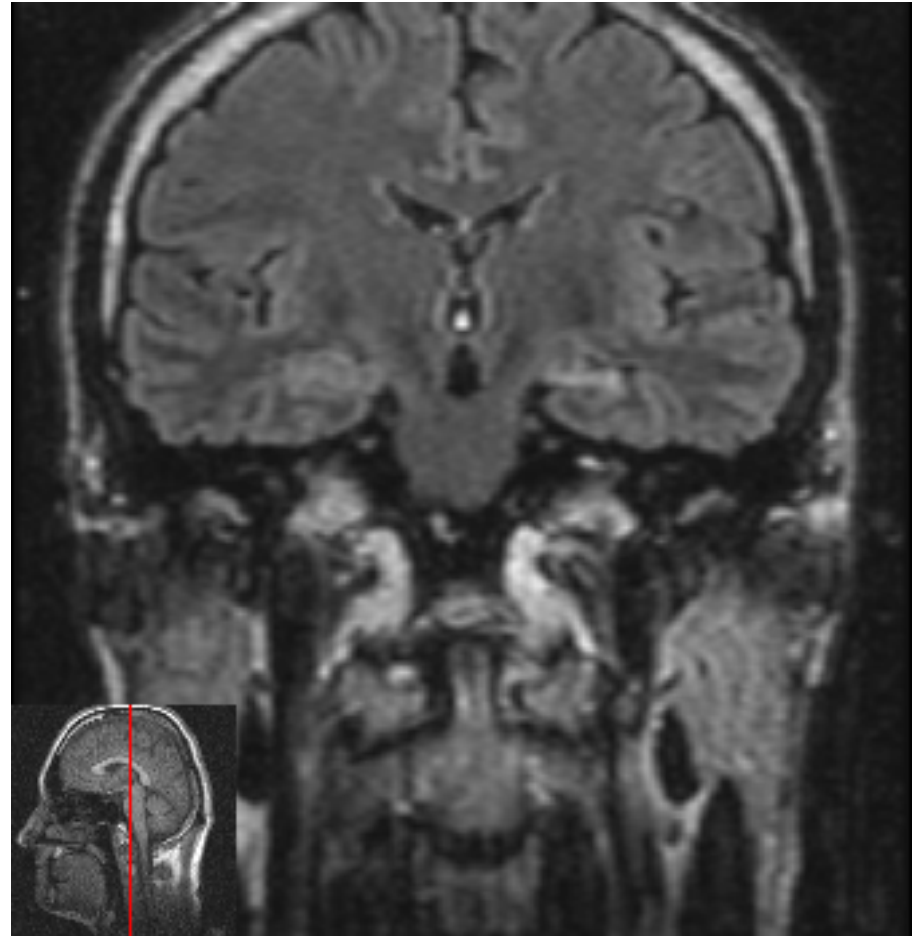
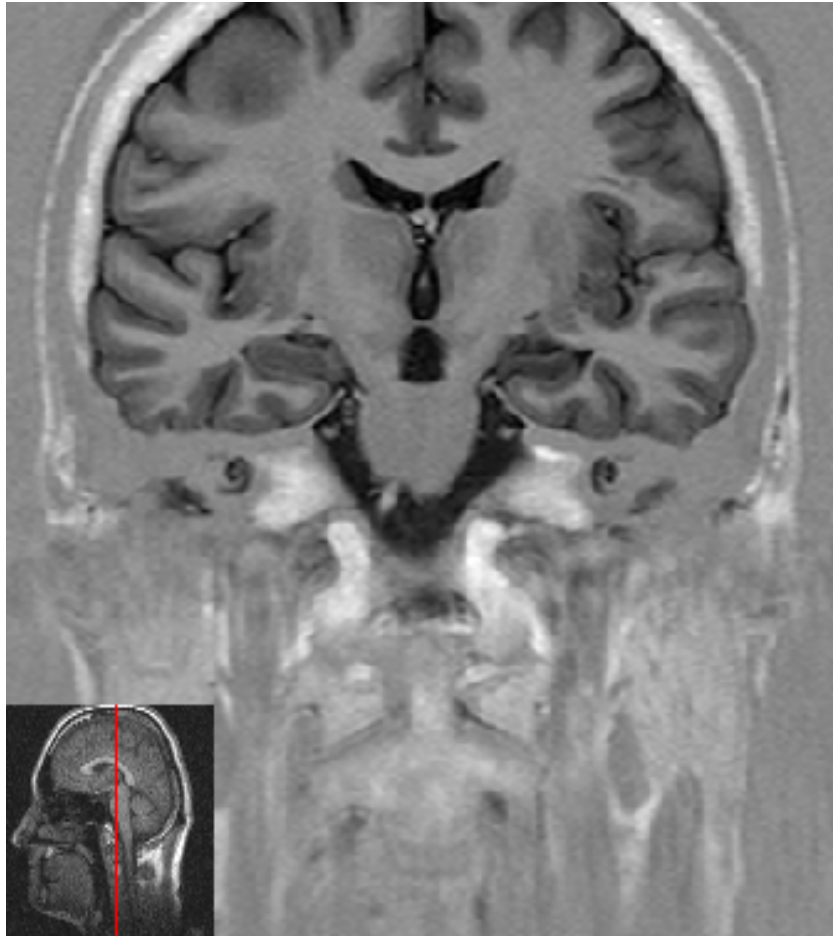
Video-EEG monitorace – iktální záznam - pokračování



Video-EEG monitorace – postiktální záznam



MRI – meziotemporální skleróza vlevo

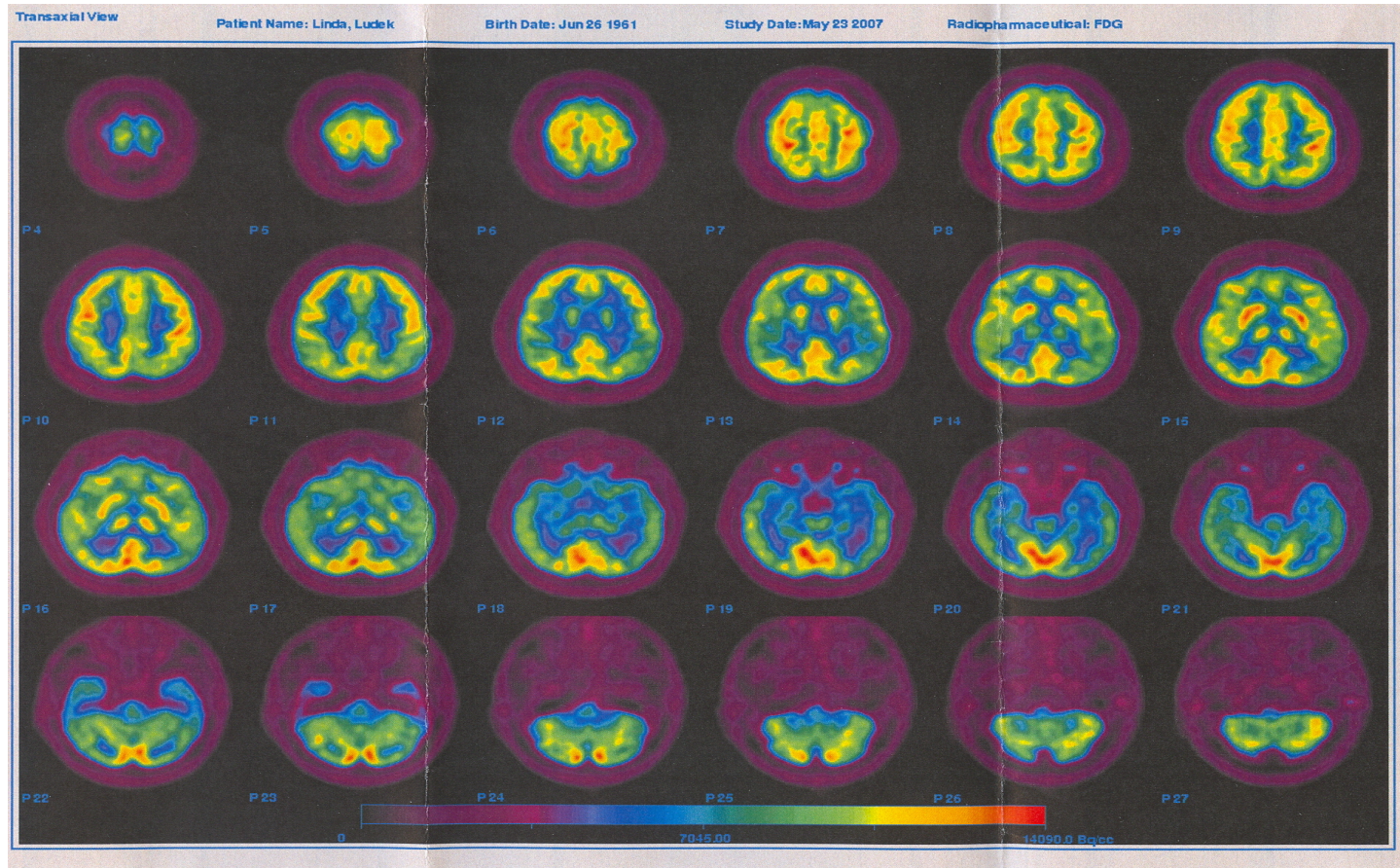


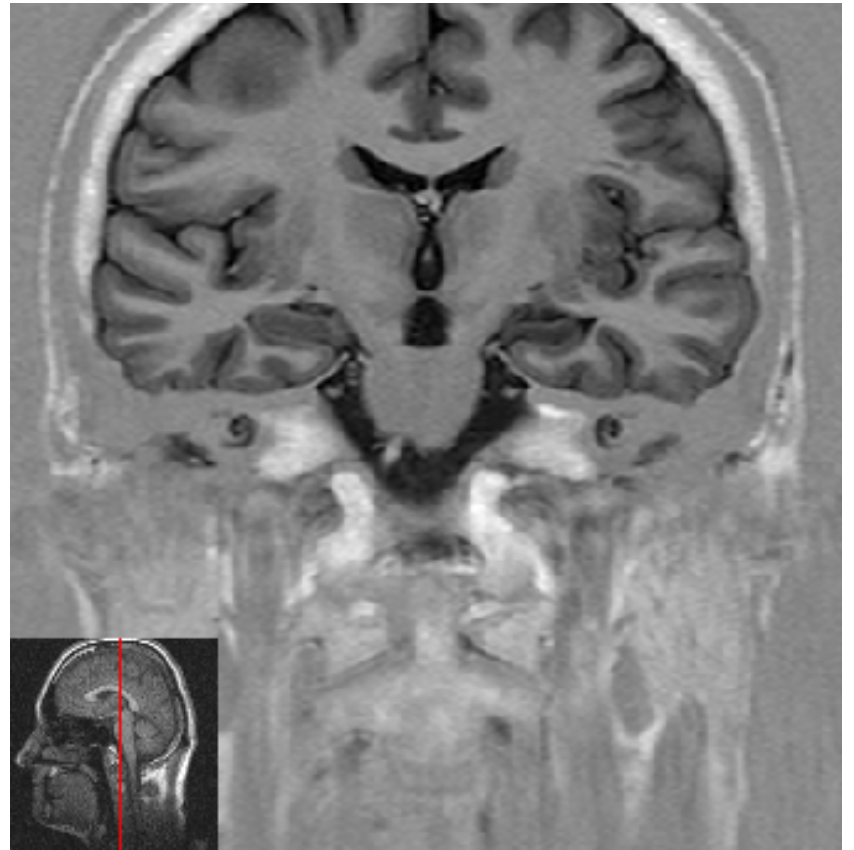
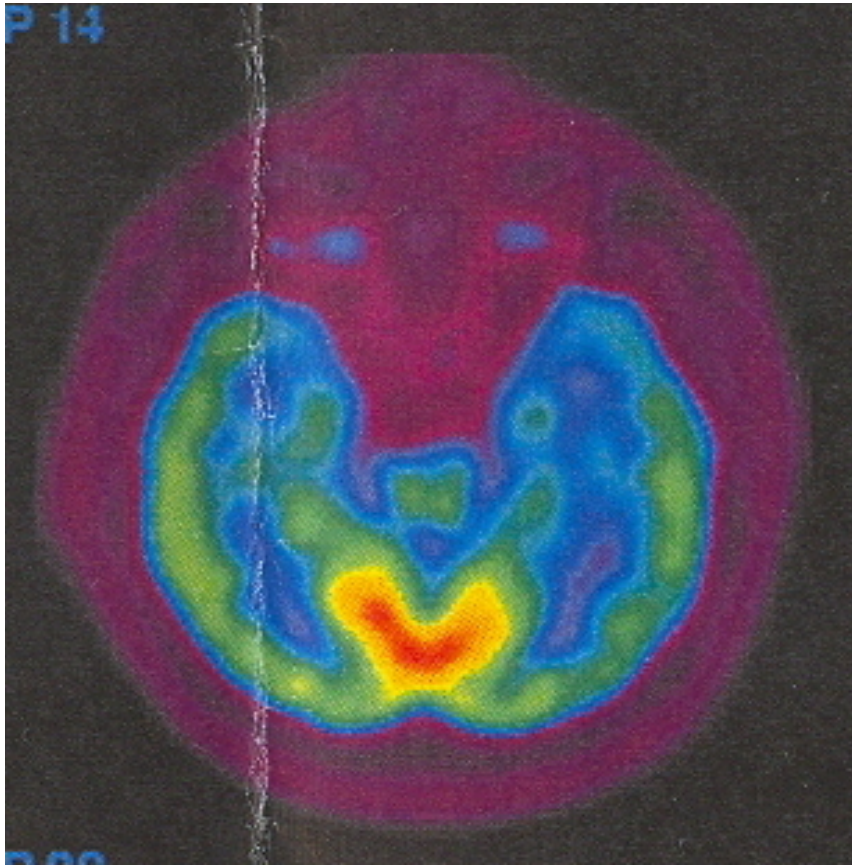
Diagnóza

- ▶ mesiotemporální (limbická) epilepsie s mesiotemporální sklerózou



FDG-PET – hypometabolismus temporálně vlevo





Epileptochirurgický zákrok

- ▶ Provedena stereotaktická termoléze levého hipokampu
- ▶ Od výkonu bez záchvatů, postupné vysazení antiepileptické léčby



Kazuistika 2

- ▶ žena, 30 let
- ▶ v I. roce života febrilní křeče
- ▶ záchvaty od 13 let věku – dle dokumentace na počátku tonicko-klonické, léčena valproátem, karbamazepinem zprvu s dobrým efektem
- ▶ postupně se objevují fokální záchvaty s poruchou vědomí, nárůst frekvence záchvatů i při léčbě antiepileptiky
- ▶ zkoušen fenytoin, valproát, lamotrigin, karbamazepin, levetiracetam vždy jen s přechodným efektem

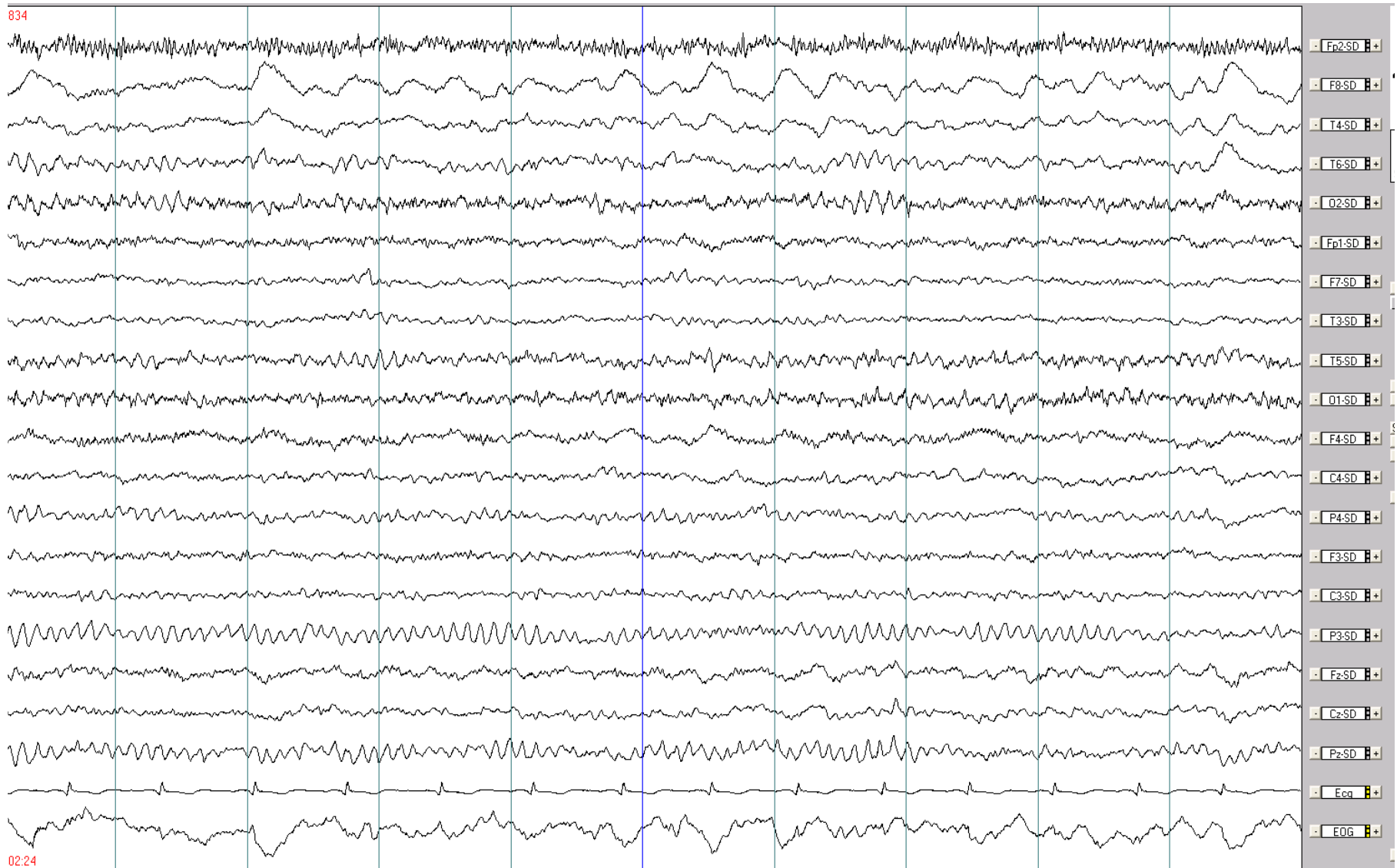


Video-EEG monitorace

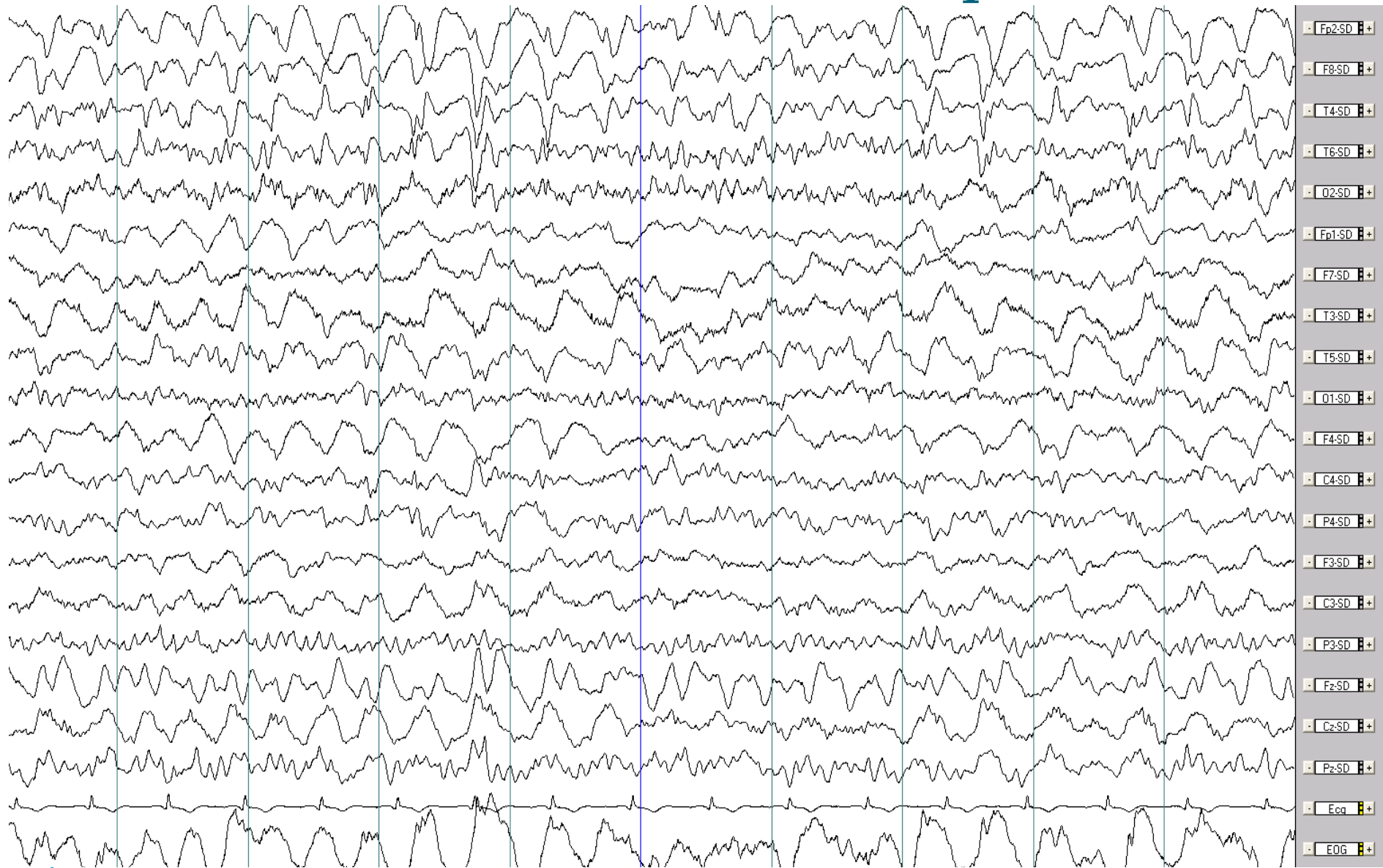
- ▶ porucha vědomí - oromandibulární automatismy - tonická deviace hlavy doprava - postupný vývoj do bilaterálního tonicko-tonického záchvatu
- ▶ postiktálně non-fluentní afázie



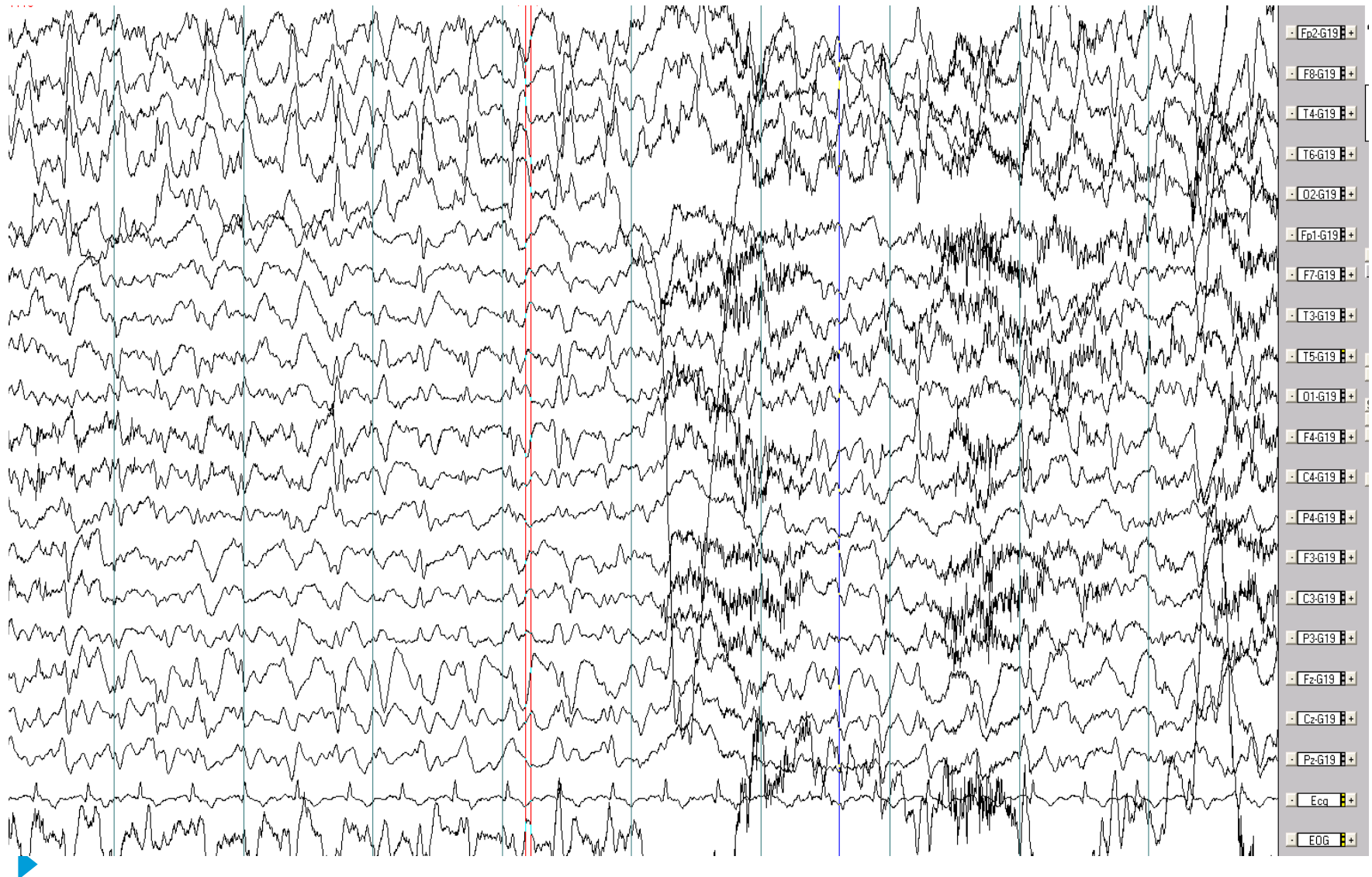
Iktální EEG – delta T vpravo



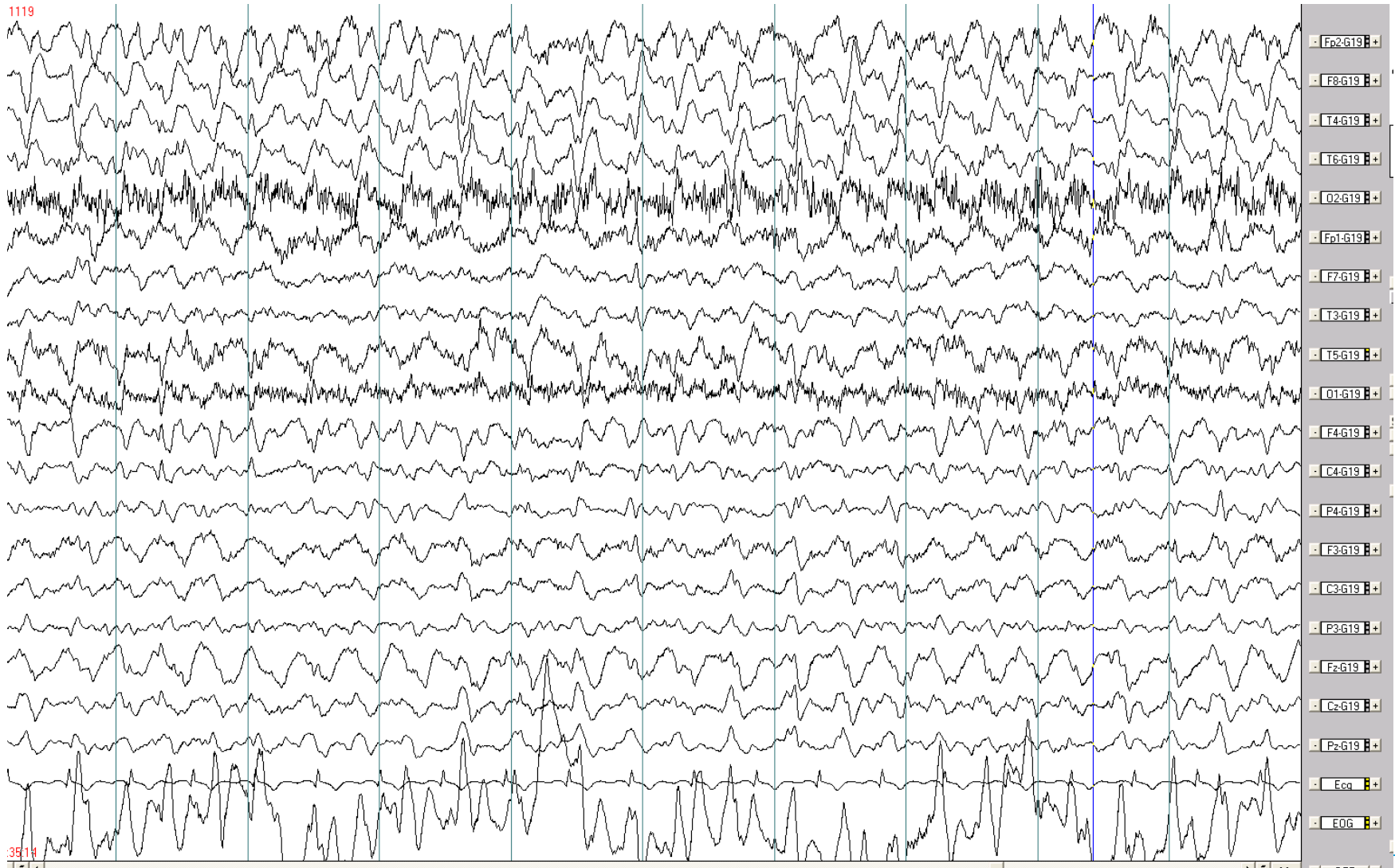
difusní delta s maximem FT vpravo



difusní pomalá aktivita, maximum delta + ostré vlny T vpravo



dtto během oromandibulárních automatismů

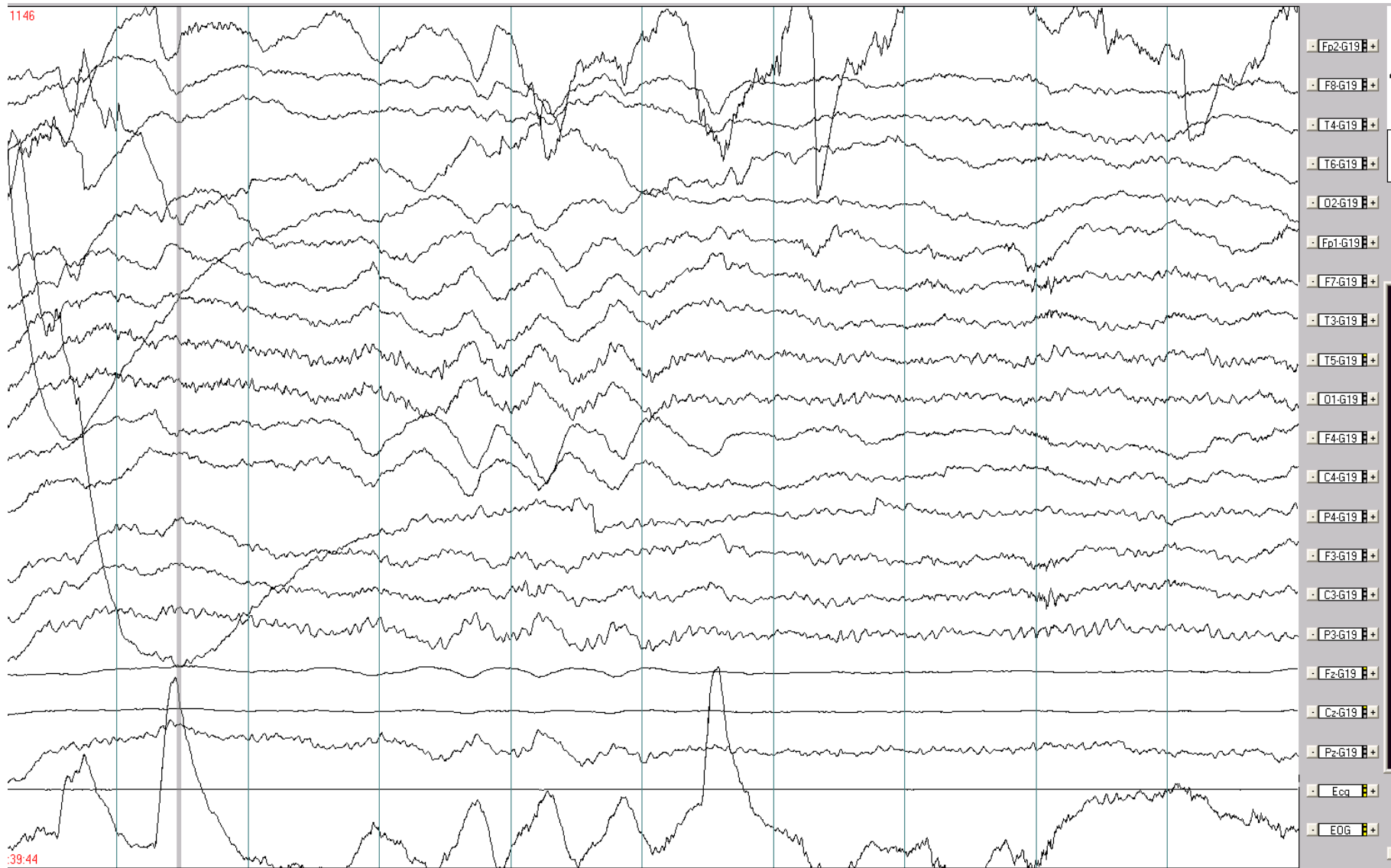


zrychlení frekvence, akcentace ostré aktivity

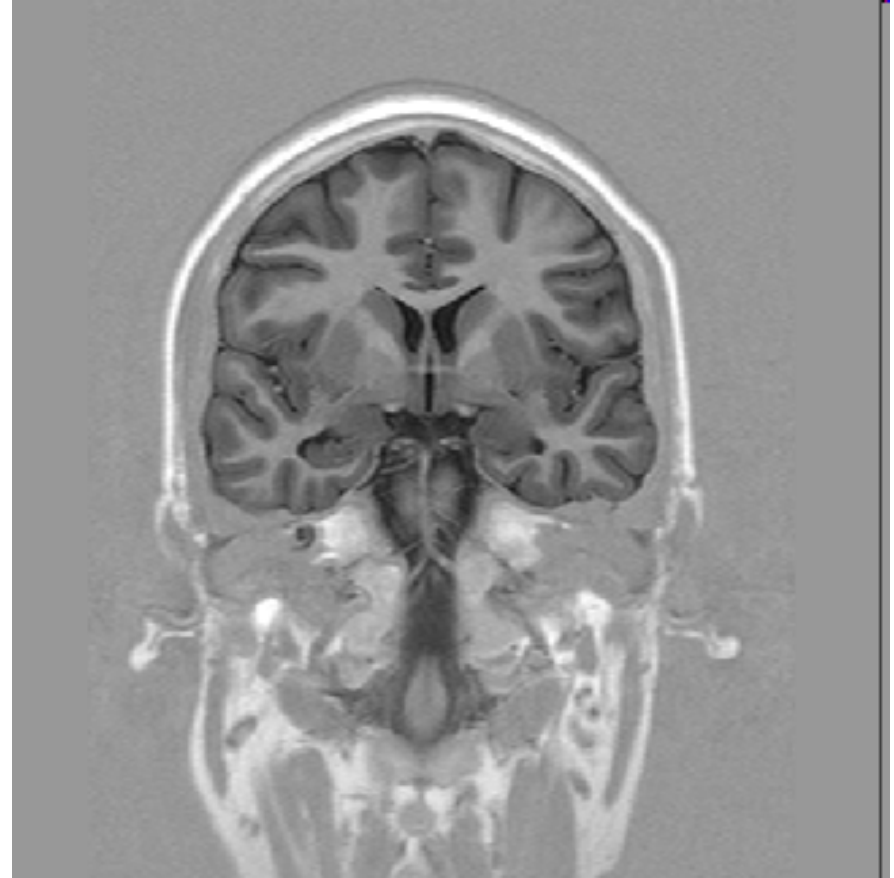
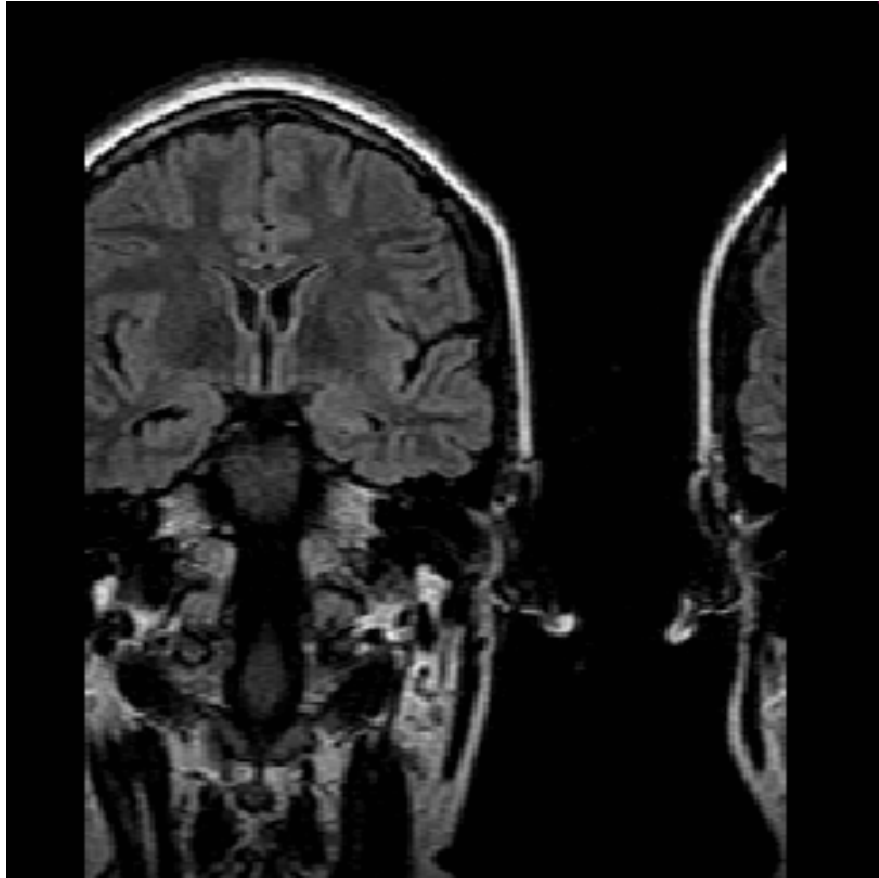
FT vpravo a její nástup i TO vlevo



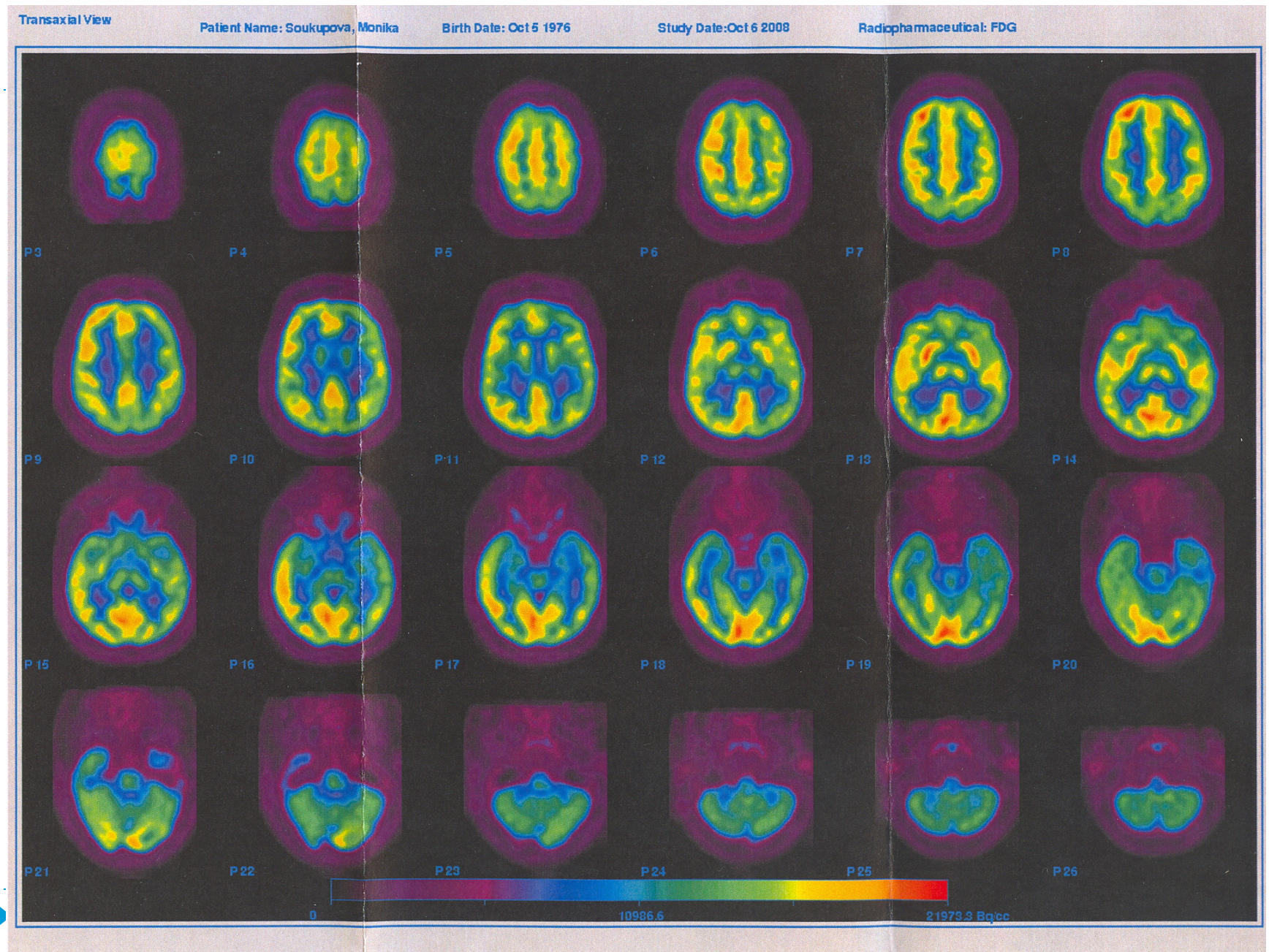
postiktální oploštění – výraznější nad pravou hemisférou



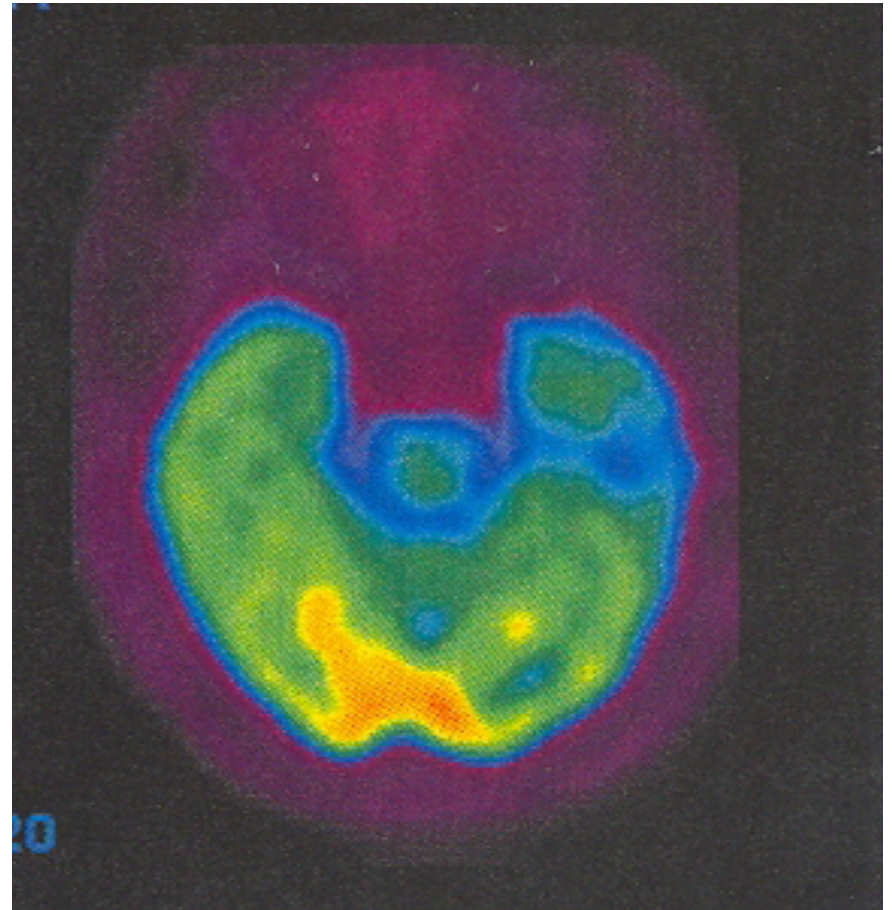
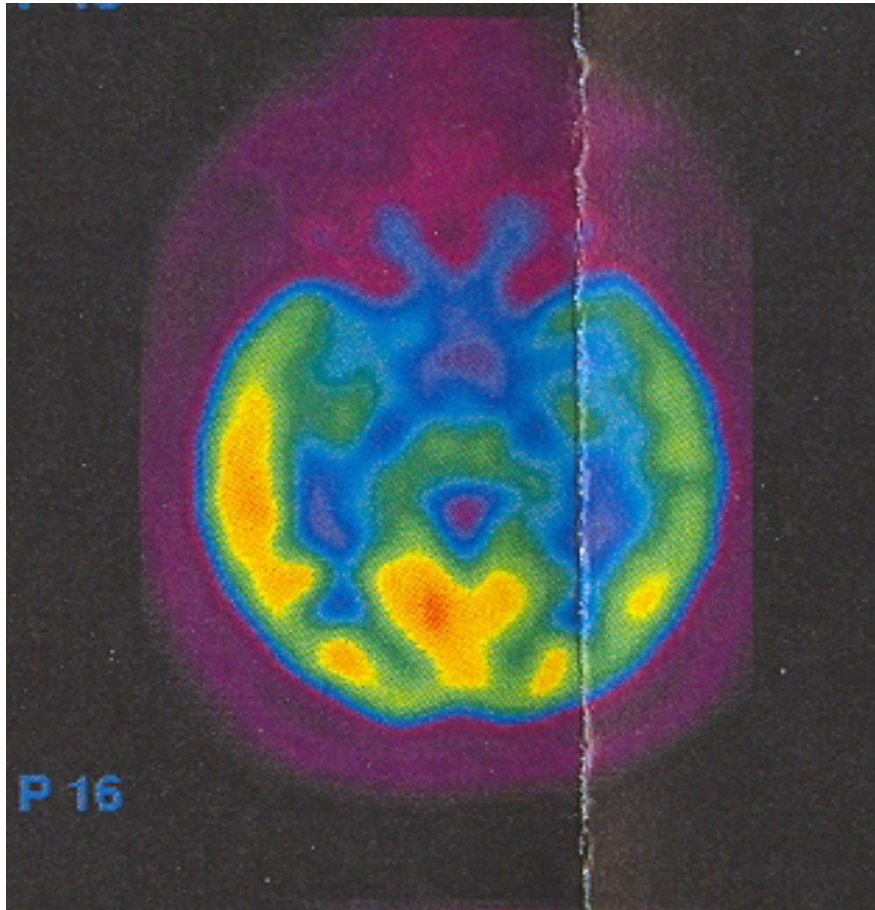
MRI: meziotemporální skleróza vlevo



FDG-PET: hypometabolismus meziotemporálně vlevo



FDG-PET



Souhrn klinického nálezu a výsledků vyšetření

- ▶ charakter záchvatů odpovídá LEVÉMU temporálnímu laloku
- ▶ EEG nález má maximum iktálních projevů nad PRAVÝM temporálním lalokem
- ▶ MRI nález mesiotemporální sklerosy VLEVO
- ▶ FDG-PET hypometabolismus LEVÉHO temporálního laloku



Souhrn klinického nálezu a výsledků vyšetření

- ▶ Diskrepance stran lateralizace počátku záchvatů
- ▶ Nutnost invazivní EEG monitorace k ověření strany počátku záchvatů



Epileptochirurgický zákrok

- ▶ Provedena stereotaktická termoléze levého hipokampu
- ▶ Od zákroku bez záchvatů, nadále léčba antiepileptiky, relaps záchvatu při pokusu o její vysazení



Kazuistika 3

- ▶ žena, 21 let
- ▶ rodinná i osobní anamnéza bezvýznamná
- ▶ frustní centrální monoparéza LDK
- ▶ bolestivá tonická křeč LDK, která ji budí ze spaní několikrát za noc
- ▶ nejsou žádné denní záchvatové projevy

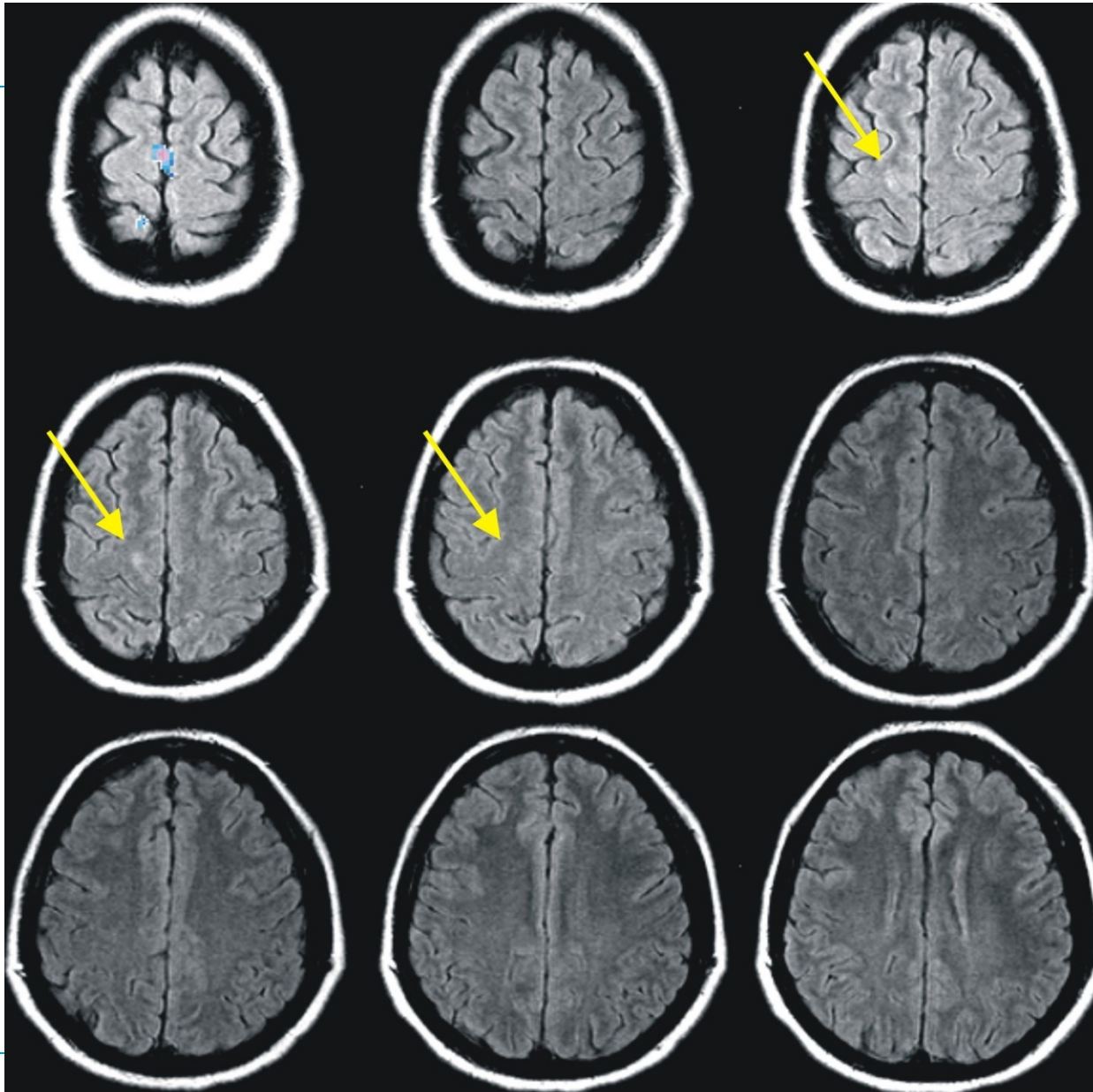


Léčba

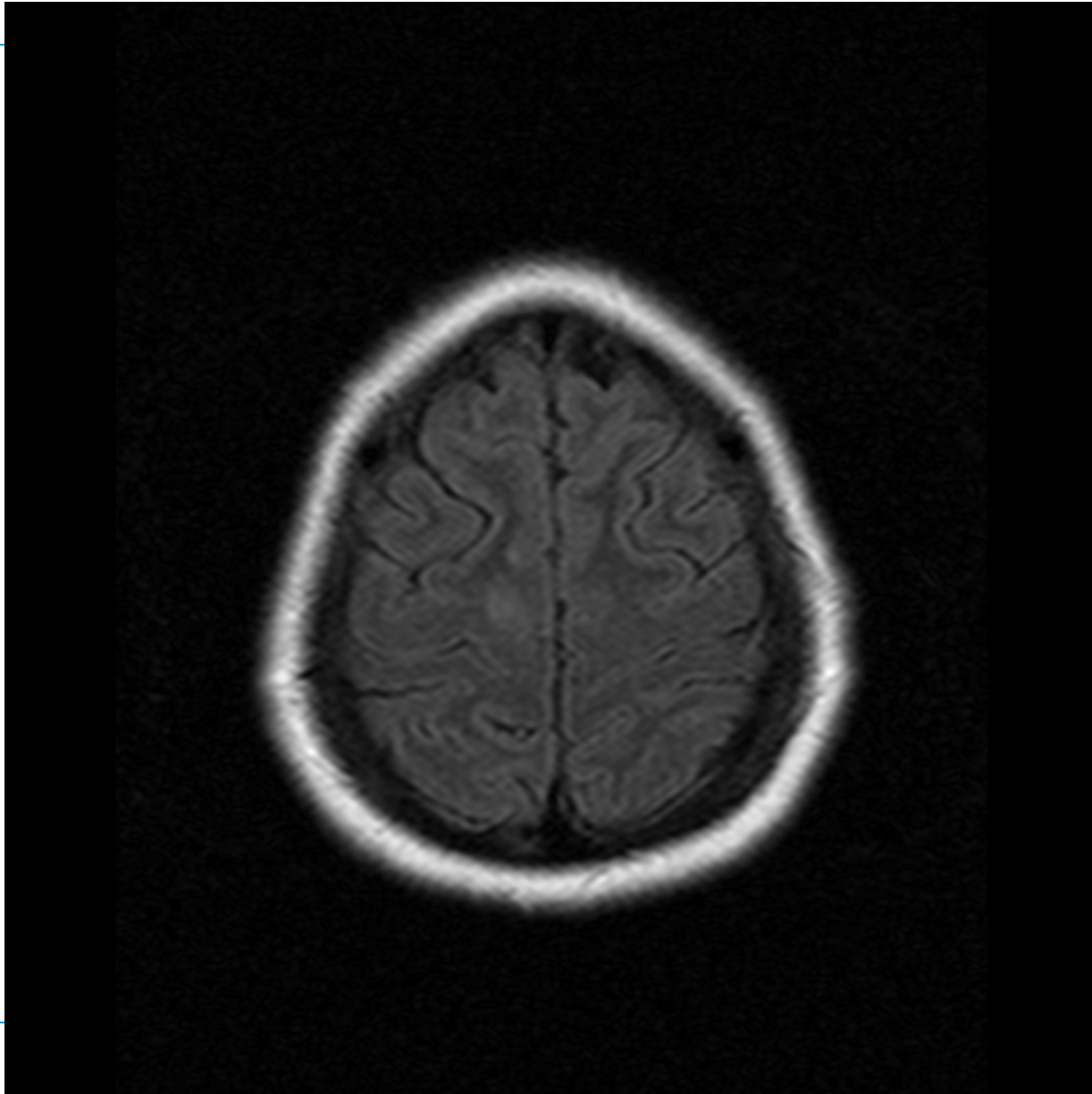
- ▶ různá antiepileptika: fenytoin, karbamazepin, valproát, topiramát, klonazepam, gabapentin – bez efektu



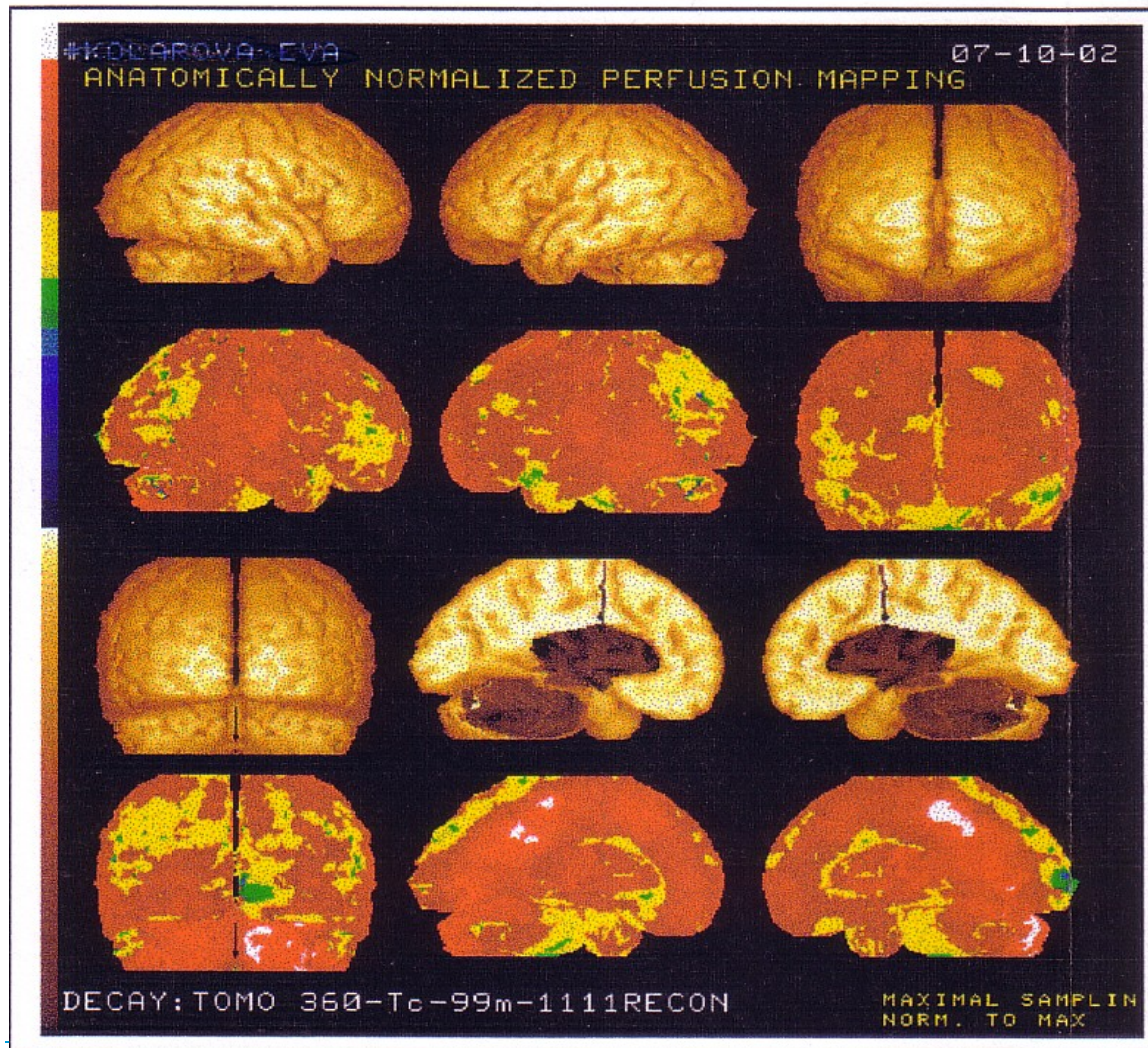
MRI



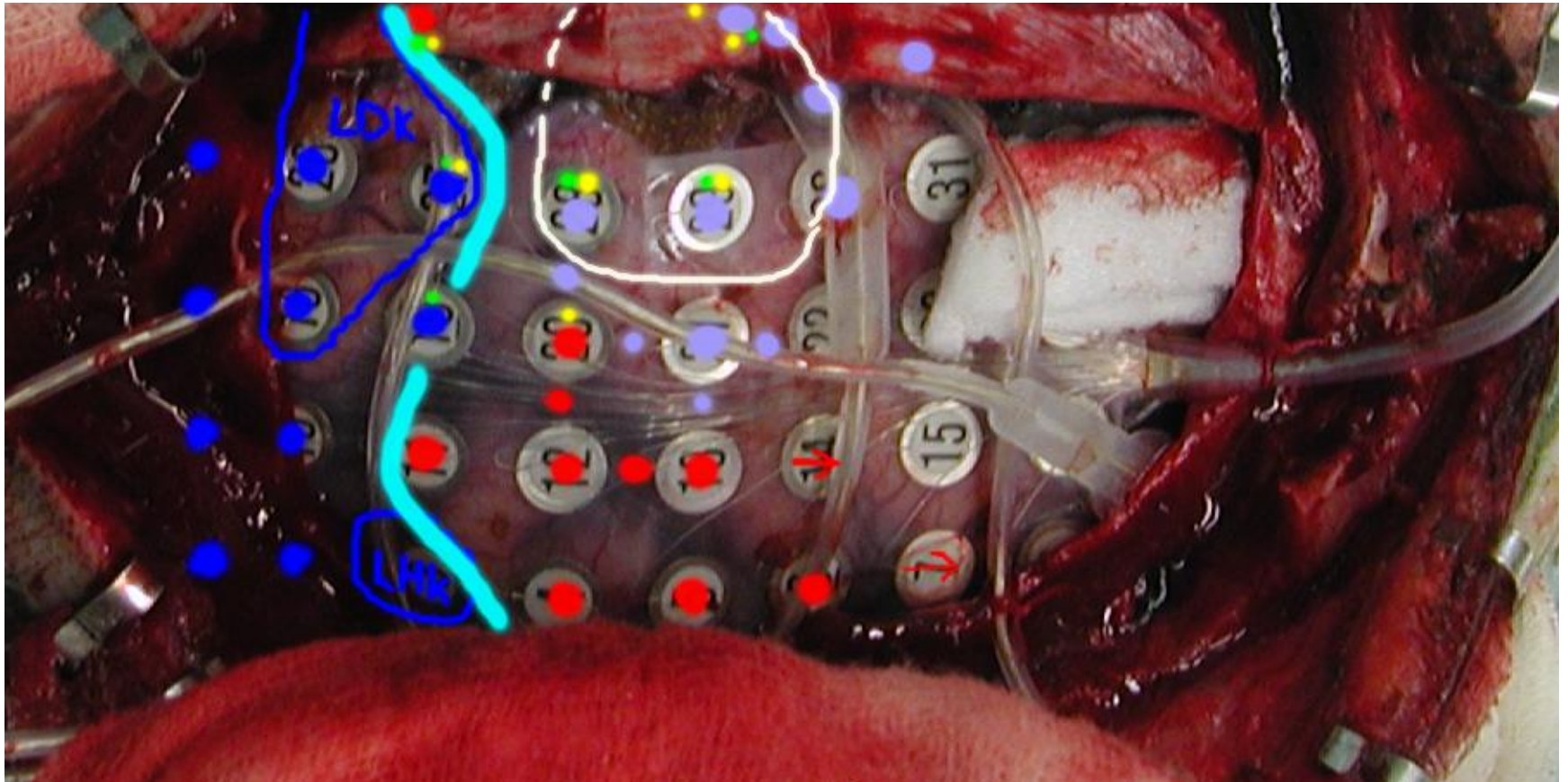
MRI



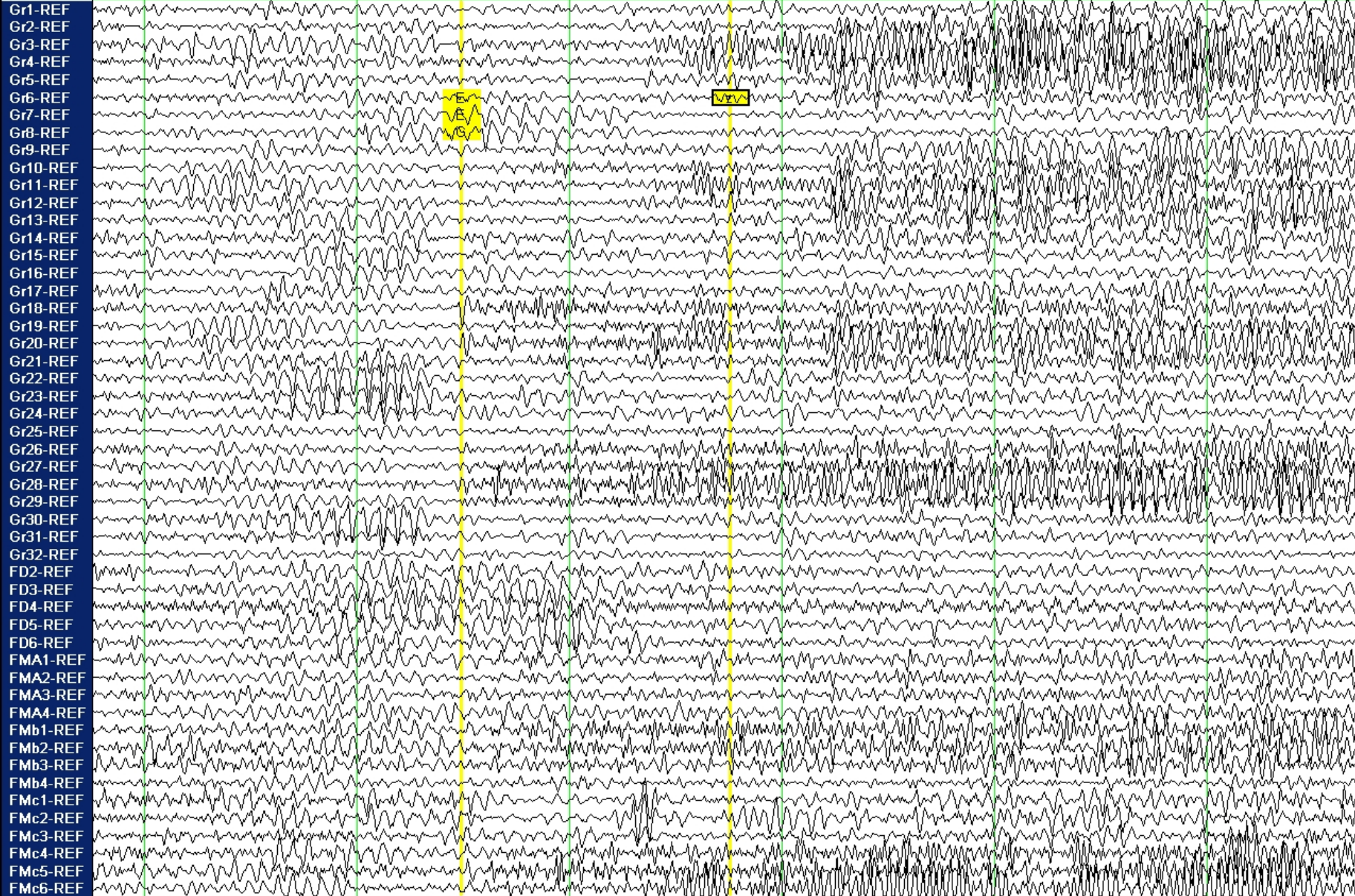
Iktální SPECT



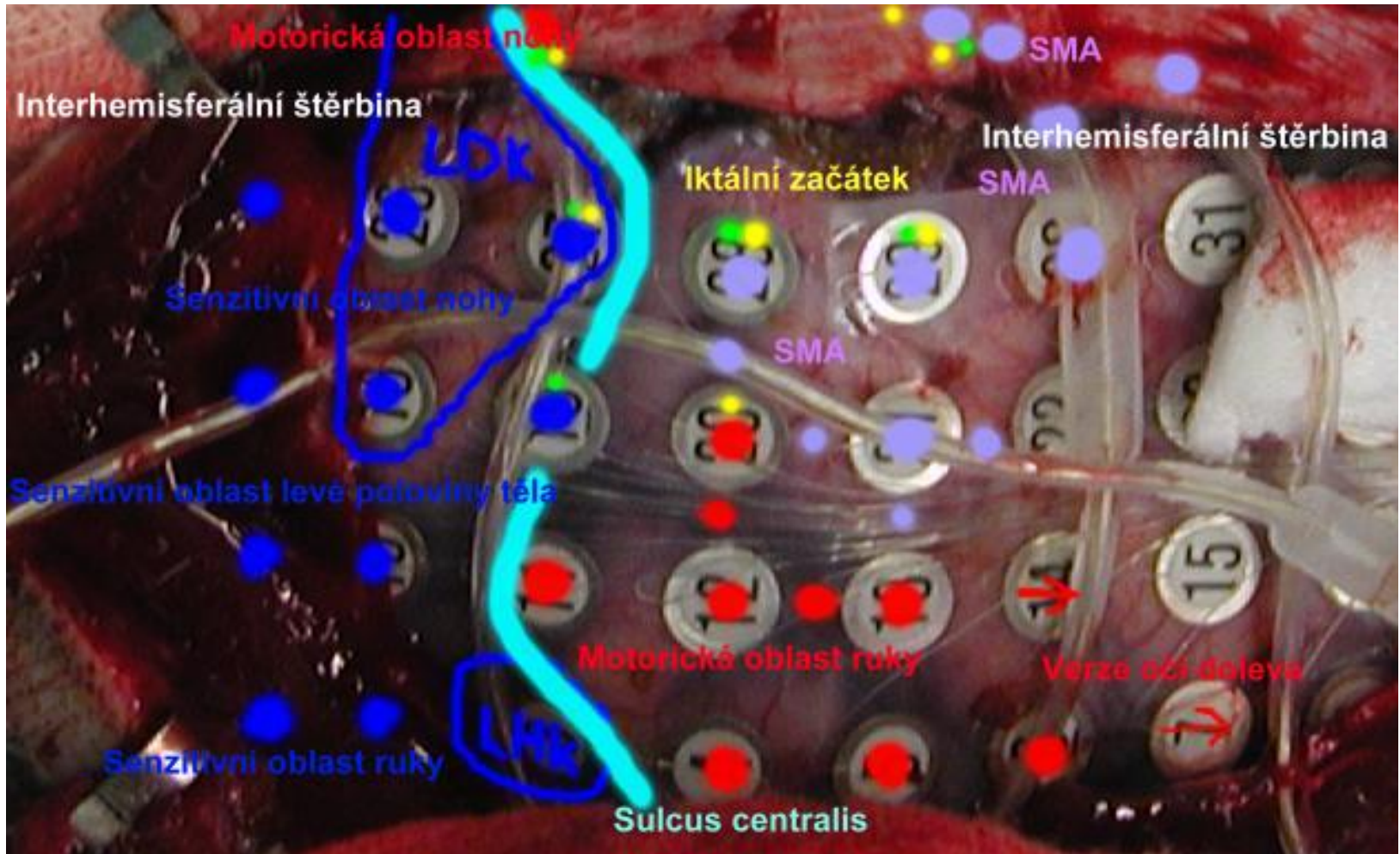
Invazivní EEG monitorace



R07:25:14

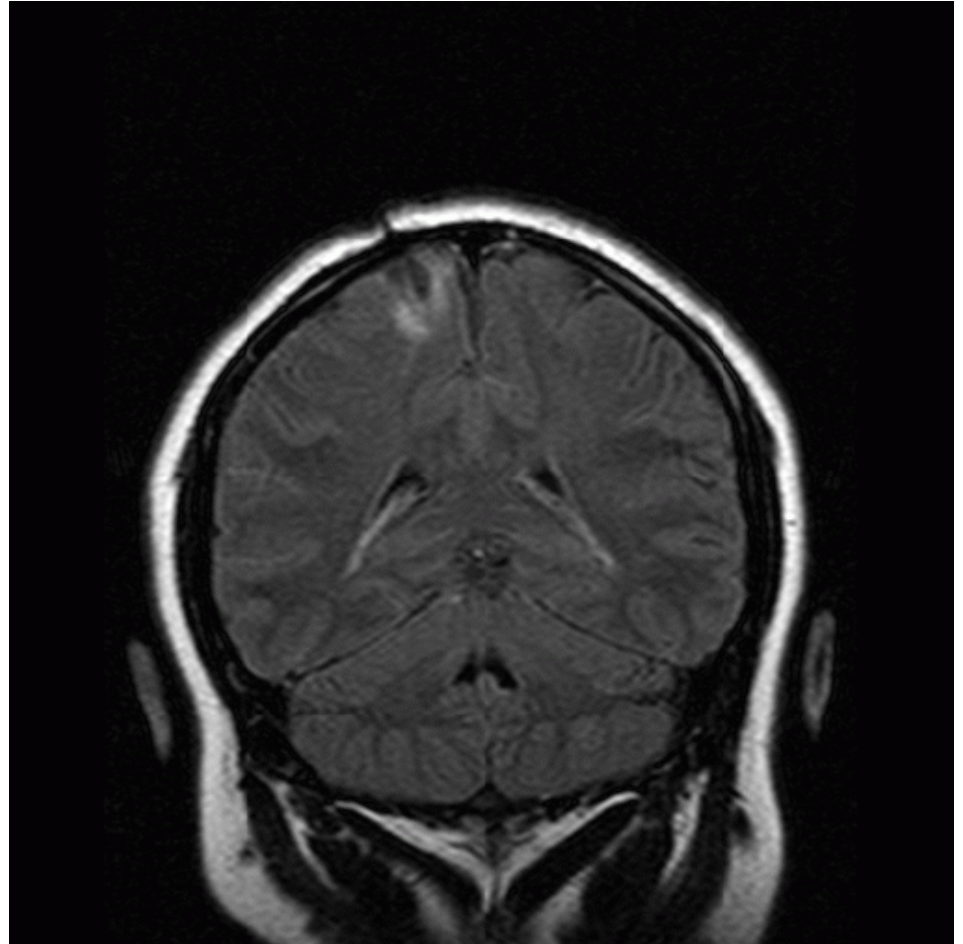


Stimulační studie



Operace

- ▶ Provedena drobná resekce v místě počátku záchvatu – odstraněno cca 1cm³ tkáně



Pooperační výsledek

- ▶ Pooperační tranzitorní monoparéza LDK s úpravou během několika týdnů
- ▶ Bez záchvatů, pouze sporadicky pocit napětí v LDK, ale bez motorických projevů

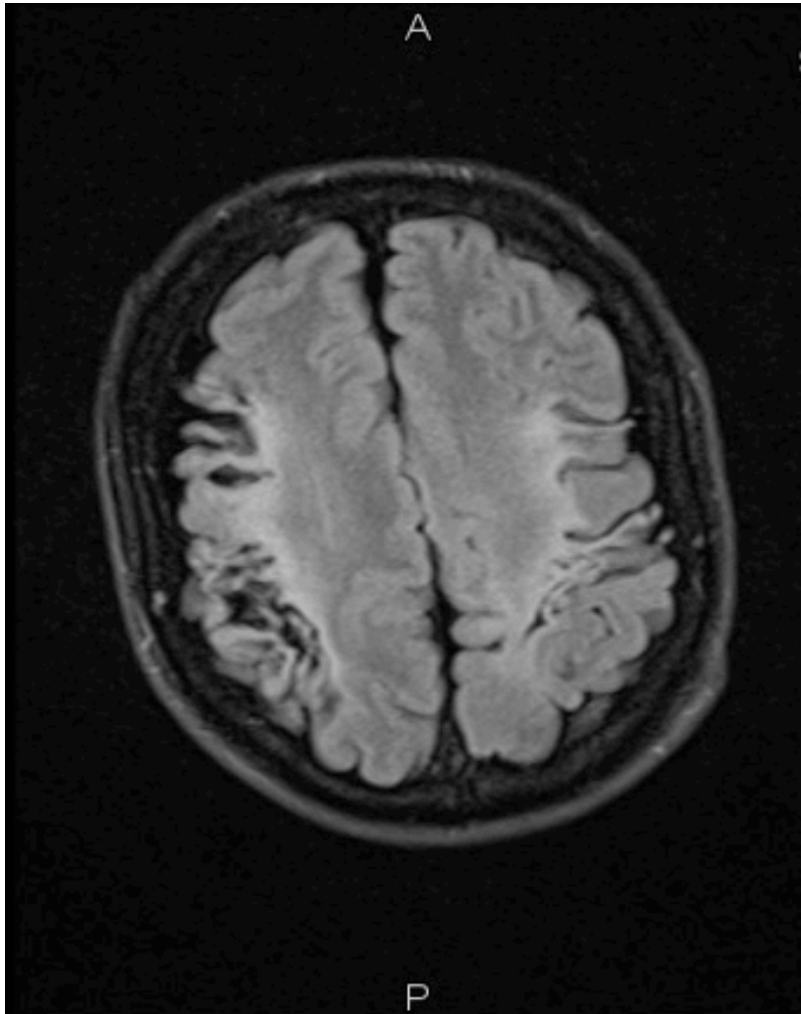


Kazuistika 4

- ▶ 33letá pacientka
- ▶ Od dětství záchvaty fokálního charakteru - stáčení hlavy doleva, parestézií jazyka, záškubů LHK, tonicko-klonické záchvaty
- ▶ Užívala řadu antiepileptik – karbamazepin, valproát, lamotrigin, levetiracetam, topiramát, rufinamid, zonisamid, eslicarbazepin s nedostatečným efektem



MRI mozku



Další postup

- ▶ Implantace vagového stimulátoru
- ▶ Po implantaci došlo jen k nepodstatnému snížení frekvence záchvatů
- ▶ Frekvence záchvatů je 2-4/měsíc na antiepileptické léčbě



Děkuji za pozornost

