

***Utóbbi 5 év az
epileptológiában: 2012-17***

Janszky József

Pécsi Tudományegyetem

Neurológiai Klinika

Epilepszia a leggyakoribb neurogenetikai betegség

Antiepileptikumok pszichiátriai mellékhatásai

Antiepileptogenesis?

Szabad-e szoptatni antiepileptikumok mellett?

Non-convulsiv status epilepticus: van ilyen?

Epilepszia a leggyakoribb neurogenetikai betegség

Antiepileptikumok pszichiátriai mellékhatásai

Antiepileptogenesis?

Szabad-e szoptatni antiepileptikumok mellett?

Non-convulsiv status epilepticus: van ilyen?

Örökölhető-e az epilepszia?

2005-2009 Commission Report, Epilepsia 2010;51:676-685

SPECIAL REPORT

Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009

***†Anne T. Berg, ‡Samuel F. Berkovic, §Martin J. Brodie, ¶Jeffrey Buchhalter, #**J. Helen Cross,
††Walter van Emde Boas, ‡‡Jerome Engel, §§Jacqueline French, ¶¶Tracy A. Glauser, ##Gary
W. Mathern, ***Solomon L. Moshé, †Douglas Nordli, †††Perrine Plouin, and ‡Ingrid E. Scheffer**

Epilepsziák és epilepszia szindrómák terminológiája

Javasolt kategóriák:

- **Genetikus**
- **Structuralis-Metabolikus**
- **Ismeretlen**

Korábbi kategóriák:

Idiopathiás, cryptogen, symptomatogén

- Összességében az epilepsziák **40%-át tartjuk „tisztán” genetikai eredetűnek**, de a maradék 60%-ában is valamilyen módon szerepet játszanak genetikai faktorok

Idiopátiás epilepsziák: MR negatív epilepszia szindrómák

- A strukturális léziót nem mutató epilepszia szindrómákat általánosságban genetikai eredetűnek tarthatjuk.
- Tehát nem az MRI-negatív eseteket, hanem az olyan szindrómákat, ahol nincs strukturális lézió, hiszen a jelenlegi MRI technikákkal sem mutatható ki minden strukturális eltérés.
- Mégis, nagyon kevés azon betegek vagy epilepszia szindrómák száma, ahol egyértelműen igazolni is tudjuk a genetikai eredetet.
- A monogénes (mendeli öröklődés menetet mutató) epilepsziák ritkák. Ezek többsége ioncsatorna-betegség, ráadásul 1-1 szindrómát többféle mutáció okozhat, és egyazon mutáció okozhat más-más szindrómát is

Monogénes epilepsziák:
feszültségfüggő vagy ligandfüggő
ioncsatornák mutációi

Ioncsatornát kódoló gének mutációi

1. Nikotinergerg acetylcholin receptor mutációk

CHRNA4, CHRNA2, CHRNB2: (ADNFLE)

2. GABAergic receptor mutációk

GABRG2: GEFS+, Dravet szindróma

GABRA1: gyermekkori absence epilepszia lázgörcsökkel, AD-JME

GABRD: GEFS+

3. Kalium-csatornát kódoló gének mutációi

KCNQ2, KCNQ3: benignus familiáris neonatális epilepszia, Ohtahara szindróma

KCNT1: malignus migráló csecsemőkori epilepszia

4. Nátrium-csatornát kódoló gének mutációi

SCN1A

GEFS+, Dravet szindróma, familiáris lázgörcsök

SCN2A, SCN1B

GEFS+

5. NMDA receptort kódoló gén mutáció

GRIN2A:

BCTE, Landau-Kleffner Szindróma (LKS), ESES

Nem-ioncsatornát kódoló gének mutációi

LGI1:

Autoszomális domináns laterális temporális lebeny epilepszia
(auditoros aurák, afáziás rohamok, ritkán vertigo-aurák, néha +FCD)

EFH1C:

Familiáris autoszomális domináns JME

ARX, CDKL5, PCDH19, STXBP1:

Ohtahara szindróma

SLC2A1:

GLUT1 deficiencia

RBFOX1:

BCTE, IGE különböző formái, autizmus

DEPDC5:

BCTE, familiáris fokális epilepszia változó fókuszokkal

Glükóz-transzporter deficiencia (GLUT1: A glükóz nem jut át a vér-agy gáton):

Korábban csak nagyon súlyos kórképekben írták le, ma már tudjuk, hogy relatíve gyakori:

- **korai indulású (4 éves kor) absence-ban**
- **idiopátiás generalizált epilepszia atípusos formáiban**
- **Felnőttkorban fura mozgászavar:** „PED”: paroxysmal exercise-induced dyskinesia (15-30 perces fizikai munkát követően jelennek meg az érintett végtagokban (pld. séta esetén az alsó végtagokban), és ballizmus, choreoathetosis, dystonia)

GLUT1: Diagnózis és terápia

- Diagnózis: 1. alacsony liquor-cukor, 2. mutáció kimutatása (mindkettő szükséges, mert mindkettő lehet álnegatív!)
 - A vér-liquor cukor hányados rendszerint 0.4 alatti, a liquor-cukor szint 2.3 mmol/l alatti.
 - SLC2A1 mutáció kimutatása
- Megoldás:
 - ketogén diéta vagy annak variánsai (a ketontestek alternatív energiaforrások)
 - kávé, zöldtea, fenobarbitál, diazepam(!), triciklikus antidepresszánsok rontják a GLUT1 funkciókat, így a kórképet is, ezért kerülendők!

GEFS+

- „genetikai” vagy generalizált epilepszia FS+-szal (=6 éves koron túl is lehet lázgörcs)
- Általában autoszomális domináns formában, alacsony penetranciával öröklődik, de sporadikus esetek is előfordulnak (ilyenkor de novo mutáció valószínű)
- leggyakrabban SCN1A gén mutációja okozza
- *GTKR, absence, atóniás, mioklónusos és fokális roham* is előfordulhat.
- 8-25%-ban fordul elő *migrén*

Az epilepszia együtt jár

- migrénnel
- pszichózissal
- hirtelen hallálal

Pszichózis

Molecular Genetics & Genomic Medicine

Open Access

ORIGINAL ARTICLE

Identification of genetic variants of *LGI1* and *RTN4R* (NgR1) linked to schizophrenia that are defective in NgR1–LGI1 signaling

Rhalena A. Thomas¹, Amirthagowri Ambalavanan², Guy A. Rouleau^{1,2} & Philip A. Barker^{1,2}

¹Department of Neurology and Neurosurgery, Montreal Neurological Institute, McGill University, 3801 University, Montreal, Quebec H3A 2B4, Canada

²Department of Human Genetics, McGill University, 1205 Dr Penfield Avenue, Montreal, Quebec H3A 1B1, Canada

³Department of Biology, University of British Columbia, Kelowna BC V1V 1V7, Canada

Hirtelen halál

Migrén



The Revolution in Migraine Genetics: From Aching Channels Disorders to a Next-Generation Medicine

Simona Pellacani^{1†}, Federico Sicca^{1,2,4†}, Cherubino Di Lorenzo³, Gaetano S. Grieco⁴,
Giulia Valvo¹, Cristina Carada⁴, Anna Rubegni³ and Filippo M. Santorali^{2*}

¹ Clinical Neurophysiology Laboratory, IRCCS Stella Maris Foundation, Pisa, Italy, ² Molecular Medicine, IRCCS Stella Maris Foundation, Pisa, Italy, ³ Don Carlo Gnocchi Onlus Foundation, Milan, Italy, ⁴ Genomic and Post-Genomic Center, C. Mondino National Institute of Neurology, Pavia, Italy

“Komorbiditás”

- Sokszor leggyakoribb oka:
 - gyógyszer (pszichózis)
 - Genetika (pszichózis, migrén, ritmuszavar)

Monogénes epilepsziák ritkák

- De arra biztosan jók, hogy kijelöljék melyek a polygénés epilepsziákat okozó szuszeptibilitási allélok

Negatív familiáris anamnézis: mégis genetikai?

- de novo mutációk
- Suszeptibilitási allélok

Leggyakoribb genetikailag determinált epilepsziák (idioptiás generalizált és benignus centrotemporális)

- Többnyire nem ismert a pontos mutáció
- Több fenotípus azonos genotípushoz
- Több genotípus azonos fenotípushoz
- **gén-variánsok: szuszceptibilitás-alléleknek nevezzük, hiszen külön-külön csak hajlamosítanak epilepsziára**

Leggyakoribb susceptibilitási locusok:

- 16p13.11: általában az epilepszia
- a 15q13.3 locusban lévő génnek mikrodeléciója hajlamosíthat IGE-re

Mennyi az esély a leggyakoribb felnőttkori genetikus epilepsziákban (IGE)?

- Szülő-gyerek relációban: 10%, de nem biztos, hogy ugyanaz lesz a fenotípus
- Egypetéjű ikrek: 70-80% (ilyenkor a fenotípus egyezik)

Gyakorlati jelentőség: tanácsadás

- **Leggyakoribb genetikailag determinált**, nem mendeli epilepsziák (IGE: absence, JME): **5-10% esély az öröklődésre**, de >90%-ban teljes rohammentesség: **NEM IJESZTEGETNI!**
- Aránylag **gyakori** mutáció SCN1A mutáció, melynek **legsúlyosabb** formája a SMEI (súlyos mioklónusos epilepszia csecsemőkorban, Dravet-szindróma) : **90%-ban de novo (csak utódokban lehet, testvérekben NEM)**.
- **MR: kétoldali migrációs zavar: általában X-hez kötött, nőket érint (férfiak meghalnak)**

Epilepszia a leggyakoribb neurogenetikai betegség

Antiepileptikumok pszichiátriai mellékhatásai

Antiepileptogenesis?

Szabad-e szoptatni antiepileptikumok mellett?

Non-convulsiv status epilepticus: van ilyen?

FDA, 2008: Probléma van az antiepileptikumokkal

- 2008: FDA: Az antiepileptikumok növelik a suicidium rizikóját: a teljes gyógyszer-osztály (“class effect”)
- Furcsa, mert a legtöbb antiepileptikumot pszichiátriai indikációban használják ma már

Antiepileptic drugs and suicidality: An expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology

*Marco Mula, †Andres M. Kanner, ‡Bettina Schmitz, and §Steven Schachter

- **Nincs “class effect”: csak a topiramát, (lamotrigin), levetiracetámra igaz**

Javaslat az antiepileptikumok választására (Magyar Epilepszia Liga szakmai ajánlás, megjelenés alatt)

- **A. Első választandó szerek:**
- *karbamazepin* (fokális epilepsziában), *lamotrigin* (fokális epilepsziában), *valproát* (generalizált vagy nem-kategorizálható epilepsziában), *levetiracetam* (fokális vagy generalizált)

- **B. A csoportbéli szerekkel nem kezelhető (azokra nem reagáló, ill. mellékhatások miatt azokat nem toleráló) betegeknél elsőként használható szerek:**
- *valproát, lamotrigin, karbamazepin, zonisamid, oxcarbazepin, topiramát, klobazam (K), fenitoin, lacosamid*

Levetiracetam

nem-pszichotikus viselkedési mellékhatásai

- Agitáció, irritabilitás, impulzivitás, szorongás, apátia, agresszió, hypersomnia
- LEV elhagyásának leggyakoribb okai:
 - 1. Viselkedési mellékhatás: 40%
 - 2. Szedatív mellékhatás: 25%
 - 3. Ineffektivitás miatt: 24%

Brivaracetám

- Szelektív SV2A (feljavított levetiracetam?)
- AMPA hatás hiánya esetleg kedvezőbb mellékhatásprofillal jár...

Epilepszia a leggyakoribb neurogenetikai betegség

Antiepileptikumok pszichiátriai mellékhatásai

Antiepileptogenesis?

Szabad-e szoptatni antiepileptikumok mellett?

Non-convulsiv status epilepticus: van ilyen?

Antiepileptogenesis: Humán epileptognesist gátló gyógyszerek (??): statinok

- Statinok adása korai akut stroke-ben gátolta a post-epilepszia kialakulását:


Guo J et al. Statin treatment reduces the risk of poststroke seizures.
Neurology. 2015.

Temporal lobe surgery in Germany from 1988 to 2008: diverse trends in etiological subgroups

C. Helmstaedter^a, T. W. May^b, M. von Lehe^c, M. Pfaefflin^b, A. Ebner^b, H. W. Pannek^b, C. E. Elger^a, H. Stefan^d and J. Schramm^e

- Hippocampalis sclerosis: „Pletykálják, hogy egyre ritkább a sebészi centrumokban”
- 1988-2008 között a 3 nagy német centrum (Bielefeld-Bethel, Bonn, Erlangen) ezt egymástól függetlenül is megerősítik.

Összefoglalva:

- TLE műtétek és a Hippocampalis sclerosis száma csökkenő tendenciát mutat 2000-es évektől
 - Hippocampalis sclerosis műtéte: szemben a többi etiológiával
 - egyre később kerül műtétre
 - Egyre idősebb korban
- 
- A Hippocampalis sclerosis előfordulása csökken, ezért az eddig kevésbé preferált idősebb populáció is műtétre kerül
 - **90-es évek után születetteknél a hippocampalis sclerosis száma drasztikusan csökken....**

Lázgörcs

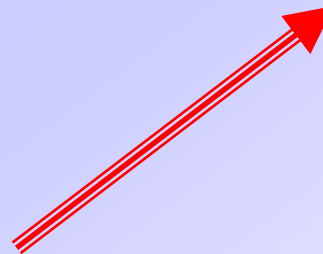
1-6 éves

Epileptogenesis

**Temporális lebeny
epilepszia (TLE)**

6-16 éves

**Hippocampalis sclerosis
(HS)**



Lázgörcs

1-6 éves

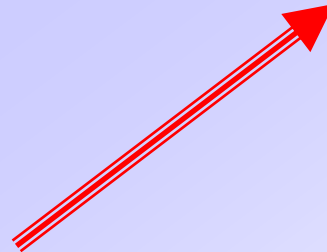
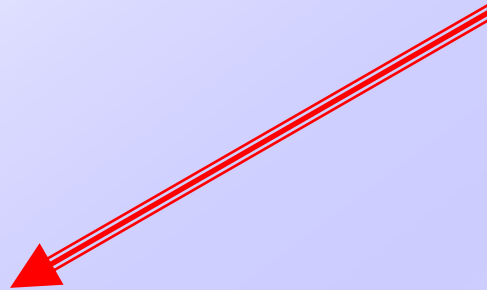
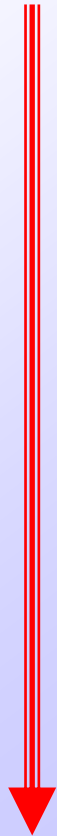
90-es évektől valami

Epileptogenesis

**Temporális lebeny
epilepszia (TLE)**

6-16 éves

**Hippocampalis sclerosis
(HS)**



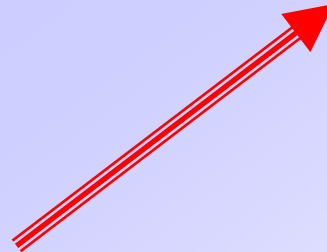
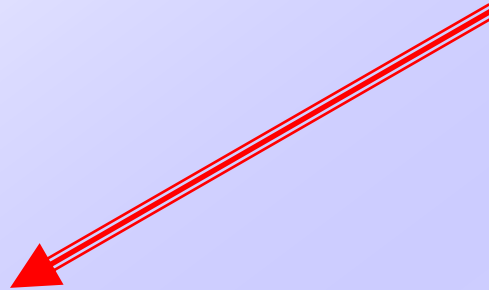
Lázgörcs

Ibuprofen/paracetamol??

Epileptogenesis

**Temporális lebeny
epilepszia (TLE)**

**Hippocampalis sclerosis
(HS)**



Epilepszia a leggyakoribb neurogenetikai betegség

Antiepileptikumok pszichiátriai mellékhatásai

Antiepileptogenesis?

Szabad-e szoptatni antiepileptikumok mellett?

Non-convulsiv status epilepticus: van ilyen?

Szoptatni vagy nem szoptatni?: *szoptatni!!!*

- antiepileptikum mellett szoptatott gyermek 3 és 6 éves IQ-ja átlagosan 4 ponttal magasabb azokénál, akiknél nem történt szoptatás hasonló antiepileptikum kezelés mellett (a tanulmányba bevont betegek elsősorban CBZ, VPA, PHT, LTG gyógyszerelést kaptak).
- Tehát az „ablaktálás” NEM ajánlott, sőt!

Meador K et al. Breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs: cognitive outcomes at age 6 years. JAMA Pediatr. 2014 Aug;168(8):729-36.

Epilepszia a leggyakoribb neurogenetikai betegség

Antiepileptikumok pszichiátriai mellékhatásai

Antiepileptogenesis?

Szabad-e szoptatni antiepileptikumok mellett?

Non-convulsiv status epilepticus: van ilyen?

Nonconvulsiv status epilepticus (NCSE)

- 1, Homályállapot, viselkedészavarban nyilvánul meg:
 - pszichiátriai, agyi strukturális, metabolikus vagy epilepsziás zavar
 - EEG eldönti

2. kóma-NCSE:
 - Súlyos tudatzavar (kóma) súlyos alapbetegségben (pld. anoxiás encephalopathia, stroke, encephalitis)
 - EEG felveti: status-szerű EEG minta

Kóma-NCSE, a kómás állapotok 5-10%-áért felelős

- Differenciál-diagnosztikai kérdés:
Állandósult epilepsziás működészavar vagy csak az alapbetegség megnyilvánulása?
 - Ha nincs EEG-nk: aluldiagnostizált
 - Ha van EEG-nk: túldiagnostizált
(a kómát okozó állapotok önmagukban is járhatnak status-szerű EEG képpel)

Kóma-NCSE vagy kóma?: fontos dilemma, mert:

- Ha nincs status epilepticus, akkor annak „kezelése” káros vagy minimum feleslegest
- Ha van status epilepticus akkor meg kezelni kéne

Kóma-NCSE EEG diagnóza:

*„módosított Salzburg
kritériumok”*

- Beniczky Sándor, Eugen Trinká
- 2013/15

Kóma-NCSE CSAK akkor állhat fenn, ha:

- **klinikai tünetek**
 - legalább 10 percig
- NCSE-re **jellemző kóros EEG minta**
 - legalább 10 secundumig tart

Klinikai tünetek

Valamennyi fennállása szükséges:

- a premorbid állapotból a kómába történő átmenet percek-órák alatt megy végbe
- nincs spontán klinikai javulás az észlelés előtti percekben/órákban
- az EEG mintázatot nem magyarázza egyértelműen agyi strukturális lézió (pld. agytörzsi roncsoló vérzés)
- az EEG mintázatot nem magyarázza egyértelműen metabolikus állapot (pld. súlyos máj- vagy veseelégtelenség)

#1: 2.5 Hz feletti minta: NCSE

*Markus Leitinger, Eugen Trinko, Elena Gardella, Alexandra Rohrer, Gudrun Kalss, Erisela Qerama, Julia Höfler, Alexander Hess,
Georg Zimmermann, Giorgi Kuchukhidze, Judith Dobesberger, Patrick B Langthaler, Sándor Beniczky*

Lancet Neurol 2016; 15: 1054-62

#2 Periodikus minta (PLED vagy bi-PLED) van jelen, melynek frekvenciája 2.5 Hz alatt van

vagy

0.5 Hz feletti ritmusos delta aktivitás (RDA)

és

egy további kritérium:

- a, enyhe iktális klinikai jelenségek
- b, az EEG mintázat evolúciót mutat
- c, iv. antiepileptikum követően 10 percen belül javul a klinikum és az EEG

#2: Ritmosos delta + myoclonus

#2: Rohamevolúció



Antiepileptikum adása utáni klinikai javulás definíciója

(legalább 1 helyes válasz vagy cselekmény az alábbi 5 próba során):

- **A.** *Mondja meg a nevét!*
- **B.** *Ismételje meg: 1, 2, 3!*
- **C.** *Emelje fel a kezét!* (először szólítsuk fel a beteget, ha ez sikertelen, emeljük fel a saját a kezünket)
- **D.** Ha A,B,C-re nincs válasz, de az A,B,C felszólítások hatására a *beteg kinyitja a szemét vagy a vizsgáló felé fordítja a tekintetét*
- **E.** Ha A,B,C,D-re nincs reakció, akkor alkalmazzunk erős (de nem fájdalmas!) taktilis ingert a test mindkét oldalán, pozitív a válasz, ha a *beteg kinyitja a szemét VAGY a vizsgáló felé fordítja a tekintetét*

„Lehetséges” kóma-NCSE

ha a #2 kritérium (<2.5 Hz, de periodikus minta vagy RDA) mellett

- az EEG-n *fluktuáció (nem evolúció de nem is stacioner minta)*

vagy

- iv. antiepileptikum teszt során az EEG jelenségek javulnak, anélkül, hogy a klinikai képben javulás áll be.

Iv Antiepileptikum-teszt indikációja

csak „lehetséges” kóma NCSE diagnózis esetén



Ha klinikai javulás



a diagnózist kóma-NCSE-re módosíthatjuk

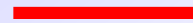
↔
1s

2.5 Hz alatti Fluktuáció=lehetséges NCSE

**De reagál antiepileptikumra (a klinikum is)
= biztos NCSE**

Miért ne adjunk mindenkinek iv antiepileptikumot?

- Biztos NCSE esetén: a statuszt kell kezelni
(ha a kritériumok alapján biztos NCSE nem reagál antiepileptikumra, az nem zárja ki az NCSE-t, hiszen léteznek rezisztens statusok!)
 - Ha nem NCSE-vel van dolgunk: (se biztos, se lehetséges kategória), azaz
 - Nincs fluktuáció
 - nincs evolúció
 - <2.5 Hz alatt jelentkeznek az epileptiform elemek
- ↓
- Miért kell mélyebb kómába küldeni a beteget?



NCSE: Take home

- Az NCSE-nek jól lefektett kritériumai vannak, melyek a klinikumban is működnek
- Leitinger M, Beniczky S, et al. Salzburg Consensus Criteria for Non-Convulsive Status Epilepticus - approach to clinical application. *Epilepsy Behav.* 2015 Jun 16. pii: S1525-5050(15)00258-9.

Markus Leitinger, Eugen Trinká, Elena Gardella, Alexandra Rohrer, Gudrun Kalss, Erisela Qerama, Julia Höfler, Alexander Hess, Georg Zimmermann, Giorgi Kuchukhidze, Judith Dobesberger, Patrick B Langthaler, Sándor Beniczky

Lancet Neurol 2016; 15: 1054-62

Köszönöm a figyelmet!