

Hersentumoren als oorzaak van epilepsie: klinische en biologische eigenschappen

T R E F W O O R D E N

ASTROCYTOOM; GLIONEURONALE TUMOREN; GANGLIOGLIOM; DYSEMBRYOPLASTISCHE NEURO-EPITHELIALE TUMOR; EPILEPSIE; GLUTAMAATRECEPTOREN; 'GAP JUNCTIONS'.

van de tumor lijken hierbij een belangrijke rol te spelen. De waargenomen veranderingen in eiwit-expressie van 'multidrug transporters' kunnen leiden tot verminderde anti-epilepticaconcentraties in het epileptogene gebied.

(*Tijdschr Neurol Neurochir* 2004;105(1):3-12)

door E. Aronica

Samenvatting

Epilepsie komt vaak voor bij patiënten met hersentumoren. In principe kan elke hersentumor epilepsie veroorzaken, maar bepaalde typen tumoren veroorzaken vaker een chronische en farmacoresistente vorm van epilepsie dan andere. Bij kinderen en jongvolwassenen zijn in het bijzonder de glioneuronale tumoren (zoals het ganglioglioom en de dysembryoplastische neuro-epitheliale tumor) de meest voorkomende tumortypen, die geassocieerd worden met onbehandelbare chronische epilepsie. Beide tumoren zijn goedaardige laesies met een gliale en neuronale component. Chirurgische resectie van deze tumoren is zeer succesvol en geeft een belangrijke reductie van de epileptische aanvallen. Uit het onderzoek van de auteur blijkt dat een vroegtijdige identificatie van structurele hersenweefselveranderingen en een tijdige verwijzing naar een epilepsiechirurgisch centrum, het beste vooruitzicht geven op het creëren van een epilepsievrije conditie en het voorkomen van mogelijke maligne transformatie van deze tumoren. In dit artikel wordt bovendien een overzicht gegeven van de mogelijke mechanismen die betrokken zijn bij de ontwikkeling en progressie van epileptische activiteit bij patiënten met hersentumoren. Speciale aandacht wordt besteed aan de rol van glutamaatreceptoren en intercellulaire connecties ('gap junctions'). Ten slotte worden de mechanismen besproken die een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van farmacoresistentie. De cellulaire eigenschappen

Afkortingen

- AMPA: 'α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid'
 DNT: dysembryoplastische neuro-epitheliale tumor
 GG: ganglioglioom
 MDR1: multidrug resistent gen 1
 mGluR's: metabotrope glutamaatreceptoren
 MRP's: multidrug resistentiegerelateerde eiwitten
 NMDA: N-methyl-D-aspartaat
 P-gp: P-glycoproteïne
 WHO: 'World Health Organization'

Inleiding

Met de komst van moderne beeldvormende technieken en de ontwikkeling van epilepsiechirurgie bij kinderen en volwassenen staan hersentumoren in de belangstelling bij epilepsieonderzoek. Bij patiënten met chronische farmacoresistente epilepsie zijn tumoren aanwezig in meer dan 50% van al het chirurgische materiaal dat verwijderd is met focusresectie.¹ Het histopathologische beeld betreft het complete spectrum van primaire hersentumoren. Laaggradige astrocytaire tumoren, inclusief het pilocytair astrocytroom, en glioneuronale tumoren zijn echter de meest voorkomende entiteiten. Bij kinderen en jongvolwassenen zijn in het bijzonder de glioneuronale tumoren (zoals het ganglioglioom (GG) en de dysembryoplastische neuro-epitheliale tumor (DNT)), de meest voorkomende tumortypen die geassocieerd worden met onbehandelbare epilepsie.^{2,3} Beide tumoren zijn goedaardige laesies met een gliale en neuronale component. Het histopathologische beeld, de vaak voorkomende associatie met corticale dysplasie, en het meer recente moleculair genetisch onderzoek

Tabel 1. Samenvatting van de klinische bevindingen van patiënten met een ganglioglioom of een dysembryoplastische neuro-epitheliale tumor.

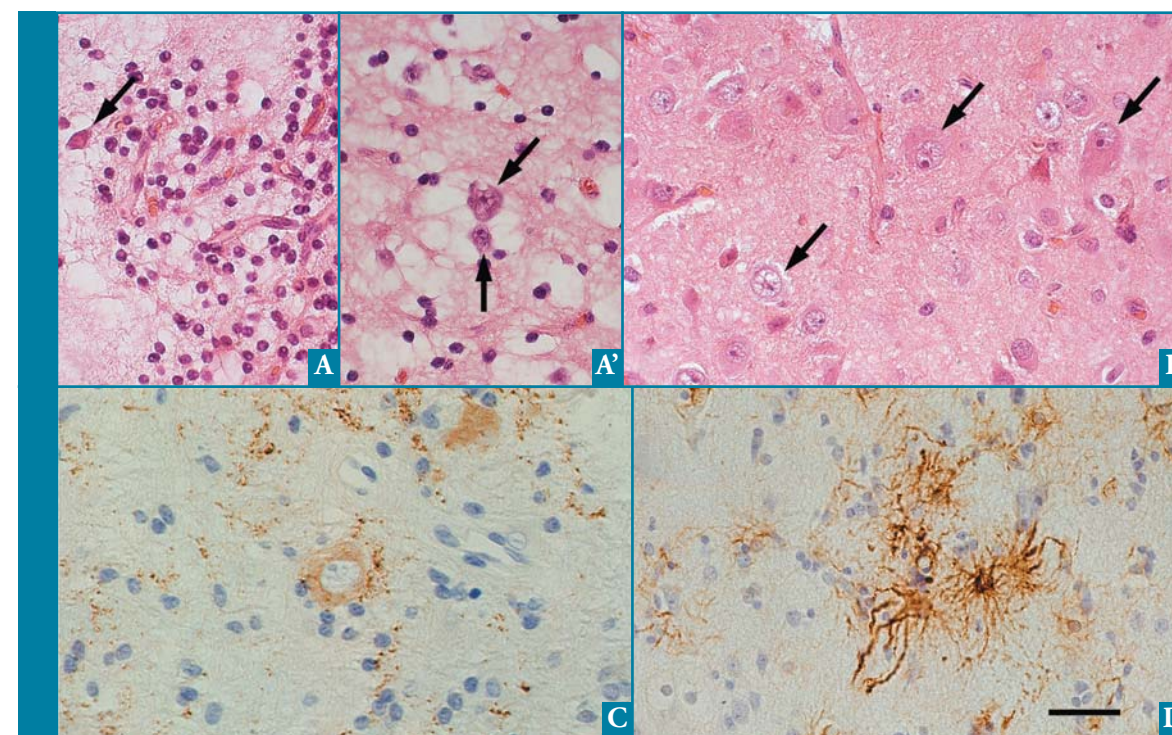
	Ganglioglioom (n=45) totaal gemiddelde (spreiding)	DNT (n=13) totaal gemiddelde (spreiding)
Algemeen		
man/vrouw	24/21	9/4
leeftijd chirurgische ingreep (jaren)	26,1 (6-60)	26,7 (14-39)
epilepsie: ja/nee	41/4	12/1
leeftijd begin epilepsie (jaren)	15,1 (0,3-34)	10,9 (1-21)
neurologische uitvalsverschijnselen	8 (18%)	2 (15%)
Locatie van de tumor		
frontaal	12	1
fronto-pariëtaal	1	-
pariëtaal	1	1
occipitaal	-	1
temporaalkwab	31	10
Resectie		
totaal	27 (60%)	12 (92%)
subtotaal	18 (40%)	1
extra radiotherapie: ja/nee	11/34	0/13
recidief: ja/nee	10/35	0/13
huidige status: levenden/overleden	37/8	13/0
Karakteristieken epilepsie (GG n=41; DNT n=12)		
complex partiële aanvallen	35 (85%)	11 (92%)
secundaire gegeneraliseerde aanvallen	20 (49%)	3 (25%)
andere typen aanvallen	6 (15%)	1 (8%)
status epilepticus	7 (17%)	2 (16%)
duur epilepsie (jaren)	10,2 (0,6-28)	15,5 (4-35)
frequentie aanvallen (per maand)	20,1 (1-60)	10,0 (1-30)
epilepsie 5 jaar na ingreep: ja/nee	15/26	5/7
<i>GG: ganglioglioom, DNT: dysembryoplastische neuro-epitheliale tumor.</i>		

wijzen op een ontwikkelingsstoornis.³ Dit artikel geeft een overzicht van de klinische, histopathologische en neurochemische aspecten van tumorgeassocieerde epilepsie. Bovendien wordt de prognose na een chirurgische ingreep en de mogelijke mechanismen besproken die betrokken zijn bij de epileptische activiteit en farmacoresistentie.

Klinische en biologische eigenschappen van tumorgeassocieerde epilepsie

Langzaam groeiende laaggradige gliale tumoren,

zoals diffuse astrocytomen, leiden vaak tot chronische epileptische aanvallen bij volwassenen. Epilepsie kan het eerste symptoom zijn, maar nog vaker is er focale neurologische uitval. Tumoren die optreden tijdens de ontwikkeling (bijvoorbeeld glioneuronale tumoren) zijn vaker geassocieerd met epileptische aanvallen. De patiënten zijn meestal kinderen of jongvolwassenen die al langere tijd lijden aan epilepsie zonder neurologische uitvalsverschijnselen. Epilepsie bij glioneuronale tumoren komt voor bij 70-100% van de patiënten.³ In de studie van de auteur had 91% van de patiënten als enig symp-



Figuur 1. Histopathologische eigenschappen van glioneuronale tumoren. A en A'. De dysembryoplastische neuro-epitheliale tumor bevat een prominente populatie van oligodendroglia-achtige cellen met enkele neuronen (pijl). B. Het ganglioglioom bevat atypische neuronale cellen (pijl). C. Deze cellen zijn positief voor synaptofysine (bruine aankleuring), aangetoond met een typische intracytoplasmatische kleuring. D. De gliale component van het GG betreft cellen met astrocytaire morfologie en sterke positiviteit voor 'glial fibrillary acidic protein' (bruine aankleuring (GFAP)). Balk in D=70µm voor A-D.

toom epilepsie met partiële aanvallen; de epilepsie duurt voort ondanks een optimale behandeling met anti-epileptica.² Glioneuronale tumoren zijn meestal gelokaliseerd in de temporaalkwab. Voor een vroegtijdige identificatie van deze tumoren is MRI geschikter dan CT. Tabel 1 geeft een samenvatting van de klinische bevindingen van patiënten met glioneuronale tumoren uit de serie van de auteur.² De patiënten zijn onderzocht met behulp van hoge-resolutie-EEG. Bij zes patiënten, vier met een GG en twee met een DNT, werd diepte-EEG gebruikt.⁴ De DNT is een goedaardige laesie, vooral gelokaliseerd in de cerebrale schors en toont een complexe nodulaire of multinodulaire bouw met heterogene celltypes. In klassieke gevallen bevat de tumor een prominente populatie van oligodendroglia-achtige cellen met enkele neuronen (zie Figuur 1A). Het GG toont in karakteristieke gevallen een neuronale en gliale component. De neuronale component bestaat uit een wisselend aantal van atypische, meestal grote neuronale cellen. GG's zijn meestal subcorticaal gelegen en de neuronale cellen tonen geen uniforme oriëntatie (zie Figuur 1B). De neuronale cellen zijn positief voor de verschillende neuronale markers,

waaronder synaptofysine (zie Figuur 1C). De gliale component bestaat meestal uit tumorcellen met een astrogliale morfologie en een sterke positiviteit voor gliale markers, zoals 'glial fibrillary acidic protein' ((GFAP) zie Figuur 1D). In enkele gevallen worden grote cellen met wandstandige kernen en een opvallend eosinofiel cytoplasma, zogenaamde 'balloncellen', aangetroffen. De aanwezigheid van deze balloncellen in GG's en in corticale dysplasie, is geassocieerd met een hogere frequentie van epileptische aanvallen (Aronica *et al.*, niet gepubliceerd). Van de 45 GG's, behoorden er 43 tot de laaggradige GG's (WHO-graad I n=39; WHO-graad II n=4) en slechts in 2 gevallen betrof het een anaplastisch GG. Maligne transformatie is zeldzaam en alleen de gliale component van de tumor is hierbij betrokken.^{2,3}

Prognose na chirurgische ingreep

Na de eerste chirurgische ingreep werden geen complicaties gezien bij de patiënten uit de serie van de auteur. Een overzicht van de risico's bij epilepsiechirurgie in Nederland is recent gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Epileptologie.⁵

Tabel 2. Epilepsieanalyse van het ganglioglioom vijf jaar na de chirurgische ingreep.

Variabelen	Groep 1 (I) (n=26)	Groep 2 (II-III) (n=15)	p-waarde
Tumorlokalisatie temporaal/extratemporaaal	20/6	11/4	1,00
Histopathologische kenmerken grote neuronale cellen: ja/nee corticale dysplasie : ja/nee	9/17 6/20	0/15 7/8	0,02 0,16
Chirurgie leeftijd chirurgische ingreep (jaren) resectie: totaal/subtotaal resectie van mesiale structuren bij temporaalkwabtumoren: ja/nee	20,4 (2 ^a) 23/3 11/9	30,4 (3 ^a) 1/14 0/11	<0,01 ^b <0,01 <0,01
Epilepsie leeftijd van begin epilepsie (jaren) secundair gegeneraliseerde aanvallen: ja/nee status epilepticus: ja/nee duur van epilepsie (jaren) postoperatief (6-maanden) EEG regionaal scherpe pieken: ja/nee	15,7 (2 ^a) 7/19 0/26 6,51 2/18 (n=20)	13,4 (2,5 ^a) 13/2 7/8 15,4 (2 ^a) 10/3 (n=13)	0,50 ^b <0,01 <0,01 <0,01 ^b <0,01

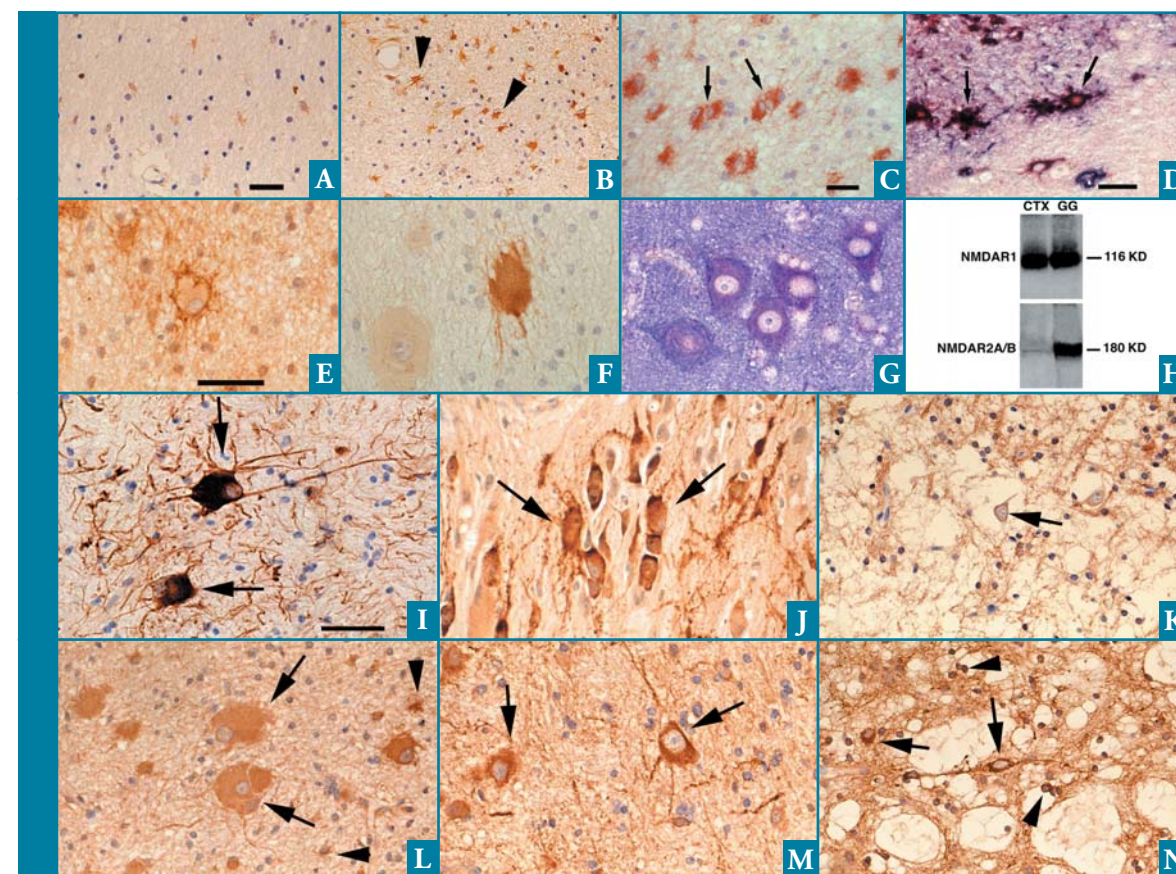
Groep 1: epilepsievrij (Engel class I), Groep 2: met postoperatieve epilepsie (Engel class II-III), a=standaarddeviatie; p-waarde (Fisher's exact test; tweezijdig) en b=p-waarde (t-test; tweezijdig).

In de vervolgstudie is bijzondere aandacht geschonken aan de factoren die een voorspellende waarde hebben voor epilepsie na een chirurgische ingreep bij glioneuronale tumoren. Chirurgische resectie van deze tumoren is zeer succesvol en geeft een belangrijke aanvalsreductie en een groot aantal patiënten wordt aanvalsvrij (zie Tabel 1, pagina 4).^{2,3,6} Binnen twee jaar na de chirurgische resectie van eerder genoemde laaggradige tumoren kan men al een langetermijnprognose uitspreken over de epilepsie.² Afwezigheid van interictale epileptische activiteit in het postoperatieve EEG heeft een positief voorspellende waarde voor de aanvalsreductie.^{2,6} Een goede postoperatieve prognose is eveneens geassocieerd met een korte ziektegeschiedenis: met betrekking tot epilepsie en afwezigheid van secundair gegeneraliseerde aanvallen of status epilepticus (zie Tabel 2). De slechtere prognose van patiënten met langdurig onbehandelbare epilepsie zou het gevolg kunnen zijn van additionele chronische veranderingen in de omliggende cortex.⁷ Vroegtijdige identificatie en resectie van de epileptogene laesie kunnen de langdurige negatieve effecten van aanvallen en

een mogelijke maligne transformatie voorkomen. Dit geldt in het bijzonder voor het zich ontwikkelende zenuwstelsel. De totale resectie van de tumor, zoals de resectie van mesiale structuren in temporaalkwabtumoren, lijkt ook relevant te zijn voor een goede prognose.

Hoe veroorzaken tumoren epilepsie?

De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar de basale mechanismen van epilepsie. Hoewel de kennis over epileptogenese bij patiënten met hersentumoren is toegenomen, resten nog veel vragen. Met name de hoge epileptogeniciteit van bepaalde typen tumoren is nog onvoldoende verklaard. Het is duidelijk dat er verschillende mechanismen bij betrokken zijn die alleen, of in combinatie, een rol kunnen spelen in de ontwikkeling en progressie van epilepsie, afhankelijk van de lokalisatie en de histologische kenmerken van de tumor.⁸ Mogelijke basale mechanismen die betrokken zijn bij de inductie en progressie van epilepsie bij patiënten met hersentumoren zijn: 1) de chronische veranderingen



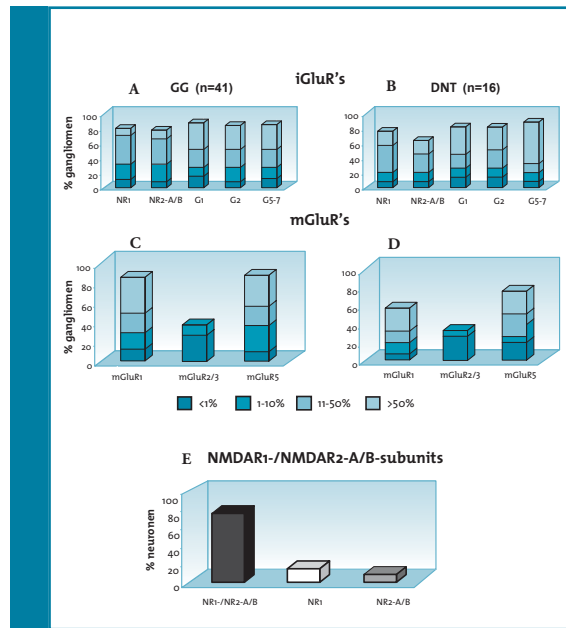
Figuur 2. Neurochemische eigenschappen van het peritumorale gebied (A-D) en de neuronale component van glioneuronale tumoren (E-G, I-N). Immunoreactiviteit voor metabotrope glutamaatreceptor 5 (mGluR5) in controle witte stof (A) en in het peritumorale gebied (DNT; B). Hoge expressie van mGluR5 werd gevonden in reactieve peritumorale astrocyten (pijl in B). C. Sterke immunoreactiviteit voor connexin 43 ((CX43) 'gap junction') in het peritumorale gebied van een patiënt met een ganglioglioom (GG) en een lange geschiedenis van farmacoresistente epilepsie. D. Colokalisatie (paars; pijl) van CX43 (rood) met vimentine (blauw; marker van reactieve glia). E-H. Expressie van N-methyl-D-aspartaatreceptor 1 (NMDAR1) en 2A/B (NMDAR2-A/B) in GG's. Expressie van NMDAR1 (E) en NMDAR2-A/B (F) werd gevonden in atypische neuronale cellen. G. Een groep van neuronale cellen (paars) met colokalisatie van NMDAR1 (blauw) en NMDAR2-A/B (rood). H. Western blotanalyse van NMDAR1- en NMDAR2-A/B-expressie in normale grijze stof (CTX) en in GG. Immunoreactiviteit voor mGluR1a (I-K) en mGluR5 (L-N) in GG's (I-J, L-M) en in DNT (K en N). Sterke expressie van beide receptoren werd gevonden in neuronnen met verschillende morfologie (pijl in I-N). mGluR5-immunoreactiviteit is ook aanwezig in de gliale component van de tumor (pijlpunt in L en N). Balk in A=150 µm voor A-B, balk in C en D= 50 µm, balk in E=70 µm voor E-G, balk in I=100 µm voor I-N.

in de omliggende cortex, 2) de structurele pathologische veranderingen die geassocieerd zijn met hersentumoren, zogenaamde 'dubbele pathologie', en 3) de cellulaire samenstelling en het neurochemisch profiel van glioneuronale tumoren.

Chronische veranderingen in omliggende cortex

Patiënten met laaggradige tumoren tonen vaker chronische veranderingen in de omliggende cortex ten gevolge van mechanische en vasculaire mechanismen.⁸ Daarnaast kunnen ischaemie en vaatschade bijdragen aan afzetting van hemosiderine bij

patiënten met hersentumoren.⁹ IJzerophoping in het weefsel is een van de factoren die de kans op epilepsie verhoogt.¹⁰ Hersentumoren die geassocieerd worden met epilepsie, zijn vaak gelokaliseerd in de cortex of in de grens tussen de grijze en witte stof. Deze lokalisatie zal onvermijdelijk een onderbreking van het lokale neuronale netwerk veroorzaken. Veranderingen van fysiologische connecties in de cortex samen met de isolatie van een corticaal gebied is een bekende oorzaak van epileptogenese.¹¹ Recent is niet alleen onderzoek verricht naar vasculaire of neuronale veranderingen, maar ook naar



Figuur 3. Immunoreactiviteit van de neuronale component voor ionotrope glutamaatreceptoren (iGluR's) in gangliogliomen (GG's, A) en in dysembryoplastische neuro-epitheliale tumoren (DNT, B). C. Immunoreactiviteit van de neuronale component voor metabotrope glutamaatreceptoren (mGluR's) in GG en in DNT (D). Aangegeven percentages in A-D (aantal gekleurde neuronen per totaal aantal neuronen) zijn verdeeld in vier groepen: <1%, 1-10%, 11-50%, >50%. E. Percentage neuronen met expressie van zowel NMDAR1- als NMDAR2-A/B-subunits (zwart) of met alleen NMDAR1- (wit) of NMDAR2-A/B-subunits (grijs) in GG's.

veranderingen die kunnen optreden in de gliale cellen rondom de tumor.¹² Hoge expressie van bepaalde glutamaatreceptoren en aanwezigheid van intercellulaire gliale connecties ('gap junctions') werden aangetroffen in peritumorale reactieve astrocyten bij patiënten met laaggradige tumoren en een lange voorgeschiedenis van farmacoresistente epilepsie (zie *Figuur 2A-D*, op pagina 7).^{7,13} Astrocyten in epileptogene gebieden kunnen snel communiceren door functionele 'gap junctions' en kunnen zelfs 'actiepotentiaalachtige' activiteit veroorzaken.^{14,15} Gliale veranderingen rondom de tumor kunnen dan ook een rol spelen in de hypersynchronisatie van neuronale activiteit bij het epileptische focus dat, in het geval van gliale tumoren, vaak gelokaliseerd is in de omliggende cortex.

'Dubbele pathologie'

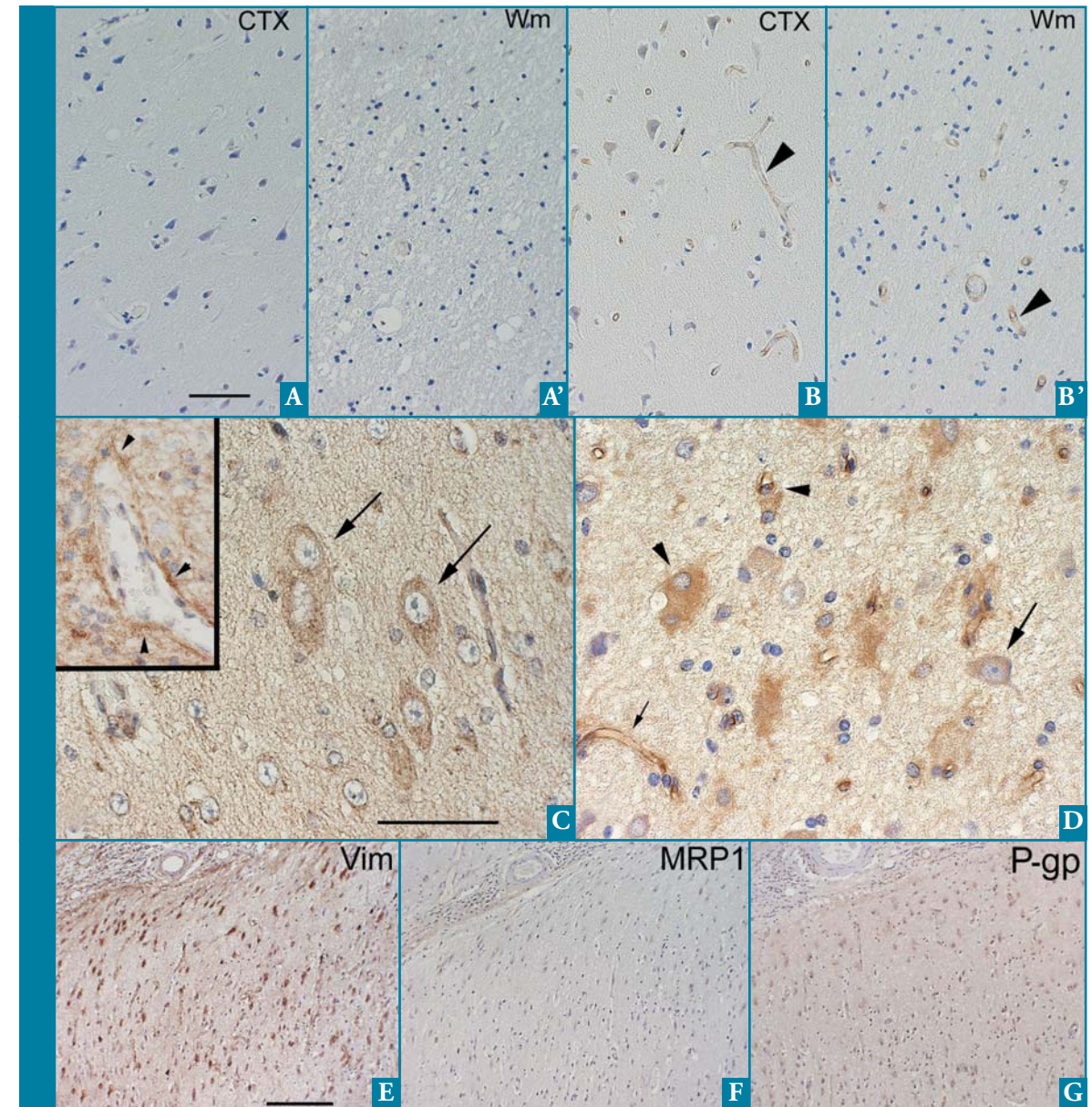
Bij patiënten met hersentumoren en chronische epilepsie is het ook van belang om te weten of er

pathologische afwijkingen in de hippocampus zijn, bijvoorbeeld neuronaal verlies, gliose en synaptische reorganisatie. Structurele pathologische veranderingen in de hippocampus, zoals hippocampussclerose, kunnen zowel oorzaak als gevolg zijn van aanvalsactiviteit en kunnen geassocieerd zijn met temporaalkwabtumoren.¹⁶

Tumoren die optreden tijdens de ontwikkeling zijn vaak geassocieerd met gebieden van corticale dysplasie (zie *Tabel 2*, pagina 6).¹⁷ Deze associatie verklaart dat bij patiënten met glioneuronale tumoren een meer uitgebreid epileptogeen gebied wordt gevonden.

Constitutionele epileptogeniciteit

Bij glioneuronale tumoren zijn de cellulaire samenstelling en het neurochemisch profiel van belang om de sterke epileptogeniciteit van deze tumoren te verklaren. Neuronale cellen in zowel GG's als DNT's bevatten neuropeptiden, neurotrofinen, 'gap junctions' en receptoren voor verschillende neurotransmitters.^{7,18,19} Met name de rol van glutamaattransmissie in chronische epilepsie is recent onderzocht.²⁰ Glutamaat is de belangrijkste excitatoire neurotransmitter van het zenuwstelsel en zijn functie wordt gemedieerd door verschillende typen receptoren. Onderscheid wordt gemaakt tussen twee groepen: 1) ionotrope glutamaatreceptoren met ionkanaal: N-methyl-D-aspartaat (NMDA), 'α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionische acid' (AMPA) en kainaatreceptoren, en 2) metabotrope glutamaatreceptoren (mGluR, G-eiwittengekoppelde receptoren).²¹ Een toename van de excitatie kan het gevolg zijn van een veranderde expressie van glutamaatreceptorsubtypen. In het bijzonder bevatten glioneuronale tumoren verschillende glutamaatreceptoren met een cellulaire expressie, die de hyperexcitatie van de neuronale component van de tumor zouden kunnen verklaren (zie *Figuur 3 en 4*).^{7,19} Met name aan de NMDA-receptorsubtypes wordt een rol in de epileptogenese toebedacht.²⁰ Op veel neuronale cellen van het GG wordt een sterke expressie van de NMDA-receptor-subunit 1 en 2 (NMDAR1- en -2-subunits) gevonden (zie *Figuur 2 en 3A, B en E*, pagina 7 en 8). NMDAR2-subunit zorgt voor de activiteit van de NMDA-receptor. Combinaties van NMDAR1- en -2-subunits produceren stromen die 20 tot 60x groter zijn dan uitsluitend NMDAR1-subunits.²² Daardoor zal een hoge expressie van zowel NMDAR1- en -2-A/B-subunits in neuronale tumorcellen tot hyperexcitatie leiden. Naast ionotrope zouden ook metabotrope receptoren een rol kunnen spelen bij de epileptogeniciteit van glioneuronale tumoren.²³



Figuur 4. Immunoreactiviteit (IR) van een drugtransporter-eiwit in een ganglioglioom (GG) en in het peritumorale gebied. Immunoreactiviteit voor multidrug resistentiegerelateerde eiwitten (MRP1) (A-A') en P-glycoproteïne (P-gp) (B-B') in normale grijze (A en B, (CTX)) en witte stof (A' en B', (Wm)). MRP1 (C) en P-gp (D) IR in GG. C. Neuronale cellen met immunoreactiviteit voor MRP1 (pijl). MRP1-IR is ook gevonden in gliale uitlopers rond bloedvaten (inzet in C). D. IR voor P-gp in de neuronale (grote pijl), gliale (pijlpunt) en vasculaire (kleine pijl) component van een GG. E-G. Peritumorale expressie van vimentine, MRP1 en P-gp. E. Omgevingsgliose met vimentine (Vim-) positieve astrocyten. F-G. In hetzelfde gebied wordt geen overexpressie van MRP1- (F) of P-gp-IR (G) gevonden, ondanks de aanwezigheid van een diffuse gliose. Balk in A=300 μm voor A-B, balk in C=130 μm voor C-D, balk in E=700 μm voor E-G. CTX= normale grijze stof, Wm= witte stof.

Na activering van groep I-mGluR's (mGluR1 en mGluR5) is ook epileptische activiteit geconstateerd in verschillende experimentele modellen.²⁴ Neuronen in glioneuronale tumoren vertonen een hoge expressie van groep I-mGluR's (zie *Figuur 2 en 3C-D*, pagina 7 en 8).¹³ De mogelijke rol van mGluR's in het complexe glutamaterge netwerk van glioneuronale tumoren wijst erop dat deze receptoren een interessant nieuw therapeutisch farmacologisch doel kunnen zijn.

neuronale tumoren wijst erop dat deze receptoren een interessant nieuw therapeutisch farmacologisch doel kunnen zijn.

Farmacoresistentie

De meeste patiënten met glioneuronale tumoren

reageren niet op anti-epileptische medicatie.²⁵ Farmacoresistentie is dus een groot probleem bij de behandeling van deze patiënten, met name voor patiënten bij wie een chirurgische ingreep niet mogelijk is of tot onvoldoende aanvalsreductie leidt.

Wat veroorzaakt farmacoresistentie?

De mechanismen die betrokken zijn bij farmacoresistentie zijn onvoldoende bekend. Veranderingen in de eigenschappen van de 'targets' van anti-epileptica zou een mogelijke oorzaak kunnen zijn. Natriumkanalen zijn 'targets' van bekende anti-epileptica. In humane en experimentele epilepsie zijn veranderingen geconstateerd in functie, expressie en moleculaire compositie van deze ionkanalen.²⁶⁻²⁸ Een andere mogelijkheid is dat de 'targets' niet worden bereikt. Dit kan het gevolg zijn van veranderingen in drugtransporterfunctie en/of -expressie. De laatste jaren heeft het onderzoek zich geconcentreerd op multidrugtransporters, zoals het door het multidrug resistente gen 1 (MDR1) gecodeerde P-glycoproteïne (P-gp) en de familie van multidrug resistentiegerelateerde eiwitten (MRP's). In de hersenen komen deze transporters met name voor in het endotheel van de bloedvaten. Studies wijzen er op dat de gebruikelijke anti-epileptica, zoals carbamazepine, fenytoïne en valproaat getransporteerd worden door deze multidrugtransporters.^{29,30}

Overexpressie van multidrugtransporters bij farmacoresistente epilepsie: constitutioneel of geïnduceerd? Overexpressie van P-gp en/of MRP2 is aanwezig in het capillaire endotheel van hersenweefsel afkomstig van zowel epilepsiepatiënten als epileptische proefdieren.^{31,32} Sterke expressie van P-gp en MRP1 is ook gevonden in epileptisch weefsel dat reactieve gliale cellen bevat.^{31,33}

In focale corticale dysplasie, tubereuze sclerose en glioneuronale tumoren worden P-gp en MRP1 ook in neuronale cellen gevonden (zie *Figuur 4C-D*, pagina 9).^{33,34} Hoewel niet uitgesloten kan worden dat de overexpressie het gevolg is van epileptische activiteit lijkt bewijs voor een constitutionele overexpressie van multidrugtransportereiwitten geleverd, door het feit dat overexpressie alleen binnen de tumoren wordt aangetroffen en niet in het omringende weefsel (zie *Figuur 4E-G*, pagina 9).

Overexpressie van multidrugtransporteiwit is een kenmerk van glioneuronale tumoren

De cellulaire expressie van P-gp en MRP1 in glioneuronale tumoren zou de drugrespons op drie verschillende niveaus verminderen: 1) op het niveau van de endotheliale cellen in tumorcapillairen, 2)

op het niveau van de astrocytenuitlopers rondom hersencapillairen en neuronen, en 3) op het niveau van neuronale epileptogene componenten van de laesie.

Veel onderzoek is nog nodig, maar het is niet ondenkbaar dat in de toekomst multidrugtransporterremmers als additionele therapie voor patiënten met een onbehandelbare epilepsie in aanmerking komen. Sommige remmers worden op dit moment gebruikt in klinische studies bij kankerpatiënten.³⁵ Het potentiële gebruik van P-gp- of MRP-remmers zal echter ook uitvoerig bestudeerd moeten worden in experimentele modellen van chronische onbehandelbare epilepsie om de bijwerkingen en effectiviteit te onderzoeken.

Conclusie

Verschuillende mechanismen zijn betrokken bij de inductie en progressie van epilepsie bij patiënten met hersentumoren. Of de tumoren optreden tijdens de ontwikkeling (bijvoorbeeld glioneuronale tumoren) of bij volwassenen (hoog- of laaggradige gliale tumoren) is tevens van invloed. Glioneuronale tumoren komen vaak voor in epileptogene gebieden met corticale dysplasie. De neurochemische cel-eigenschappen van glioneuronale tumoren kunnen zelf ook een belangrijke bron van epileptogeniciteit zijn. Bij patiënten met temporaalkwabtumoren is het tevens van belang om te weten of er pathologische afwijkingen in de hippocampus zijn, zoals hippocampussclerose. Daarnaast kunnen zowel bij kinderen als volwassenen met hersentumoren, additionele mechanismen bijdragen aan de epilepsie, zoals ischaemie, hemosiderinedeposities, isolatie van corticale gebieden en chronische veranderingen in de omliggende cortex (gliose). Het relatieve belang van deze mechanismen verschilt tussen patiënten. In snelgroeende (hooggradige) tumoren lijken de acute mechanische veranderingen relevanter te zijn. De relatief goede prognose na een chirurgische ingreep (totale resectie van de tumor) bij patiënten met langzaam groeiende (laaggradige) tumoren wijzen sterk op een gelokaliseerde epileptogeniciteit. Uitzondering hierop zijn patiënten met corticale dysplasie of hippocampussclerose. Kennis van tumorcel-eigenschappen zal kunnen bijdragen tot het bepalen van factoren (bijvoorbeeld glutamaatreceptoren) die een belangrijke rol spelen in de pathogenese van epilepsie of in de farmacoresistentie (bijvoorbeeld drugtransporters). De kennis van deze factoren kan bijdragen aan de ontwikkeling van nieuwe vormen van therapie.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Vroegtijdige identificatie van structurele veranderingen die geassocieerd zijn met onbehandelbare epilepsie. Glioneuronale tumoren zijn de meest voorkomende tumorentiteiten bij kinderen en jongvolwassenen met farmacoresistente epilepsie en zijn vaak geassocieerd met corticale dysplasie.
- 2 Tijdige verwijzing voor epilepsiechirurgie. Vroeg opereren kan de langdurige effecten van aanvallen en de mogelijke maligne transformatie voorkomen, met een grotere kans op een epilepsievrije conditie.
- 3 Totale resectie van de tumor en resectie van limbische structuren (amygdala, hippocampus en gyrus parahippocampalis) bij temporaalkwabtumoren verbetert de uitkomst.
- 4 Het mogelijke gebruik van multidrugtransporterremmers in de toekomst als additionele therapie voor patiënten met onbehandelbare epilepsie (die niet in aanmerking komen voor curatieve resectie) zal verder bestudeerd moeten worden.

Deze studie werd mogelijk gemaakt dankzij de samenwerking tussen de afdelingen Neuropathologie en Neurochirurgie van het Academisch Medisch Centrum (AMC), Amsterdam (prof. dr. D. Troost en dr. S. Leenstra), de afdeling Neurochirurgie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht (dr. G.H. Jansen, prof. dr. C.W.M. van Veelen en dr. P.C. van Rijen) en de afdeling Pathologie van het VU medisch centrum (prof. dr. P. van der Valk). Prof. dr. D. Troost, dr. J.A. Gorter en mw. A. van Schendel worden bedankt voor hun hulp en suggesties.

Referenties

1. Wolf HK, Zentner J, Hufnagel A, Campos MG, Schramm J, Elger CE, et al. Surgical pathology of chronic epileptic seizure disorders: experience with 63 specimens from extratemporal corticectomies, lobectomies and functional hemispherectomies. *Acta Neuropathol* 1993;86:466-72.
2. Aronica E, Leenstra S, Van Veelen CW, Van Rijen PC, Hulsebos TJ, Tersmette AC, et al. Glioneuronal tumors and medically intractable epilepsy: a clinical study with long-term follow-up of seizure outcome after surgery. *Epilepsy Res* 2001;43:179-91.
3. Blumcke I, Wiestler OD. Gangliogliomas: an intriguing tumor entity associated with focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:575-84.
4. Van Veelen CW, Debets RM, Van Huffelen AC, Van Emde Boas W, Binnie CD, Storm van Leeuwen W, et al. Combined use of subdural and intracerebral electrodes in preoperative evaluation of epilepsy. *Neurosurgery* 1990;26:93-101.
5. Van Nieuwehuizen O. Risico's bij chirurgie. *Ned Tijdschr Epilep* 2001;29:92-4.
6. Morris HH, Matkovic Z, Estes ML, Prayson RA, Comair YG, Turnbull J, et al. Ganglioglioma and intractable epilepsy: clinical and neurophysiologic features and predictors of outcome after surgery. *Epilepsia* 1998;39:307-13.
7. Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, Leenstra S, Yankaya B, Troost D. Expression of connexin 43 and connexin 32 gap-junction proteins in epilepsy-associated brain tumors and in the perilesional epileptic cortex. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001;101:449-59.
8. Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochirurgica* 2000;142:1-15.
9. Fried I, Spencer DD, Spencer SS. Limbic and neocortical gliomas associated with intractable seizures: a distinct clinicopathological group. *J Neurosurg* 1995;83:60-6.
10. Ueda Y, Willmore LJ. Sequential changes in glutamate transporter protein levels during Fe(3+)-induced epileptogenesis. *Epilepsy Res* 2000;39:201-9.
11. Pierre-Louis SJ, Morrell F. Epileptiform activity in chronically isolated cerebral cortex in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;82:248-54.
12. Norenberg MD. Astrocyte responses to CNS injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:213-20.
13. Aronica E, Yankaya B, Jansen GH, Leenstra S, Van Veelen CWM, Gorter JA, et al. Iontropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumors from patients with intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2001;27:1-16.
14. Lee SH, Magge S, Spencer DD, Sontheimer H, Cornell-Bell AH. Human epileptic astrocytes exhibit increased gap junction coupling. *Glia* 1995;15:195-202.
15. O'Connor ER, Sontheimer H, Spencer DD, De Lanerolle NC. Astrocytes from human hippocampal epileptogenic foci exhibit action potential-like responses. *Epilepsia* 1998;39:347-54.
16. Cendes F, Watson C, Andermann F, Fish DR, Dubeau F, Free S, et al. Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology* 1997;48:437-44.

17. Prayson RA, Estes ML, Morris HH. Coexistence of neoplasia and cortical dysplasia in patients presenting with seizures. *Epilepsia* 1993;34:609-15.
18. Wolf HK, Birkholz T, Wellmer J, Blumcke I, Pietsch T, Wiestler OD. Neurochemical profile of glioneuronal lesions from patients with pharmacoresistant focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995;54:689-97.
19. Aronica E, Leenstra S, Jansen GH, Van Veelen CW, Yankaya B, Troost D. Expression of brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B receptor proteins in glioneuronal tumors from patients with intractable epilepsy: colocalization with N-methyl-D-aspartic acid receptor. *Acta Neuropathol (Berl)* 2001;101:383-92.
20. Meldrum BS. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: Review of Physiology and Pathology. *J Nutr* 2000;130 (Suppl):1007-15.
21. Nakanishi S. Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science* 1992;258:597-603.
22. Monyer H, Sprengel R, Schoepfer R, Herb A, Higuchi M, Lomeli H, et al. Heteromeric NMDA receptors: molecular and functional distinction of subtypes. *Science* 1992;256:1217-21.
23. Wong RK, Bianchi R, Taylor GW, Merlin LR. Role of metabotropic glutamate receptors in epilepsy. *Adv Neurol* 1999;79:685-98.
24. Chapman AG, Nanan K, Williams M, Meldrum BS. Anticonvulsant activity of two metabotropic glutamate group I antagonists selective for the mGlu5 receptor: 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine (MPEP), and (E)-6-methyl-2-styryl-pyridine (SIB 1893). *Neuropharmacology* 2000;39:1567-74.
25. Mathern GW, Giza CC, Yudovin S, Vinters HV, Peacock WJ, Shewmon DA, et al. Postoperative seizure control and antiepileptic drug use in pediatric epilepsy surgery patients: the UCLA experience, 1986-1997. *Epilepsia* 1999;40:1740-9.
26. Vreugdenhil M, Faas GC, Wadman WJ. Sodium currents in isolated rat CA1 neurons after kindling epileptogenesis. *Neuroscience* 1998;86:99-107.
27. Gorter JA, Van Vliet EA, Lopes da Silva FH, Isom L, Aronica E. Sodium channel β 1-subunit expression is increased in reactive astrocytes in a rat model for mesial temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci* 2002;16:360-4.
28. Aronica E, Yankaya B, Troost D, Van Vliet EA, Lopes da Silva FH, Gorter JA. Induction of neonatal sodium channel II and III alpha-isoform mRNAs in neurons and microglia after status epilepticus in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2001;13:1261-6.
29. Potschka H, Loscher W. Multidrug resistance-associated protein is involved in the regulation of extracellular levels of phenytoin in the brain. *Neuroreport* 2001;12:2387-9.
30. Rizzi M, Caccia S, Guiso G, Richichi C, Gorter JA, Aronica E, et al. Limbic seizures induce P-glycoprotein in rodent brain: functional implications for pharmacoresistance. *J Neuroscience* 2002;22:5833-9.
31. Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, Barbaro N, Annett GM, Raffel C. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia* 1995;36:1-6.
32. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, Cucullo L, Goodrich K, Bingaman W, et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1501-6.
33. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002;125:22-31.
34. Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, Van Veelen CWM, Van Rijen PC, Leenstra S, et al. Expression and cellular distribution of multidrug transporter proteins in two major causes of medically intractable epilepsy: focal cortical dysplasia and glioneuronal tumors. *Neuroscience* 2003;118:417-29.
35. Litman T, Druley TE, Stein WD, Bates SE. From MDR to MXR: new understanding of multidrug resistance systems, their properties and clinical significance. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:931-59.

Ontvangen 2 januari 2003, geaccepteerd 23 april 2003.

Correspondentieadres auteur:

Mw. dr. E. Aronica, neuroloog, onderzoeker

Academisch Medisch Centrum
Afdeling (Neuro-)Pathologie
Meibergdreef 9
1105 AZ Amsterdam
Tel: 020-5669111
Fax: 020-6960389
E-mail: e.aronica@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: Dit onderzoek is gedeeltelijk gefinancierd door de Christelijke Vereniging voor de Verpleging van Lijders aan Epilepsie, de Stichting AZUA-funds, het Nationaal Epilepsie Fonds en de Stichting Epilepsie Instellingen Nederland.