

## Порівняння перебігу фармакорезистентних форм епілепсій у хворих, яких лікували засобами кетогенної дієти та тканинної трансплантації

Л.М. ТАНЦУРА, А.В. ШАТІЛЛО

Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України, м. Харків

## Comparing of the Course of Pharmaceutically Resistant Epilepsy Forms in Patients Treated with Ketogenic Diet and Tissue Transplantation

TANTSURA L.M., SHATILLO A.V.

Institute for Neurology, Psychiatry and Narcology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkov

Наведено результати лікування хворих фармакорезистентними формами епілепсій немедикаментозними методами — кетогенною дієтою (КД) і тканинною трансплантацією (ТТ) криоконсервованої ембріональної нервової тканини. Проведено порівняльний аналіз ефективності та особливостей застосування цих методів у клініці фармакорезистентних форм епілепсій. Зроблено висновок про доцільність застосування ТТ і КД з урахуванням особливостей їх лікувальної дії, показань та протипоказань.

**Ключові слова:** епілепсія, кетогенна дієта, тканинна трансплантація.

Приведены результаты лечения больных фармакорезистентными формами эпилепсий немедикаментозными методами — кетогенной диетой и тканевой трансплантацией криоконсервированной эмбриональной нервной ткани. Выполнен сравнительный анализ эффективности и особенностей применения этих методов в клинике фармакорезистентных эпилепсий. По результатам исследования сделан вывод о целесообразности применения КД и ТТ с учетом особенностей их лечебного эффекта, показаний и противопоказаний.

**Ключевые слова:** эпилепсия, кетогенная диета, тканевая трансплантация.

Results of treatment by nonmedicamentous methods: ketogenic diet (KD) and tissue transplantation (TT) of cryopreserved embryonic neuronal tissue in patients with pharmacoresistent epilepsy were presented in the article. Comparative analysis of effectiveness and peculiarities of their applications in clinic of pharmacoresistent epilepsy was carried-out. On the base of investigation results a conclusion about KD and TT usefulness, with taking in account their treatment effect, indications and contraindications was made.

**Key words:** epilepsy, ketogenic diet, tissue transplantation.

Відомо, що базовими принципами лікування епілепсій є тривалість і безперервність вживання хворими антиепілептичних препаратів (АЕП). Однак, незважаючи на гарну переносимість АЕП більшістю хворих на початковому етапі, надалі в важкокурабельних випадках, які складають до 15-20% [4], лікар і хворий стають перед необхідністю нарощувати дози до меж переносимості і/або політерапії. У таких ситуаціях ускладнення і побічна дія АЕП стають неминучими. Крім того, не можна не згадати про значну групу хворих (біля 15%), у яких існуючі протиепілептичні методи лікування не дають відчутного результату [5]. Це стимулює пошук додаткових як медикаментозних, так і немедикаментозних методів лікування епілепсій і обумовлює актуальність дослідження.

До немедикаментозних засобів лікування епілепсій відносяться сучасні спроби відродження КД. Реальна клінічна ефективність і механізм її протисудомної дії активно вивчають в багатьох центрах, але майже виключно у дітей, бо вважається, що її результативність обмежена віковим

Long-term and continuous use of antiepileptic preparations (AEP) is known to be the basic principle for epilepsy treatment. However taking into account a high level of AEP tolerance by the majority of patients at the initial state, further in severe cases (up to 15-20%) [4] physician and the patient have to increase the doses up to the tolerance limits and/or use polytherapy. In such situations the AEP complications and side effects are unavoidable. In addition we should not forget rather big group of patients (about 15%), for those the antiepileptic treatment measures are not effective [5]. This fact stimulates the search for additional treatment ways, both medicamentous methods and non-medical ones and stipulates the actuality of the study.

Current attempts of ketogenic diet (KD) revival are referred to non-medicamentous treatment ways of epilepsy. Actual clinical efficacy and the mechanisms of its anti-convulsive effect are being studied at many centers, but basically in children, because good results of those are considered to be limited with an

*Адреса для кореспонденції:* Танцур Л.М., Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України, ул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, Україна 61068; тел.: +38 (057) 263137

*Address for correspondence:* Tantsura L.M., Institute for Neurology, Psychiatry and Narcology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine, 46, Akademika Pavlova str., Kharkov, Ukraine, 61068; tel.: +38 (057) 263137

проміжком 6-10 років [9].

Хоча КД є найстарішим немедикаментозним засобом лікування епілепсій, її місце серед більш сучасних немедикаментозних методів до яких відносяться хірургічні та стимуляційні (стимуляція блукаючого нерва, магнітостимуляція), не визначено.

За ступенем інвазивності та наявності безпосереднього впливу на біохімію мозку найбільш коректним може бути порівняння КД з варіантом ТТ, що з початку розроблявся як доповнення до відкритих мікрохірургічних і стеріотаксичних методів [6], спрямованих на вилучення епілептогенного вогнища. Мається на увазі пункційний варіант уведення в ЦНС хворого кріоконсервованої ембріональної нервової тканини (ЕНТ).

Ефективність ТТ оцінювалася здебільшого в нейрохірургічній клініці в поєднанні з інвазивним втручанням [1] або в клініці інших захворювань [2], де епілептичний синдром не був ведучим і відповідно вплив ЕНТ на нього глибоко не вивчався.

Таким чином, метою дослідження було визначення та порівняння клінічної ефективності таких немедикаментозних методів лікування, як КД та ТТ у хворих з фармакорезистентними формами епілепсій.

### Матеріали і методи

Обстежені хворі були розбиті на дві основні і контрольну групи. Комплексне лікування хворих першої основної групи доповнювалося КД (31 особа), другої – ТТ (32 особи). При відборі хворих на лікування КД і ТТ перевага надавалася хворим з генералізованими нападами (44 хворих – 69,8%), інші хворі мали поліморфні напади. Контрольну групу склали 35 хворих, які були відібрані за тими ж критеріями і отримували лікування стандартними АЕП. Середній вибірковий вік хворих в основних і контрольній групах – 23,6±3,8 роки.

Розрахунок раціонів і перевід на КД виконувався згідно з протоколом Лікарні Джона Хопкінса (США) [8], використовувалася дієта з кетогенним коефіцієнтом 4:1 (жири : білки+вуглеводи).

Для трансплантації застосовували препарат кріоконсервованої ЕНТ людини, терміном гестації 6-12 тижнів (клітинністю 20-80 млн/мл). Препарат виготовляли за допомогою м'якої дезінтеграції мозкової тканини ембріона вібрацією з частотою 50 Гц протягом 1 хв у розчині Хенкса; кріоконсервування здійснювалось за допомогою кріопротектора ДМСО (1,4 моль/л) за двохетапною програмою – охолодження зі швидкістю 15°C/хв з зупинкою при -25°C на 20 хв, потім занурення у рідкий азот.

Тканинна трансплантація виконувалася за методикою [3] з використанням субокципітальної

age range (6-10 years) [9].

Although KD is known to be the oldest non-medicamentous way for epilepsy treatment, its place among more up-to-date methods, including surgeries and stimulative means (stimulation of *nervus vagus*, magnetostimulation) has not been defined yet.

By the rate of invasion and direct effect on brain biochemistry the KD may be correctly compared with tissue transplantation (TT), which initially was elaborated as an additional method to discovered microsurgeries and stereotaxic methods [6] directed to the removal of epileptogenic focus. We mean a paracentric way of cryopreserved embryonic nervous tissue (ENT) introduction into CNS of patients.

Efficacy of TT was predominantly estimated at neurosurgical clinics either in combination with invasive intervention [1] or in the clinics of other diseases [2], where epileptic syndrome was not the leading one and, as a result, ENT effect on it was not studied properly.

Determination and comparison of clinical efficacy of such non-medicamentous treatment methods as KD and TT in the patients with pharmacoresistant epilepsy forms served as the aim of investigation.

### Materials and methods

Examined patients were divided into two groups (the main and control ones). Combined treatment of the 1<sup>st</sup> group patients (31 patients) was joined with KD, and the patients of 2<sup>nd</sup> group was joined with TT (32 people). When selecting the patients the advantage was given to ones with generalized seizures (44 patients making 69.8%), the rest suffered from polymorphous seizures. The control group comprised 35 patients chosen according to the same criteria, treated with traditional AEP. An average age of the patients in both groups made 23.6±3.8 years.

Calculation and the choice of the menu and the diet prescription were accomplished according to the protocol of John Hopkins Hospital (USA), the diet with 4:1 coefficient (lipids:proteins+carbohydrates) was used.

For transplantation there was used the preparation of cryopreserved human embryonic neuronal tissue (6-12 gestation weeks) (20-80 mln/ml cellularity). The preparation was produced using a mild disintegration of an embryo brain tissue with 50Hz 1min vibration with Hanks' solution; cryopreservation was performed using DMSO cryoprotectant (1.4mol/l) according to two-stage program: cooling with the rate of 15°C/min with 20 min' stop at -25°C, prior to immersion into liquid nitrogen.

Tissue transplantation was performed according to the method [3] using suboccipital puncture in combination with the complex of measures, provided spreading of the transplant tissue predominantly in liquor brain sites.

Either the patients subjected to TT or their tutors

пункції у комбінації з комплексом засобів, що забезпечували розподіл тканини трансплантату переважно у лікворних просторах головного мозку.

Усі хворі, яким виконувалася ТТ, або їх опікуни підписували письмову інформовану згоду на лікування згідно з вимогами Закону України “Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини” від 16 липня 1999 року № 1007-XV. Для ТТ використовувалися тільки препарати ЕНТ, які були виготовлені Українським банком біологічних об’єктів на базі Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. Усі використані препарати мали сертифікат, що підтверджував стерильність і життєздатність ЕНТ. Використання препарату ЕНТ було також узгоджено з Етичною комісією ІНПН АМН України.

Для виявлення змін об’єктивних і суб’єктивних параметрів епілептичних нападів використовувався адаптований варіант Ліверпульської шкали важкості нападу [7], на основі якої оцінювалася динаміка хвороби через визначені відрізки часу. Ця шкала розроблена для оцінки ефективності антиепілептичних засобів, тому дозволяє дати оцінку стану хворого з урахуванням суб’єктивних та об’єктивних показників (частота і тривалість нападів, міра дезадаптації і т.д.).

Клінічна оцінка проводилася за допомогою обчислювання різниці показників шкали опитувача до лікування і через 1, 3, 6, 12 місяців після. Критерії інтегральних оцінок були такі: відмінно – значення різниці показників шкали негативне і влучає в інтервал різниці двох середньовибіркових (у відношенні до контрольної групи) для імовірності 0,9-0,95; добре – в інтервал для імовірності 0,8-0,9; задовільно – 0,6-0,8; без достовірної відмінності – менше 0,6; погіршення – різниця показників шкали була позитивна і влучала в інтервал для імовірності більше 0,6.

### Результати і обговорення

Зміна стану хворих після трансплантації включала гіперпіретичний і цефалгічний синдроми. У частини хворих відмічались нудота і блювота, в двох випадках були зафіксовані симптоми менінгізму. Головні болі мали вираженість від помірної до сильної, але добре контролювалися ненаркотичними анальгетиками. Описані симптоми в переважній більшості випадків повністю зникали на 2-3-й день після уведення ЕНТ. Після закінчення цього періоду рутинні клінічні аналізи, біохімічні аналізи крові, а також аналіз спинномозкової рідини не виявляли клінічно значущих відхилень від норми.

Максимум відмінної і доброї клінічної результативності при обох варіантах немедикаментозного лікування припадає на 6-місячний рубіж, але цей

signed the document on an informed consent with the treatment, according to the requirement of Ukrainian legislation “On transplantation of human organs and tissues and other anatomic materials” of July 16<sup>th</sup> 1999 N1007-XV. For tissue transplantation there were used only the ENT preparations produced by the Ukrainian bank of biological objects at the base of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine. All the preparations were certified as for ENT sterility and viability. The use of ENT preparations was also confirmed by the Ethic Commission of the Institute of the Neurology, Psychiatry and Narcology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine.

To reveal the changes of objective and subjective parameters of epileptic seizures we have used the adapted variant of the Liverpool’s scale of the seizures severity [7] basing on which the disease dynamics was estimated in certain time periods. This scale was elaborated to estimate the efficiency of antiepileptic methods, and made it possible to evaluate the patient’s state taking into consideration subjective and objective indices (rate and duration of seizures, disadaptation rate etc.).

Clinical estimation was accomplished by counting the difference of the questionnaire scale indices prior to the treatment and in 1, 3, 6, 12 months. Criteria of integral marks were as follows: perfect when the index of the scale differences was negative and within the difference range of two average values (regarding to the control group) for statistical significance of 0.9-0.95; a good mark was within the significance interval of 0.8-0.9; as satisfactory there were marked the values for 0.6-0.8; with no statistical significance the values less than 0.6; and as an aggravation: when the difference of the scale indices was positive and was within the probability interval >0.6.

### Results and discussion

The change in the patients’ state following transplantation included hyperpyretic and cephalgic syndromes. In some patients there was noted nausea and vomiting, in two cases there were recorded meningism symptoms. Headaches were moderate to significant, but were controlled by non-narcotic analgetics. The symptoms described mostly disappeared by the 2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup> day after ENT introduction. Following this period routine clinical analyses, biochemical blood testes, as well as spinal fluid test did not manifest clinically significant deviations from the norm.

The maximum of perfect and good clinical results with both variants of non-medicamentous treatment is by 6<sup>th</sup> month, but this term is a turning- point one, as the effectiveness indices at TT are getting lower, but at KD they are stabilizing and even getting better in the patients keeping to this diet (Table).

термін є “переломним”, бо показники ефективності при ТТ починають знижуватися, а при КД стабілізуватися і навіть поліпшуватися у тих хворих, які продовжували на ній знаходитись (таблиця).

У всіх випадках при ТТ з “відмінним” та “добрим” результатами мав місце період без нападів не менший ніж 2 міс.

Таким чином, до важливої особливості методу ТТ можна віднести практично повну відсутність серйозних ускладнень як при короткострокових, так і при тривалих спостереженнях. ТТ ембріональної нервової тканини показана при медикаментозно резистентних формах епілепсій.

Протипоказаннями до лікування ТТ є: фокальні морфологічні зміни (кістоз, гліоз, абсцеси, паразитарні інфекції, пухлини ЦНС будь-якого гістологічного походження і локалізації, в тому числі і доброякісні); судинні мальформації; схильність до серійного протікання нападів, період після останнього епілептичного статусу менш ніж місяць.

Вплив ТТ при вірусних ураженнях мозку (герпетичному, цитомегаловірусному, коревому і т.д.) не вивчався і важко передбачується.

Порівнюючи показання та протипоказання до застосування досліджуваних немедикаментозних методів можна відмітити, що КД має ті ж самі показання, що і ТТ, але може використовуватися у випадках зі схильністю до серійного протікання нападів та при наявності епілептичного статусу в анамнезі. У той же час у більшості випадків КД може бути рекомендована як немедикаментозний засіб другої лінії, тому що хоча практично не має протипоказань (крім порушень вуглеводного та пуринового обміну), має погану психологічну переносимість, технічно складна та має високу імовірність побічної дії (атерогенні зміни ліпідного складу крові, сечокам'яна хвороба, подагра).

Крім того, при клінічному застосуванні КД і ТТ важливо мати на увазі різний характер розвитку їх лікувального ефекту: від ТТ ефект з'являється швидко, часто “вражає” своєю вираженістю, але в

### Клінічна результативність методів КД та ТТ Clinical results for KD and TT

Результат лікування Treatment result	ТТ TT		КД KD	
	Відсоток Percentage	Кількість хворих Patients number	Відсоток Percentage	Кількість хворих Patients number
Через місяць після лікування One month after treatment				
Відмінний Perfect	23,1	5	16,1	5
Добрий Good	31,25	10	19,3	6
Задовільний Satisfactory	31,25	10	35,5	11
Без достовірної відмінності Without statistical difference	19,8	7	25,8	8
Погіршення Aggravation	—	—	6,4	2
Разом Total	100	32	100	31
Через 6 місяців після лікування Six month after treatment				
Відмінний Perfect	12,5	4	12,9	4
Добрий Good	40,6	13	38,7	12
Задовільний Satisfactory	31,25	10	12,9	4
Без достовірної відмінності Without statistical difference	21,9	5	6,4	2
Невідомо/відмова від КД No data/refusal from KD	—	—	29,0	9
Разом Total	100	32	100	31
Через 12 місяців після лікування Twelve month after treatment				
Відмінний Perfect	6,25	2	16,1	5
Добрий Good	18,75	6	35,5	11
Задовільний Satisfactory	37,5	12	9,6	3
Без достовірної відмінності Without statistical difference	21,9	7	—	—
Погіршення Aggravation	6,25	2	—	—
Невідомо/відмова від КД No data/refusal from KD	9,4	3	38,7	12
Разом Total	100	32	100	31

In all the cases at TT with perfect and good results there was noted the period with no seizures not less than 2months.

Thus one of the most important characteristics of TT method is practically absolute absence of serious complications both during long-term and short observation periods. Embryonic nerve tissue transplantation is indicated at pharmaco-resistant epilepsy forms.

Contraindications are as follows: focal morphological changes (cystosis, glyosis, abscesses, parasite infections, CNS tumors of any gistological origin and localisation including non-malignant ones); vascular malformations; tendency for serial course of the seizures, period after

більшості випадків відносно короточасний (3-8 міс). КД, навпаки, призводить до поступового зменшення кількості та важкості нападів, а досягнутий результат зберігається весь час знаходження на дієті.

### Висновки

Оскільки КД і ТТ застосовувалися нами в групі хворих з резистентними формами епілепсії при неможливості добитися задовільного контролю над епілептичними нападами стандартними засобами антиепілептичної, а також допоміжної медикаментозної терапії, а в більшості випадків були досягнуті позитивний клінічний результат і позитивна динаміка параклінічних показників, можна зробити висновок, що КД і ТТ розширюють можливості лікування епілепсії, а також можуть служити засобом посилення дії антиепілептичних препаратів і подолання резистентності до них.

### Література

1. Антоненко В.Г., Лапоногов О.А., Цимбалюк В.И. и др. Аспекты влияния нейротрансплантации на эпилептическую активность головного мозга // Бюл. УАН.– 1998, №4.– С. 97-100.
2. Барашнев Ю.И., Рымарева О. Н., Воеводин С.М., Сухих Г.Т. Возможности и перспективы использования фетальных тканей и клеток мозга в терапии перинатальных повреждений у новорожденных // Трансплантация фетальных тканей человека.– М., 1996.– С.60-65.
3. Брюховецкий А.С., Ушаков С.О. Клинико-патогенетическое обоснование применения фетальных тканей человека при заболеваниях центральной нервной системы. В сб. Трансплантация фетальных тканей человека.– М., 1996.– С. 53-56.
4. Зенков Л.Р. Медикаментозное лечение эпилепсии // Russian medical journal.– 2001.– №2, С. 18-21.
5. Карлов В.А. Эпилепсия как клиническая и нейрофизиологическая проблема // Korsakov's journal of neurology and psychiatry.– 2000.– №9.– С.15-19.
6. Цимбалюк В.И., Пічкур Л.Ф., Цімейко О.А. Трансплантація ембріональної мозкової тканини у хворих з органічними ураженнями головного мозку // Перший з'їзд нейрохірургів України.– Київ, 1993.– С. 210.
7. Baker G.A., Smith D.F., Jacoby A. et al. Liverpool Seizure Severity Scale revisited // Seizure.– 1998.– Vol.7(3).– P.201-205.
8. Freeman J.M., Kelly M.T., Freeman J.B. The epilepsy diet treatment.– New York: Demos, 1994, P. 32-39.
9. Vining E.P.G., Freeman J.M. et al. Multi-center study of the efficacy of the ketogenic diet // Ann. Neurol.– 1996.– Vol.40.– P. 300-302.

Надійшла 03.04.2003

epileptic status is less than month.

TT effect at viral brain infections (herpes, cytomegalovirus, measles) has not been studied and is not easy to be defined.

Comparing the indications and contraindications as for the use of non-medicamentous methods, we should note that KD has the same indications with TT, but may be used in the cases with the tendency to serial course of the seizures as well as in the presence of epileptic status in anamnesis. At the same time in the most cases KD may be recommended as the non-medicamentous way of second line, as it practically has no contraindications (except the impairments of hydrogen and purine metabolism) is characterised by a low psychological resistance, technically difficult to accomplish and has a high probability of side effects (atherogenic changes of blood lipid content, urolithic disease, podagra).

In addition, during the clinical application of KD and TT it is important to note the various character of their treatment effect development: TT effect appears quickly, its manifestation often "impresses", but in the most of cases it is relatively short term (3-8 months). KD, in contrast, results in a gradual reduction of the number and severity of attacks, and the result achieved is kept during the whole period of keeping the diet requirements.

### Conclusions

It is possible to conclude that KD and TT expand the possibilities for epilepsy treatment, as well as may be the methods, increasing the effect of antiepileptic preparations and may help to overcome the resistance to those, as KD and TT were used by us to treat the group of patients with resistant epilepsy forms when there was impossible to achieve a satisfactory control over epileptic seizures using conventional antiepileptic and additional medical therapy, and in the majority of cases there have been achieved a positive clinical result and positive dynamics of paraclinical indices.

### References

1. Antonenko V.G., Laponogov O.A., Tsybalyuk V.I. et al. Aspects of neurotransplantation effect on brain epileptic activity // Bul. UAN.– 1998.– N4.– P.97-100.
2. Barashnev Yu.I., Rymareva O.N., Voevodin S.M., Sukhikh G.T. Possibilities and perspectives of the use of fetal tissues and cells in the therapy of perinatal damages in newborns// Human fetal tissues transplantation.– 1996.– P.60-65.
3. Brukhovetsky A.S., Ushakov S.O. Clinical and pathogenetic background for the use of human fetal tissues during CNS diseases. In: Transplantation of human fetal tissues.– M.– 1996.– P. 53-56.
4. Zenkov L.R. Medicamentous epilepsy treatment // Russian Medical Journal.– 2001.– N2.– P. 18-21.
5. Karlov V.A. Epilepsy as a clinical and neurophysiological problem // Korsakov's journal of neurology and psychiatry.– 2000.– N9.– P. 15-19.

6. *Tsybalyuk V.I., Pichkur L.F., Tsymeyko O.A.* Embryonic nerve tissue transplantation in the patients with organic brain impairments // The 1<sup>st</sup> meeting of neurosurgeons of Ukraine.– Kyiv, 1993.– P.210.
7. *Baker G.A., Smith D.F., Jacoby A., et al.* Liverpool Seizure Severity Scale revisited // *Seizure.*– 1998.– Vol.7(3).– P.201-205.
8. *Freeman J.M., Kelly M.T., Freeman J.B.* The epilepsy diet treatment.– New York: Demos, 1994, P. 32-39.
9. *Vining E.P.G., Freeman JM, et al.* Multi-center study of the efficacy of the ketogenic diet // *Ann. Neurol.*– 1996.– Vol.40.– P. 300-302.

*Accepted in 03.04.2003*